



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques

Ecole Doctorale Sciences et Ingénierie Ressources Procédés Produits Environnement

Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire UMR CNRS-INPL 7568

THESE

Présentée publiquement pour obtenir le grade de

DOCTEUR
DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

Spécialité : Génie des procédés et des produits

Par

Ludovic DUPAYAGE

« Elaboration contrôlée de glycopolymères amphiphiles à partir de polysaccharide : synthèse de Dextrane-g-PMMA par polymérisation radicalaire par transfert d'atome »

Soutenue publiquement le 3 février 2009
devant la Commission d'Examen

MEMBRES DU JURY

Présidente :	Pr. Catherine AMIEL
Rapporteurs :	Pr. Laurent FONTAINE Pr. Daniel TATON
Directeur	Dr. Jean-Luc SIX
Co-directrice	Dr. Cécile NOUVEL

*A Aline, Emma,
et au petit à venir.*

Le travail présenté dans ce mémoire a été effectué au sein du groupe « Polymères et Matériaux de spécialité » du Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire (UMR CNRS-INPL 7568, Groupe ENSIC, Nancy). Je remercie en premier lieu Madame Brigitte Jamard, Directrice du laboratoire et de l'Ecole Européenne d'Ingénieurs en Génie des Matériaux (EEIGM), de m'y avoir accueillie.

J'adresse ma plus vive reconnaissance à Monsieur Jean-Luc SIX, Maître de conférence à l'Ecole Européenne d'Ingénieurs en Génie des Matériaux (EEIGM) et Madame Cécile Nouvel, Maître de conférence à l'Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques (ENSIC), pour m'avoir encadré et avoir rendu ce travail si passionnant. Je les remercie pour leur confiance qu'ils m'ont donné au cours de ces trois années, leur patience immuable, leur disponibilité de chaque instant, et la qualité scientifique de leurs nombreux conseils qui m'ont permis d'aboutir à la réalisation de ce travail. Néanmoins, ces quelques mots ne sont pas suffisants pour exprimer toute ma gratitude.

Je voudrais remercier Madame Catherine Amiel, Professeur à l'Institut de Chimie et des Matériaux Paris-Est (ICMPE, UMR-7182), d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et d'être la présidente de jury.

Que Monsieur Laurent Fontaine, Professeur au Laboratoire de Chimie Organique Macromoléculaire à l'université du Maine (LCOM, UMR-6011), et Monsieur Daniel Taton, Professeur au Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques à l'université Bordeaux I (LCPO, UMR-5629) trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger ce travail et d'en être rapporteur.

Je tiens sincèrement à remercier Madame Edith Dellacherie, Professeure émérite à l'ENSIC, pour sa gentillesse et son soutien moral.

Un grand merci à Emmanuelle Marie, Chargée de Recherche au CNRS, Alain Durant, Professeur au LSCG, Michelle Leonard, Chargée de Recherche au CNRS, et Jérôme Babin, Maître de conférence à l'ENSIC, pour leur appui scientifique et leur gentillesse.

J'adresse mes remerciements à Madame Marie-Christine Grassiot et Monsieur Jean-Claude Silvaut pour leur aide et leur appui technique tout au long de ces années. Je tiens également à remercier Messieurs Olivier Fabre pour les études en RMN et la disponibilité

dont il a fait preuve. Je remercie Mesdames Jeanine Fourier et Dominique Stork pour leur aide administrative et leur habituelle bonne humeur.

Je voudrais remercier Señorita Pili Sales Torrents qui a apporté sa motivation et ses qualités à la réalisation de ces travaux au cours de son stage au laboratoire.

Un grand merci à tous mes collègues passés et présents avec qui j'ai passé de très bons moments et qui ont su mettre une bonne ambiance lors des repas et pauses café : Dr. Anne-sophie, Dr. Magali, Emeline, Sébastien, Jing, Florent et dans le bureau : Man (la gentillesse incarnée), Rudy (courage plus que 3 ans), Charlotte (bonne chance avec le suivant), Hervé (ma copine <3), Maxime (le bleu) et nos amies les thaïs (P')Poup (thaï dance teacher), (Noung)Nan (badgirl !), (Noung)Nuch (I don't remember her), et (Maak Noung)Nat (Supermodel) : « Sawatdii krab, Kun tong kan tza hot kap pom mi ? ». Je ne saurais également oublier tous les membres du laboratoire qui ont, de près ou de loin, contribué à l'accomplissement de ces travaux.

Enfin, un grand merci du fond du cœur à mes parents et ma petite famille. Merci à Aline pour sa patience et son soutien, et à mon petit cœur Emma.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE

Partie I – Etude Bibliographique **Techniques de polymérisation radicalaire contrôlée** **utilisées pour obtenir des architectures complexes à** **base de polysaccharides.**

I. INTRODUCTION	- 5 -
II. LES POLYSACCHARIDES	- 5 -
II.A. PRESENTATION DE QUELQUES POLYSACCHARIDES	- 6 -
II.B. LE DEXTRANE	- 9 -
III. POLYMERISATION RADICALAIRE CONTROLEE (PRC).....	- 12 -
III.A. NOTIONS DE POLYMERISATIONS VIVANTE ET CONTROLEE	- 12 -
III.B. PARAMETRES A VERIFIER	- 13 -
III.C. PRINCIPE D'UNE POLYMERISATION RADICALAIRE CONTROLEE.....	- 14 -
III.D. DISSOCIATION-RECOMBINAISON	- 15 -
III.E. TRANSFERT D'ATOME	- 18 -
III.F. TRANSFERT DE CHAINE DEGENERATIF	- 39 -
III.G. RESUME ET COMPARAISON DES SYSTEMES NMP, ATRP ET RAFT	- 44 -
IV. ELABORATION D'ARCHITECTURES GLYCOPOLYMERES.....	- 45 -
IV.A. NOTION DE GLYCOPOLYMERES	- 46 -
IV.B. POLYMERISATION DE GLYCOMONOMERES	- 46 -
IV.C. ARCHITECTURES A BASE D'OLIGO/POLYSACCHARIDES NATURELS	- 48 -
V. CONCLUSION DE L'ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	- 72 -

PARTIE II

Synthèse de glycopolymères dextrane-g-poly(méthacrylate de méthyle)

OBJECTIFS ET STRATEGIE DE SYNTHÈSE..... -75-

CHAPITRE I : MODIFICATIONS CHIMIQUES DU DEXTRANE : SYNTHÈSE DES MACROAMORCEURS..... - 79 -

I. SYNTHÈSE DE MACROAMORCEURS D'ATRP A BASE DE DEXTRANE VIA UNE « METHODE INDIRECTE »	- 79 -
I.A. CHOIX DE LA METHODE DE PROTECTION.....	- 80 -
I.B. ESTERIFICATION DE POLYSACCHARIDES	- 82 -
I.C. ACÉTYLATION PARTIELLE DU DEXTRANE	- 93 -
I.D. INTRODUCTION DES GROUPEMENTS AMORCEURS	- 104 -
II. SYNTHÈSE EN UNE ÉTAPE DE MACROAMORCEURS D'ATRP A BASE DE DEXTRANE : « METHODE DIRECTE ».....	- 117 -
II.A. CHOIX DES CONDITIONS DE SYNTHÈSE	- 117 -
II.B. MISE EN ÉVIDENCE DES GROUPEMENTS AMORCEURS SUR LE DEXTRANE	- 120 -
II.C. INFLUENCE DES CONDITIONS OPÉRATOIRES SUR LES TAUX DE MODIFICATION (τ_{BR})	- 122 -
II.D. SOLUBILITÉ DES MACROAMORCEURS DexBr	- 124 -
III. ORDRE DE REACTIVITÉ DES DIFFÉRENTS OH DU DEXTRANE	- 124 -
IV. STABILITÉ CHIMIQUE DU DEXTRANE	- 128 -
IV.A. MÉTHODES D'ANALYSES	- 128 -
IV.B. MÉTHODES A « BLANCS »	- 128 -
IV.C. STABILITÉ APRÈS MODIFICATION CHIMIQUE DU DEXTRANE	- 129 -
V. RÉSUMÉ – CONCLUSION DU CHAPITRE.....	- 135 -

**CHAPITRE II : HOMOPOLYMERISATION DU MMA PAR ATRP
DANS LE DMSO - 137 -**

I. CHOIX DES CONSTITUANTS DE L'ATRP.....	- 137 -
II. MISE AU POINT DES CONDITIONS DE POLYMERISATION.....	- 138 -
II.A. ESSAIS PRELIMINAIRES.....	- 138 -
II.B. INFLUENCE DE LA QUANTITE INITIALE DE Cu^{II} ET DE LA TEMPERATURE.....	- 140 -
II.C. INFLUENCE DU LIGAND UTILISE.....	- 145 -
III. RESUME – CONCLUSION DU CHAPITRE.....	- 153 -

**CHAPITRE III : SYNTHESE DE GLYCOPOLYMERES DEXTRANE-g-
PMMA - 155 -**

I. POLYMERISATION DU MMA A PARTIR DES DexAcBr.....	- 156 -
I.A. VERIFICATION DU CONTROLE DE L'ATRP.....	- 156 -
I.B. VERIFICATION DE LA CROISSANCE DES CHAINES PMMA A PARTIR DES DEXACBR.....	- 158 -
I.C. ETUDE DES GREFFONS PMMA	- 161 -
I.D. HYDROLYSE DES FONCTIONS ACETATE SUR LES $\text{DEX}^{\text{A}}\text{AC-g-PMMA}$	- 166 -
II. POLYMERISATION DU MMA A PARTIR DES DexBr	- 171 -
II.A. INFLUENCE DES PARAMETRES REACTIONNELS SUR LE CONTROLE DE L'ATRP ...	- 173 -
II.B. VERIFICATION DE LA CROISSANCE DES GREFFONS PMMA A PARTIR DES DEXBR	- 181 -
III. INFLUENCE DES MACROAMORCEURS DexAcBr ET DexBr SUR LA CINETIQUE D'ATRP	- 182 -
III.A. CONSTANCE D'EQUILIBRE D'ATRP (K_{ATRP}).....	- 183 -
III.B. EFFICACITE MOYENNE D'AMORÇAGE (EFF)	- 185 -
IV. STABILITE DU DEXTRANE LORS DE LA POLYMERISATION DU MMA	- 187 -
V. RESUME-CONCLUSION DU CHAPITRE	- 187 -

CHAPITRE IV : ETUDE PRELIMINAIRE DES PROPRIETES TENSIOACTIVES - 191 -

I. INTRODUCTION - 191 -

II. TENSIOMETRIE INTERFACIALE - 192 -

 II.A. GENERALITE - 192 -

 II.B. RESULTATS EXPERIMENTAUX..... - 195 -

III. RESUME – CONCLUSION DU CHAPITRE..... - 199 -

CONCLUSI ON GENERALE

PERSPECTI VES

PARTI E EXPERI MENTALE

LI STES DES FI GURES, SCHEMAS ET TABLEAUX

GLOSSAIRE

GLOSSAIRE

Monomères :

S	styrène
DVB	divinylbenzène
MAA	acide méthacrylique
MA	acrylate de méthyle
BuA	acrylate de <i>n</i> -butyle
<i>t</i> BuA	acrylate de <i>tert</i> -butyle
MMA	méthacrylate de méthyle
HEMA	méthacrylate de 2-hydroxyéthyle
DMAEMA	méthacrylate de diméthylaminoéthyle
PEGMA	méthacrylate de poly(éthylène glycol) ω -méthoxy
VAc	acétate de vinyle

Polymères :

MC	méthylcellulose
CMC	carboxyméthylcellulose
HEC	hydroxyéthylcellulose
HPC	hydroxypropylcellulose
HPMC	hydroxypropylméthylcellulose
PS	polystyrène
PMA	poly(acrylate de méthyle)
PBuA	poly(acrylate de butyle)
<i>Pt</i> BuA	poly(acrylate de <i>tert</i> -butyle)
PMMA	poly(méthacrylate de méthyle)
PHEMA	poly(méthacrylate de 2-hydroxyéthyle)
PDMAEMA	poly(méthacrylate de diméthylaminoéthyle)
PVAc	poly(acétate de vinyle)
PNIPAAm	poly(<i>N</i> -isopropylacrylamide)
P4VP	poly(4-vinylpyridine)

Réactifs :

LiCl	chlorure de lithium
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
NEt ₃	triéthylamine
TosCl	chlorure de <i>p</i> -toluènesulfonyl
MesCl	chlorure de méthanesulfonyl
DCC	N,N-dicyclohexylcarbodiimide
CDI	N,N'-carbonyldiimidazole

Nitroxydes :

TEMPO	2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy
DEPN (SG-1)	N- <i>tert</i> butyl-N-(1-diéthylphosphono-2,2-diméthylpropyl)nitroxyde
TIPNO	2,2,5-triméthyl-4-phényl-3-azahéxane nitroxyde

Amorceurs d'ATRP :

EiBr	2-bromoisobutanoate d'éthyle
Br ₂ BBR	bromure de 2-bromoisobutanoyl
HOOC <i>i</i> PrBr	acide 2-bromoisobutanoïque
2CPCI	chlorure de 2-chloropropanoyl

Ligands d'ATRP :

Cyclam-B	4,11-diméthyl-1,4,8,11-tétraazabicyclo[6.6.2]hétéradécane
Me ₆ TREN	tris(2-(diméthylamino)éthyl)amine
TPMA	tris-[(2-pyridyl)méthyl]amine
PMDETA	N,N,N',N',N''-pentaméthyl-diéthylène-triamine
MA ₆ TREN	tris(2-(di(2-méthoxycarbonyl)-éthyl)amino)éthyl)amine
dNdpy	4,4'-di(5-nonyl)-2,2'-bipyridine
bpy	2,2'-bipyridine
HMTETA	1,1,4,7,10,10-hexaméthyl-triéthylène-tétramine
<i>n</i> -Pr-PMI	<i>N</i> -(<i>n</i> -propyl)-2-pyridylméthanimine

Solvants :

DMSO	diméthylsulfoxyde
DMAc	N,N'-diméthylacétamide
DMF	N,N-diméthylformamide
DMI	1,3-diméthyl-2-imidazolidinone
THF	tétrahydrofurane
MeOH	méthanol
NMP	N-méthylpyrrolidinone
NMI	N-méthylimidazole

Divers

PRC	Polymérisation Radicalaire Contrôlée
SFR	Radical libre stable (Stable Free Radical)
SFRP	Polymérisation par radical libre stable
NMP	Polymérisation par les nitroxydes (Nitroxide Mediated Polymerization)
ATRP	Polymérisation Radicalaire par Transfert d'Atome (Atom Transfer Radical Polymerization)
ATRA	Addition Radicalaire par Transfert d'Atome
PRE	Effet du Radical Persistant (Persistant Radical Effect)
RTCP	Polymérisation par Transfert de Chaîne Réversible
RAFT	Transfert Réversible de chaînes par Addition-Fragmentation
MADIX	MAcromolecular Design via the Interchange of Xanthates
CTA	Agent de Transfert de Chaînes

Cinétique de polymérisation :

X	atome d'halogène
R [•]	espèce radicalaire
RX	amorceur halogéné
Mt ⁿ	métal de transition au degré d'oxydation <i>n</i> (ex. Cu ^I)
Mt ⁿ -Y	métal de transition au degré d'oxydation <i>n</i> et son contre-ion (ex. Cu ^I X)
Mt ⁿ -Y/L ^m	métal de transition complexé par <i>m</i> ligand(s)
X-Mt ⁿ⁺¹ -Y/L ^m	complexe métallique au degré d'oxydation <i>n</i> +1 et porteur d'un atome d'halogène (ex. Cu ^{II} Br ₂)

k_p	constante cinétique de propagation
k_t	constante cinétique de terminaison
k_{tr}	constante cinétique de transfert
k_{act}	constante cinétique d'activation
$k_{désact}$	constante cinétique de désactivation
K_{ATRP}	constante d'équilibre d'ATRP
k_{app}	constante cinétique apparente
K_{eq}	constante d'équilibre d'une NMP
k_d	constante cinétique de dissociation
k_{rec}	constante cinétique de recombinaison
$k_{éch}$	constante cinétique d'échange
k_a	constante cinétique d'addition
k_f	constante cinétique de fragmentation

Appareils et techniques d'analyses :

IRTF (ATR)	Infra-Rouge à Transformée de Fourier (mode Réflexion Totale Atténuée)
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
COSY	COrelated SpectroscopY
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
SEC	Chromatographie d'Exclusion Stérique
SEC-MALLS	Chromatographie d'Exclusion Stérique couplée à un diffusiomètre laser multiangles (Multi Angle Laser Light Scattering)
EPR	Résonance Paramagnétique Electronique
GLC-MS	couplage Chromatographie Liquide-Gaz/Spectroscopie de Masse
DLS	diffusion de la lumière dynamique (Dynamic Light Scattering)
SLS	diffusion de la lumière statique (Static Light Scattering)
AFM	Microscopie à Force Atomique
MET	Microscopie Electronique par Transmission
MEB	Microscopie Electronique à Balayage

Caractérisation des polymères :

DS	Degré de Substitution : nombre de fonctions OH substituées par unité glucopyranose (au maximum égal à 3)
----	--

$\overline{M}_n$	masse molaire moyenne en nombre (g/mol)
$\overline{M}_w$	masse molaire moyenne en masse (g/mol)
I_p	indice de polymolécularité ($= \overline{M}_w / \overline{M}_n$)
τ_{Ac}	nombre moyen de groupements acétate pour 100 fonctions alcool du dextrane initial
τ_{Br}	nombre moyen de groupements amorceurs pour 100 fonctions hydroxyle du dextrane initial
Conv.	taux de conversion (exprimé en %)
Eff	efficacité moyenne d'amorçage
$\overline{DP}_n$	degré de polymérisation moyen en nombre
$\overline{N}_{\text{amorceur}}$	nombre moyen de sites amorceurs pour 100 unités glucopyranose
$\overline{N}_{\text{greffons}}$	nombre moyen de greffons PMMA pour 100 unités glucopyranose
dn/dc	incrément d'indice de réfraction
F^n_{PMMA}	fraction molaire en unités monomères dérivées du MMA dans un glycopolymère Dex-g-PMMA
F^m_{PMMA}	fraction massique en PMMA dans un glycopolymère Dex-g-PMMA

Propriétés physico-chimiques des polymères : tensiométrie

σ	tension interfaciale (mN/m)
CMC	concentration micellaire critique
C_{AC}	concentration d'agrégation critique (mol/L)
C_{crit}	concentration critique (mol/L)
pCx	efficacité d'un tensioactif
Π_{crit}	effectivité (mN/m)

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Au cours du 20^{ème} siècle, le développement de l'industrie chimique a joué un rôle primordial dans de nombreux domaines. Cependant, une révolution industrielle insouciante et des catastrophes telles que Seveso (Italie 1976), Bhopal (Inde 1984) ou plus récemment l'explosion de l'usine AZF (Toulouse 2001) ont contribué à la mauvaise réputation de ce secteur industriel. Une réflexion sur l'éthique de cette branche industrielle s'est engagée depuis le rapport de la « commission Bruland » qui avait proposé en 1987 une politique de développement durable, c'est-à-dire « un développement répondant aux besoins du présent, sans compromettre la capacité des générations futures de répondre aux leurs ». Avec le même objectif, les Etats-Unis adoptaient au début des années 90 la loi de prévention sur la pollution (Pollution Prevention Act) aboutissant à l'émergence du concept de « chimie verte ». Ce concept consiste à concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation de substances dangereuses, de façon à prévenir la pollution liée aux activités chimiques. C'est dans ce cadre de développement durable, que le « Pacte écologique » a tout d'abord été proposé par Nicolas Hulot lors de la campagne présidentielle française de 2007. Le premier Grenelle français de l'environnement s'est ensuite tenu en octobre 2007 et a permis de prendre des décisions politiques à long terme en matière d'environnement et de développement durable. Parmi les thèmes abordés on peut citer « préserver la biodiversité et les ressources naturelles » mais aussi « instaurer un environnement respectueux de la santé ». Une réflexion intergroupes a également portée sur les déchets.

Pour une gestion responsable des matières plastiques et leur intégration dans une véritable politique de développement durable, il est essentiel de faire appel aux ressources renouvelables (ressources naturelles dont le stock peut se reconstituer sur une période courte à l'échelle humaine) pour développer par exemple de nouveaux matériaux polymères fonctionnels. En effet, l'utilisation du pétrole, pilier des filières de l'énergie, de la chimie et donc des matériaux polymères, pose des problèmes importants à différents niveaux : environnemental (émission de gaz à effet de serre), économique (augmentation des prix du pétrole au fur et à mesure que les réserves s'amenuisent) et géopolitique (dépendance envers les pays producteurs).

Parmi les biopolymères issus des ressources renouvelables, les polysaccharides fournissent une alternative intéressante aux polymères de synthèse. L'une de leurs principales propriétés est sans doute leur biodégradabilité qui s'effectue par une voie hydrolytique, enzymatique ou par l'intermédiaire de microorganismes. Cela peut être un inconvénient majeur pour certaines applications, mais aussi un attrait à exploiter pour d'autres domaines. Dans le but de moduler ou d'améliorer leurs propriétés, les polysaccharides peuvent subir diverses modifications chimiques ou enzymatiques. Ainsi, la synthèse de glycopolymères (dans notre cas polysaccharides associés à d'autres polymères) apparaît comme une voie particulièrement intéressante. Le formidable potentiel des polysaccharides intéresse directement de nombreux secteurs industriels tels que la papeterie, le textile, l'emballage, la santé, l'hygiène, le bâtiment ou les transports. On peut par exemple imaginer certains glycopolymères présentant des propriétés amphiphiles, capables de remplacer les tensioactifs souvent toxiques vis-à-vis de l'environnement mais couramment employés dans de nombreuses formulations. Toutefois, l'utilisation de tels glycopolymères ne se limite pas à résoudre uniquement les problèmes de pollution. Ils peuvent, par exemple, être aussi utilisés dans des applications biomédicales sous réserve qu'ils présentent une certaine biocompatibilité. Les glycopolymères suscitent ainsi un vif intérêt pour la fabrication de biomatériaux destinés à la réparation de lésions, à l'ingénierie tissulaire, à la vectorisation de principes actifs, ou encore pour modifier et rendre biocompatible une surface hydrophobe.

Depuis plusieurs années, le Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire a mené des travaux importants sur la synthèse et l'étude physico-chimique de copolymères amphiphiles obtenus par modification chimique de polysaccharides. Dernièrement, des glycopolymères de type dextrane-g-poly lactide ont été obtenus grâce à une stratégie de synthèse dite « grafting from ». L'association de ces deux polymères entièrement biodégradables et biocompatibles semble particulièrement attractive pour des applications dans le domaine biomédical. En effet, le poly(D,L-lactide) est l'un des constituants les plus utilisés dans les matrices de vecteurs particulières de principes actifs, et certains dérivés du dextrane sont employés ou proposés pour de certaines applications *in vivo*.

Dans la continuité de ces travaux, nous avons souhaité réaliser la synthèse de dextrane-g-poly(méthacrylate de méthyle). Rappelons que le poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA) est utilisé dans le domaine biomédical pour la fabrication de ciments osseux, d'implants intraoculaires, de prothèses dentaires ou encore de membranes pour hémodialyseurs. Le méthacrylate de méthyle, monomère couramment utilisé en

polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP), a surtout été employé dans nos travaux comme monomère modèle dans le but d'orienter nos futures recherches qui mettront en jeu d'autres dérivés méthacryliques aux propriétés adéquates.

L'objectif des travaux de cette thèse était donc de synthétiser, de manière contrôlée, des copolymères dextrane-g-poly(méthacrylate de méthyle) et d'évaluer de façon prospective leur potentiel tensioactif. Ce manuscrit est ainsi composé de deux parties :

Dans la première partie, une présentation rapide des polysaccharides, et plus particulièrement du dextrane, sera donnée. Le principe d'une polymérisation radicalaire contrôlée sera ensuite exposé et les principales méthodologies seront développées. Enfin, nous ferons le bilan des glycopolymères obtenus par polymérisation radicalaire contrôlée déjà décrits dans la littérature, en les classant selon leurs architectures et leurs modes d'obtention.

Dans la seconde partie, les deux stratégies de synthèse employées pour obtenir les copolymères désirés seront discutées. Pour chaque voie, toutes les étapes de synthèse seront examinées en détail. Ainsi, les modifications chimiques du dextrane, le contrôle de la polymérisation radicalaire par transfert d'atome à partir d'un amorceur modèle puis à partir des macroamorceurs polysaccharides, et, si nécessaire, le clivage des groupements protecteurs seront tour-à-tour étudiés. En parallèle, une attention particulière sera portée à la stabilité du tronc polysaccharide au cours des différentes étapes de la synthèse. Enfin, nous présenterons les résultats préliminaires concernant les propriétés interfaciales des copolymères obtenus.

***Partie I - Etude bibliographique :
Techniques de polymérisation
radicalaire contrôlée utilisées pour
obtenir des architectures complexes à
base de polysaccharides.***

Partie I – Etude Bibliographique

Techniques de polymérisation radicalaire contrôlée utilisées pour
obtenir des architectures complexes à base de polysaccharides.

I. INTRODUCTION	- 5 -
II. LES POLYSACCHARIDES.....	- 5 -
II.A. PRESENTATION DE QUELQUES POLYSACCHARIDES	- 6 -
II.B. LE DEXTRANE.....	- 9 -
II.B.1. Structure et biosynthèse.....	- 9 -
II.B.2. Propriétés du dextrane	- 10 -
II.B.3. Applications dans le domaine biomédical	- 12 -
III. POLYMERISATION RADICALAIRE CONTROLEE (PRC).....	- 12 -
III.A. NOTIONS DE POLYMERISATIONS VIVANTE ET CONTROLEE	- 12 -
III.B. PARAMETRES A VERIFIER	- 13 -
III.C. PRINCIPE D'UNE POLYMERISATION RADICALAIRE CONTROLEE (PRC)	- 14 -
III.D. DISSOCIATION-RECOMBINAISON.....	- 15 -
III.E. TRANSFERT D'ATOME.....	- 18 -
III.E.1. Mécanisme de l'ATRP	- 19 -
III.E.2. Effet du Radical Persistant (PRE)	- 21 -
III.E.3. Composants principaux d'une ATRP	- 23 -
a) Monomères.....	- 23 -
b) Catalyseurs métalliques.....	- 23 -
c) Ligands.....	- 24 -
d) Amorceurs.....	- 26 -
e) Importance du système d'amorçage	- 28 -
f) Solvants	- 30 -
III.E.4. Elimination du système catalytique.....	- 31 -
a) Séparation de catalyseurs solubles	- 32 -
b) Utilisation de supports catalytiques en ATRP	- 33 -
III.E.5. Vers une diminution de la quantité de catalyseur cuivré en ATRP	- 34 -

Partie I – Etude Bibliographique

a) Cas de l' ATRP inverse et de l' ATRP SR/NI	- 34 -
b) Cas de l' AGET	- 36 -
c) Cas de l' ARGET	- 36 -
d) Cas de l' ICAR	- 37 -
III.E.6. Polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'électron (SET)	- 38 -
III.F. TRANSFERT DE CHAÎNE DEGENERATIF	- 39 -
III.F.1. Transfert dégénératif par transfert d'atomes	- 40 -
III.F.2. Transfert dégénératif par addition-fragmentation	- 41 -
a) Oligométhacrylates insaturés	- 41 -
b) Dithioesters et dérivés	- 42 -
III.G. RESUME ET COMPARAISON DES SYSTEMES NMP, ATRP ET RAFT	- 44 -
IV. ELABORATION D'ARCHITECTURES GLYCOPOLYMERES	- 45 -
IV.A. NOTION DE GLYCOPOLYMERES	- 46 -
IV.B. POLYMERISATION DE GLYCOMONOMERES	- 46 -
IV.C. ARCHITECTURES A BASE D'OLIGO/POLYSACCHARIDES NATURELS	- 48 -
IV.C.1. Copolymères à blocs	- 48 -
a) Par ATRP	- 48 -
b) Par NMP	- 51 -
c) Par RAFT/MADIX	- 52 -
IV.C.2. Copolymères greffés	- 53 -
a) Par ATRP	- 54 -
b) Par NMP	- 63 -
c) Par RAFT/MADIX	- 64 -
IV.C.3. Copolymères en étoiles	- 68 -
a) Méthode « core-first »	- 68 -
b) Méthode « arms-first »	- 71 -
V. CONCLUSION DE L'ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	- 72 -

I.INTRODUCTION

Cette étude bibliographie portera sur les différents glycopolymères décrits dans la littérature. Succinctement, les glycopolymères peuvent être décrits comme des architectures macromoléculaires possédant une partie saccharide (la notion sera détaillée dans le paragraphe IV.A de cette partie). Seuls les glycopolymères obtenus *via* un schéma de synthèse mettant en jeu une polymérisation radicalaire contrôlée (PRC) seront présentés. Ainsi, après une rapide présentation des polysaccharides et plus particulièrement du dextrane, le principe d'une PRC sera exposé et les principales méthodologies seront développées. Puis nous nous intéresserons à l'utilisation de ces techniques comme outil permettant de contrôler l'architecture de glycopolymères à blocs, greffés ou en étoile.

II.LES POLYSACCHARIDES

La structure des cycles saccharides a été élucidée dans les années 1930. Les polymères à base de cycle saccharides, les polysaccharides, ont ensuite été rapidement découverts dans tous les organismes vivants, végétaux et animaux.

Les polysaccharides, macromolécules encore appelées glycanes, sont constitués par l'enchaînement d'oses (monosaccharides) tels que le glucose, le mannose, le fructose... Ils présentent une grande diversité dans leur structure, aussi bien en termes de nature chimique des oses enchaînés, que de leur type d'enchaînement, de longueur des chaînes, de taux de ramifications ^[1]... Les polysaccharides naturels sont soit associés à la paroi des cellules, soit produits par certaines cellules ou microorganismes. Dans ce dernier cas, on parle d'exo- ou d'endopolysaccharides selon qu'ils sont sécrétés dans le milieu extérieur ou retenus intracellulairement. D'une large diversité, les exopolysaccharides sont utilisés comme rhéo-épaississants, tensioactifs, stabilisants, ou encore comme additifs alimentaires.

Cependant, en dépit de l'intérêt croissant pour l'utilisation de polymères d'origine naturelle comme les polysaccharides, certains inconvénients demeurent. Ceux-ci sont liés, entre autres, au problème de reproductibilité d'un échantillon à un autre en termes de masse molaire, de structure voire de composition chimique. Les conditions de dégradabilité et de biocompatibilité sont spécifiques à chaque type de polysaccharides et certains peuvent présenter une certaine antigénécité préjudiciable dans le cas d'une utilisation dans le domaine biomédical.

II.A.PRESENTATION DE QUELQUES POLYSACCHARIDES

La cellulose

La cellulose est le polymère naturel le plus abondant, composé d'unités glucopyranose liées en β -1 $\rightarrow$ 4 (Figure I-1). La cellulose, très cristalline, est insoluble dans l'eau. Néanmoins, on peut préparer plusieurs dérivés hydrosolubles tels que la méthylcellulose (MC), la carboxyméthylcellulose (CMC), l'hydroxyéthylcellulose (HEC), l'hydroxypropylcellulose (HPC), ou encore l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC). Certains de ces dérivés ont des propriétés tensioactives et émulsifiantes. Par exemple, la HPMC permet de stabiliser des émulsions de triglycérine (huile de miglyol) dans l'eau [2].

Depuis les premiers travaux de Landoll [3], beaucoup des dérivés cellulosiques ont été modifiés par de longues chaînes hydrocarbonées [4] (Schéma I-1), certains sont même disponibles commercialement [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12] et largement employés dans diverses applications [4, 13] notamment en tant que tensioactifs, agents de dispersion, adhésifs, etc... Les dérivés cellulosiques sont probablement les dérivés polysaccharides les plus étudiés depuis ces dix dernières années.

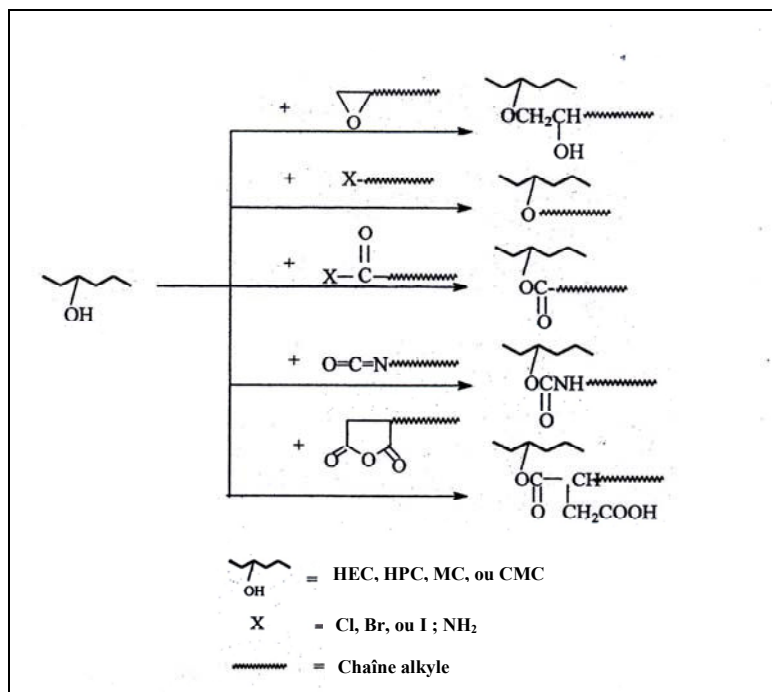


Schéma I-1 : Différentes voies pour modifier hydrophobiquement les dérivés de la cellulose (HEC : hydroxyéthylcellulose, HPC : hydroxypropylcellulose, MC : méthylcellulose, CMC : carbométhylcellulose) [4].

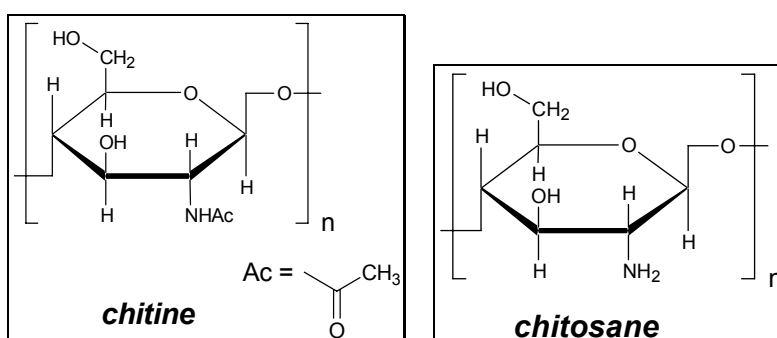


Figure I-2 : Structures de la chitine et du chitosane.

L'amidon

L'amidon est un glucide complexe de réserve pour les végétaux. C'est une des ressources caloriques principales pour l'espèce humaine, car il est le constituant principal des céréales (riz, maïs, blé, sorgho...) ou de la pomme de terre. Ce polysaccharide est composé de deux fractions composées d'unités glucopyranose liées principalement en α -1 $\rightarrow$ 4 (Figure I-3) [21].

- l'amylose (constitue environ 25% de l'amidon) est un polysaccharide plutôt linéaire, formé par l'enchaînement de 600 à 1000 unités.
- l'amylopectine (constitue environ 75% de l'amidon) est un polysaccharide comportant en moyenne une ramification (liée en α -1 $\rightarrow$ 6) toutes les 25 unités. La chaîne totale peut contenir entre 10 000 et 100 000 unités glucopyranose.

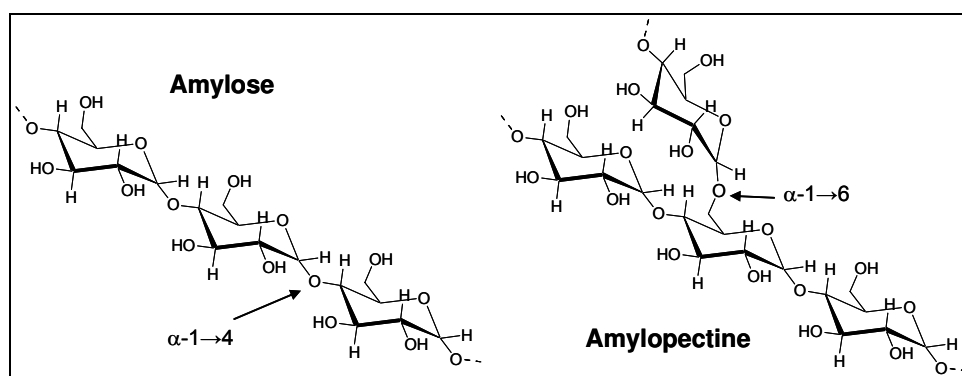


Figure I-3 : Structures de l'amylose et de l'amylopectine.

Le pullulane

Le pullulane (Figure I-4) est un polysaccharide neutre, hydrosoluble. Il est produit à partir de l'amidon par la levure *Aureobasidium pullulans* [22]. Il se compose d'une chaîne linéaire flexible formée d'unités glucopyranose liées en α -1 $\rightarrow$ 4 qui sont incluses dans des unités maltotriose liées en α -1 $\rightarrow$ 6. En Europe, l'usage de pullulane est accepté dans les enveloppes de compléments alimentaires (additif E1204) présentés sous forme de gélules et de comprimés, ainsi que dans les films comestibles des confiseries destinées à rafraîchir l'haleine.

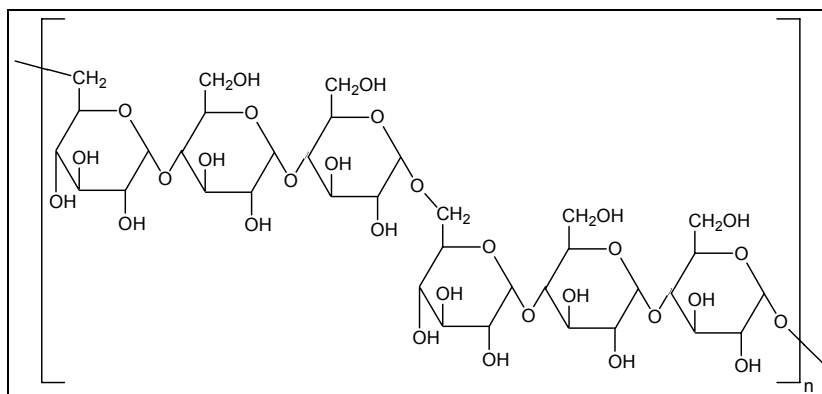


Figure I-4 : Structure du pullulane

II.B.LE DEXTRANE

II.B.1. Structure et biosynthèse

Les dextrans sont des polysaccharides bactériens majoritairement linéaires, constitués par l'enchaînement d'unités glucopyranose liées en α -1 $\rightarrow$ 6 [23, 24, 25]. Néanmoins, ils peuvent présenter des greffons liés à la chaîne principale en α -1 $\rightarrow$ 2, α -1 $\rightarrow$ 3 et/ou α -1 $\rightarrow$ 4. Le nombre, la longueur et la position de ces greffons sur l'unité glucopyranose dépendent des microorganismes qui produisent le dextrane (Figure I-5) [26, 27, 28].

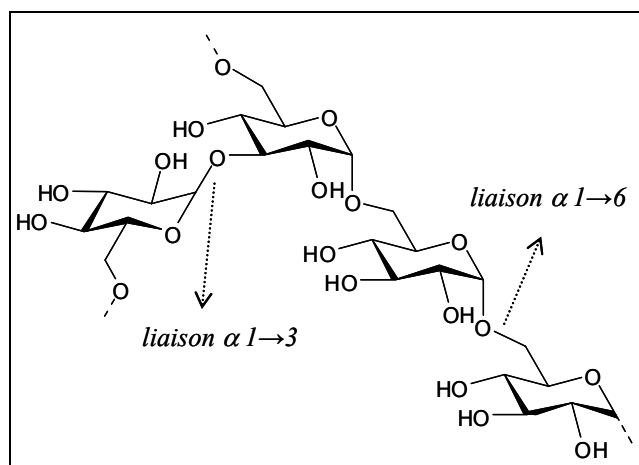


Figure I-5 : Structure du dextrane issu de la souche *Lm* NRRL-B 512F.

La bactérie *Leuconostoc Mesenteroides* (souche *Lm* NRRL-B 512F) est le microorganisme le plus employé pour la production commerciale du dextrane, notamment pour des applications dans les secteurs pharmaceutiques et biochimiques [25, 26, 29]. Cette bactérie possède une enzyme (dextrane-sucrase) qui convertit le saccharose en fructose et en un dextrane dit « natif » (Schéma I-2). Les masses molaires des chaînes dextrane obtenues

varient de quelques centaines à plusieurs dizaines de millions de g/mol, ce qui implique une large distribution massique.

La souche *Lm* NRRL-B 512F est connue pour produire un dextrane natif présentant environ 5% de ramifications en α -1 $\rightarrow$ 3^[30]. D'autres bactéries telles que *Lm* NRRL B-1299 et *Lm* NRRL B-742 fraction 2, produisent un dextrane présentant, respectivement, des ramifications en α -1 $\rightarrow$ 2 ou en α -1 $\rightarrow$ 4^[31, 32].

La longueur des chaînes latérales présentes dans le dextrane produit par la souche *Lm* NRRL-B 512F a quant à elle été étudiée par dégradation séquentielle du polysaccharide en milieu alcalin^[33]. L'analyse a révélé que 40% des chaînes latérales contiennent un seul résidu glucopyranose, 45% ont une longueur de deux unités glucopyranose et le reste (soit 15%) plus de deux unités. Ces résultats ont été confirmés par hydrolyse enzymatique des mêmes dextranes natifs^[34].

Les dextranes commerciaux destinés aux applications pharmaceutiques sont obtenus après hydrolyse partielle des dextranes « natifs » en présence d'acide chlorhydrique. Le mélange de dextranes alors obtenus est fractionné à l'aide d'une solution eau/éthanol^[25, 35]. Ces dextranes commerciaux sont généralement désignés par l'intermédiaire de leur masse molaire moyenne en masse ($\overline{M}_w$) sous le nom générique $T_{\overline{M}_w}$ où la masse molaire est exprimée en kg/mol. Compte tenu du procédé de fabrication, des variations entre les divers lots de dextrane sont souvent observées. Dans notre cas, nous utiliserons du dextrane T_{40} issu d'un seul et même lot.

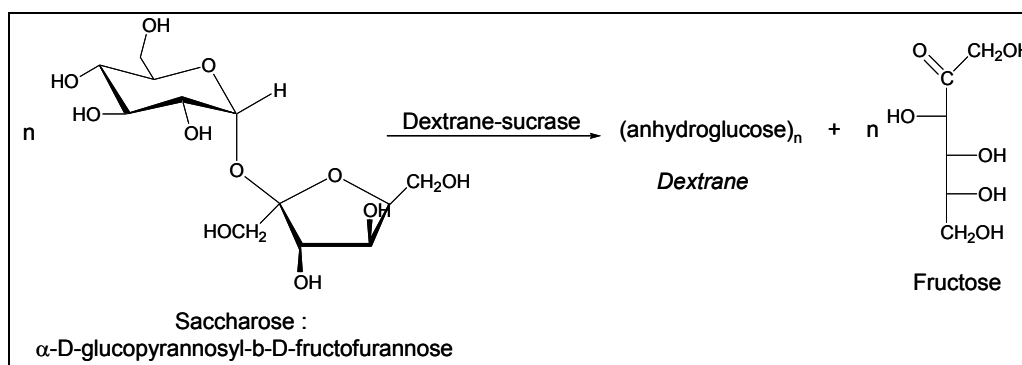


Schéma I-2 : Transformation du saccharose en dextrane.

II.B.2. Propriétés du dextrane

Propriétés physico-chimiques

Le dextrane est un polymère très hydrophile. Tout comme de nombreux autres polysaccharides, il est soluble dans l'eau, mais aussi dans quelques solvants organiques

polaires tels que le diméthylsulfoxyde (DMSO), le formamide, l'éthylène glycol ou le glycérol. Des solutions de *N,N'*-diméthylacétamide (DMAc)/chlorure de lithium (LiCl) ou de *N,N'*-diméthylformamide (DMF)/LiCl (Tableau I-1) le solubilisent également. Des études par rayons X aux petits angles ont démontrées que le dextrane adopte, en solution aqueuse et à de faibles concentrations, une conformation de type pelote statistique et ne présente pas d'interactions intramoléculaires ^[36, 37]. Sa réactivité est modérée, toutefois il présente de nombreuses fonctions hydroxyle. En dehors de conditions extrêmes de pH (pH < 2), il est peu sensible à l'hydrolyse. Le dextrane est beaucoup plus stable sous les conditions basiques. Ainsi, une légère dégradation est observée après 24h à pH 14.

Tableau I-1 : Solubilité de quelques polysaccharides courants ^[23].

Polysaccharide	Solubilité dans			
	DMF	DMSO	Pyridine	H ₂ O
Alginate	-	-	-	+
Amylose	-	+ (80°C)	-	+ (70°C)
Amylopectine	-	+ (80°C)	-	+
Cellulose	-	+ (TBAF ^a)	-	+
Chitine	-	-	-	-
Dextrane	+ (LiCl)	+	-	+
Pullulane	+ (80°C)	+	+ ^b	+

^a TBAF = Fluorure de tétrabutylammonium

^b Selon le mode d'obtention

Aspects pharmacologiques et cliniques

Comme la plupart des polymères hydrosolubles, les dextrans de faibles masses molaires (inférieures à 7 000 g/mol) injectés dans le corps humain ou dans le système sanguin sont directement éliminés de l'organisme par le système de filtration rénale ^[38, 39]. Par ailleurs, quelle que soit sa masse molaire, le dextrane est entièrement dégradé en glucose par la dextranase (α -1 glucosidase), enzyme présente dans les organes du système des phagocytes mononuclés (le foie, la rate et les reins) ^[39, 40, 41]. Le glucose produit est lui-même totalement hydrolysé en CO₂ et en H₂O. Le dextrane est ainsi totalement biodégradable et biocompatible. En plus de ces précédentes qualités, sa faible antigénicité en fait un polymère de choix pour une utilisation *in vivo*. Cette antigénicité augmente certes avec la masse molaire, mais le nombre de chocs anaphylactiques demeure très faible pour les dextrans cliniques T₇₀ ou T₄₀. Le dextrane est également hémocompatible et possède des effets anti-thrombiques et

activateurs du flux sanguin (réduction de l'agrégation des plaquettes et diminution de la viscosité du sang). Ces dernières propriétés ont conduit à son utilisation comme substitut du plasma sanguin [38, 42]. En France, ces substituts commercialisés sous les noms de Rhéomacrodex® et Macrodex® sont respectivement à base de dextrans T₄₀ et T₇₀.

II.B.3. Applications dans le domaine biomédical

Outre son application comme substitut du plasma sanguin, le dextrane a la propriété de pouvoir former différents complexes avec des métaux lourds ou avec certaines lectines dont il peut ainsi assurer le transport [43, 44]. Le dextrane est également proposé pour vectoriser des principes actifs. Des prodrogues, dans le cas précis des principes actifs fixés de façon covalente au dextrane, ont ainsi été étudiées. Sous cette forme, le polymère assure le transport et accroît la solubilité du médicament en milieu sanguin, limite sa dispersion hors des vaisseaux sanguins et le protège contre les dégradations chimiques ou biologiques [45, 46]. La libération du principe actif est ensuite observée après hydrolyse de la liaison le reliant au dextrane. Ainsi, le couplage de l'insuline au dextrane a été l'une des premières prodrogues étudiées puis proposées pour une utilisation clinique [47, 48]. Depuis, d'autres types d'agents thérapeutiques (antibiotiques, peptides, enzymes, vitamines ...) ont été fixés au dextrane.

L'emploi du dextrane pour la préparation d'hydrogels destinés à l'encapsulation et la libération contrôlée de peptides ou de protéines a également été envisagé. Le plus souvent, ces hydrogels sont obtenus par polymérisation radicalaire de groupements méthacrylate greffés sur le dextrane. Le contrôle du taux de réticulation de ces réseaux permet de moduler leurs vitesses de dégradation et celle de libération de la protéine [49, 50, 51].

III.POLYMERISATION RADICALAIRE CONTROLEE (PRC)

III.A.NOTIONS DE POLYMERISATIONS VIVANTE ET CONTROLEE

La polymérisation vivante définie par Szwarc [52] est un processus de croissance des chaînes macromoléculaires sans réactions de transferts et de terminaisons. Ce type de polymérisation permet de maintenir constante la concentration en centres actifs pendant toute la réaction. Ainsi, il est possible d'obtenir un bon contrôle de la fonctionnalisation des bouts de chaîne ou encore d'obtenir des copolymères à blocs par addition séquentielle de monomères. Cependant, ceci ne produit pas nécessairement des polymères avec des paramètres macromoléculaires contrôlés. Afin d'observer un contrôle des masses molaires moyennes en nombre et en masse (respectivement $\overline{M}_n$ et $\overline{M}_w$) et un faible indice de

polymolécularité ($I_p = \overline{M}_w / \overline{M}_n$), des critères supplémentaires sont requis. L'amorçage de la polymérisation doit notamment être quantitatif et beaucoup plus rapide que la propagation. Dans certains cas, un échange entre des espèces actives et non-actives (dormantes) peut exister mais doit être au moins aussi rapide que la propagation. De façon analogue à l'appellation « polymérisation vivante », le terme de « polymérisation contrôlée » a été suggéré lorsqu'une polymérisation permet d'obtenir le contrôle des $\overline{M}_n$, $\overline{M}_w$ et des faibles indices de polymolécularité ; mais où les réactions de transferts et de terminaisons ne sont pas totalement éradiquées.

III.B.PARAMETRES A VERIFIER

Idéalement, un système vivant conduit à un polymère avec un degré de polymérisation moyen en nombre ($\overline{DP}_n$) prédéterminé par le rapport de la concentration en monomère consommé à l'instant t sur la concentration initiale en amorceur ($\overline{DP}_n = \Delta [M]_t / [A]_0$). La polymolécularité des chaînes est alors proche d'une distribution de Poisson ($I_p \approx 1 + 1/\overline{DP}_n$). Expérimentalement, le caractère contrôlé d'un système est évalué en suivant la cinétique de polymérisation, ainsi que l'évolution des masses molaires et des indices de polymolécularité en fonction de la conversion. Les comportements caractéristiques rencontrés lors de diverses polymérisations sont représentés dans la Figure I-6.

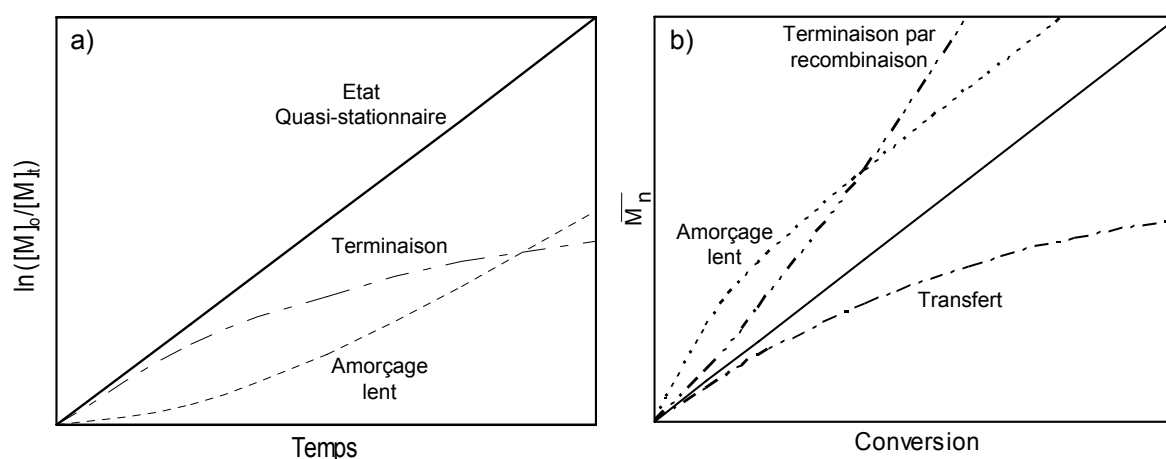


Figure I-6 : Effet schématisé de la terminaison, de l'amorçage lent et du transfert au monomère sur a) la cinétique d'une polymérisation contrôlée et b) sur l'évolution des $\overline{M}_n$.

Un système contrôlé présente plusieurs caractéristiques :

- Une évolution linéaire du $\ln([M]_0/[M]_t)$ avec le temps est observée (où $[M]_0$ et $[M]_t$ représentent respectivement la concentration initiale et instantanée en monomère) si la réaction est du premier ordre en fonction de la concentration en monomère. Cette évolution témoigne alors d'une concentration constante en centres actifs (Etat quasi-stationnaire), ce qui est observé dans le cas des polymérisations vivantes et contrôlées. Une accélération de la consommation du monomère ou une période d'inhibition indiqueront un amorçage lent, alors qu'un ralentissement de la cinétique est le signe d'une réduction de la concentration en centres actifs provoquée par des réactions de terminaison. Les étapes de transfert n'ont pas d'effet sur la cinétique (Figure I-6-a) puisqu'il y a conservation de la concentration en espèces actives.
- Une croissance linéaire des $\overline{M}_n$ avec la conversion indique un nombre constant de chaînes. Des masses plus faibles que les valeurs théoriques traduisent la présence de réactions de transfert, tandis qu'une $\overline{M}_n$ plus élevée témoigne d'un amorçage lent ou d'un couplage de chaînes par terminaison radicalaire par recombinaison (Figure I-6-b).
- L'indice de polymolécularité doit diminuer avec la conversion pour les systèmes présentant un amorçage instantané et des échanges rapides entre les espèces dormantes et actives. Au contraire, l'indice doit augmenter quand la contribution des réactions de terminaisons et de transferts devient trop importante.
- La fonctionnalité des bouts de chaîne n'est pas affectée par l'amorçage et les échanges lents. Celle-ci est par contre modifiée lorsque les réactions de terminaisons et de transferts deviennent prépondérantes.

III.C.PRINCIPE D'UNE POLYMERISATION RADICALAIRE CONTROLEE (PRC)

L'établissement d'un équilibre dynamique entre les espèces actives (propageantes) et dormantes (non propageantes) est le principe de base des systèmes de Polymérisation Radicalaire Contrôlée (PRC) ^[53, 54]. Les radicaux alors mis en œuvre sont soit réversiblement piégés par une terminaison impliquant un équilibre de désactivation/activation, soit impliqués dans un « transfert réversible » au cours d'un procédé d'échange dégénératif (Schéma I-3).

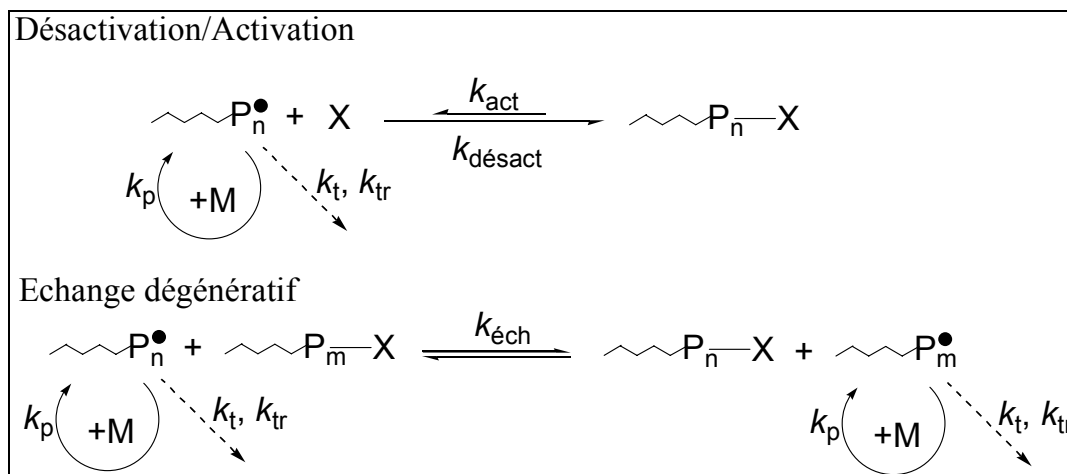


Schéma I-3 : Equilibres de désactivation/activation (haut) et d'échange dégénératif (bas) mis en œuvre pour contrôler une polymérisation radicalaire. k_p , k_t , k_{tr} , k_{act} , $k_{désact}$ et $k_{éch}$ sont respectivement les constantes cinétiques de propagation, de terminaison, de transfert, d'activation, de désactivation et d'échange.

Par conséquent, le nombre de radicaux dans le milieu réactionnel à un instant t est réduit par rapport à une polymérisation radicalaire conventionnelle. Les espèces actives radicalaires réagissent avec plusieurs monomères pendant quelques millisecondes, avant leur désactivation sous forme d'espèces dormantes pendant plusieurs secondes. Cette réduction de la quantité d'espèces actives ralentit certes la polymérisation, mais permet surtout de limiter les réactions de transfert et de terminaison et d'accroître virtuellement la durée de vie des centres actifs. Si l'échange entre les espèces actives et dormantes est rapide par rapport à la propagation, il permet alors d'assurer un excellent contrôle de la masse molaire, de l'indice de polymolécularité, et de ce fait, de l'architecture du polymère obtenu.

Le développement de plusieurs systèmes radicalaires contrôlés, utilisant la formation intermittente d'espèces en croissance, a récemment été réalisé en concurrence des autres polymérisations contrôlées ou vivantes (anionique, cationique, de coordination et par ouverture de cycle).

Trois mécanismes principaux d'activation réversible des centres actifs ont été développés en PRC : la Dissociation-Recombinaison, le Transfert d'Atome et le Transfert de Chaîne Dégénératif.

III.D.DISSOCIATION-RECOMBINAISON

L'ère moderne de la PRC commença en 1993 avec M. K. Georges qui utilisa le 2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy (TEMPO) pour polymériser le styrène ^[55]. Au cours de cette polymérisation, le TEMPO était alors utilisé comme radical libre stable (Stable Free

Radical, SFR), permettant de désactiver momentanément les chaînes radicalaires en croissance.

La polymérisation par SFR (SFRP) regroupe l'utilisation de radicaux stables tels que les nitroxydes (Nitroxyde Mediated Polymerization, NMP) [56, 57, 58, 59], les Iniferters (**I**nitiator **T**ransfer **A**gent **T**erminator) [60], des radicaux libres dérivés de la triazolinyne [61], d'(arylazo)oxyde [62], du borinate [63] et du verdazyle [64] (Figure I-7). On peut également citer l'utilisation de quelques métaux de transition tels que Mo [65], Os [66], Fe [67] et Co (Figure I-8) [68, 69, 70].

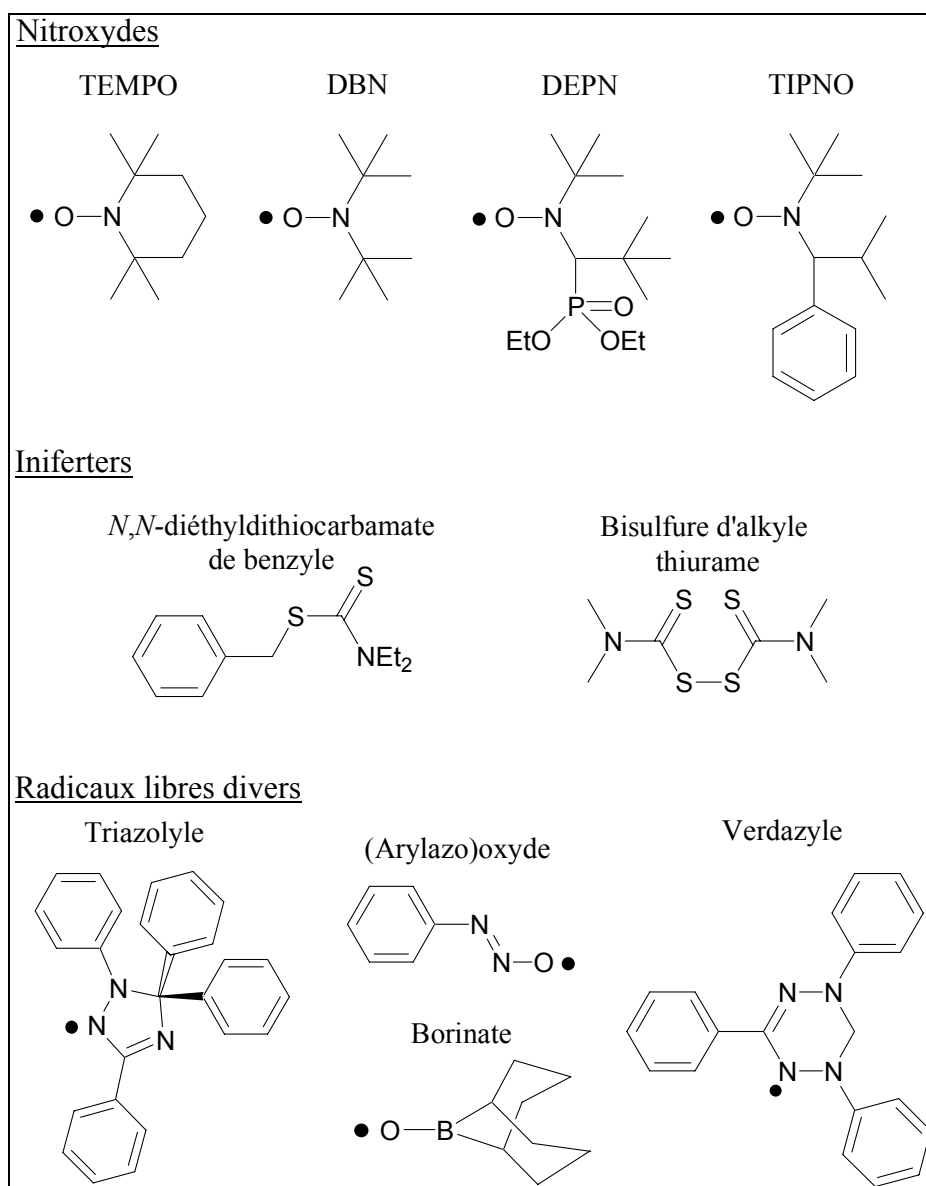


Figure I-7 : Exemples de nitroxydes, d'iniferters et divers radicaux libres utilisés comme SFR.

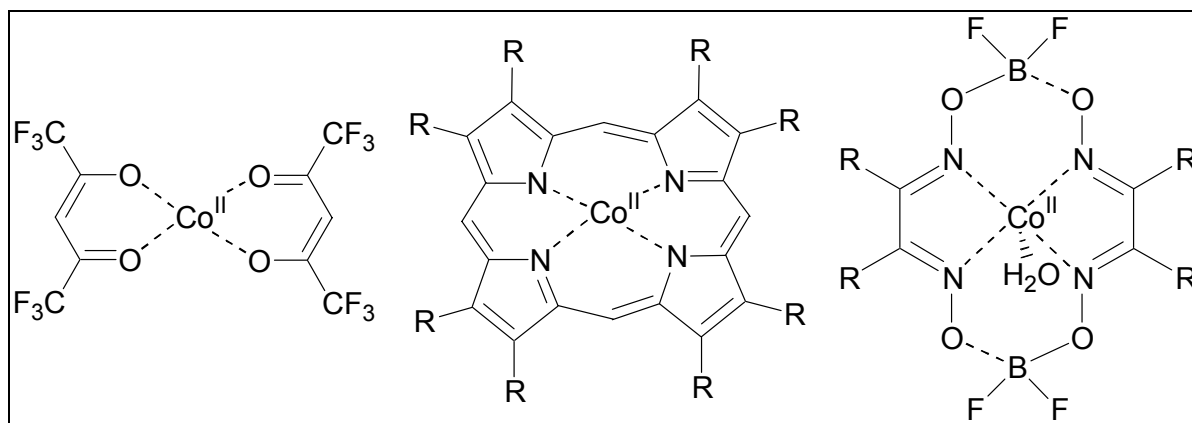


Figure I-8 : Complexes à base de cobalt employés en SFRP.

Le contrôle d'une NMP, technique la plus courante des SFRP, est atteint grâce à un équilibre dynamique entre l'espèce dormante alkoxyamine et le radical libre propageant (Schéma I-4). Dans le but de réaliser efficacement la polymérisation, le radical libre stable (par exemple TEMPO) ne doit pas réagir avec lui-même, ni amorcer la polymérisation, ni participer à des réactions secondaires telles que l'abstraction d'un atome d'hydrogène en β .

La liaison C-O de l'alkoxyamine est relativement forte. Aussi, la constante d'équilibre (K_{eq}) d'une NMP (rapport des constantes cinétiques de dissociation (k_d) et de recombinaison (k_{rec})) est généralement faible. Par exemple, K_{eq} est proche de $1,5 \cdot 10^{-11}$ M dans le cas de la polymérisation du styrène en masse à 120°C^[54].

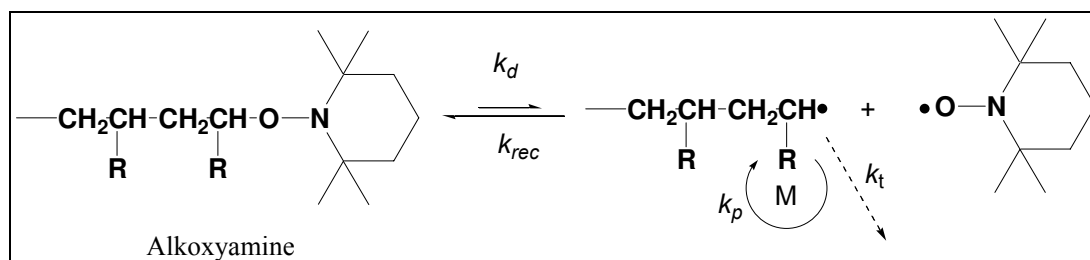


Schéma I-4 : Réaction d'équilibre d'une NMP. Cas particulier du TEMPO.

Les NMP utilisant le TEMPO sont efficaces dans le cas du styrène et de ses dérivés. Cependant, elles sont inappropriées dans le cadre de la polymérisation des acrylates et de plusieurs autres monomères puisque l'équilibre est alors trop fortement déplacé vers les espèces dormantes. La polymérisation peut être accélérée si la concentration en TEMPO est diminuée. Cela peut être effectué, par exemple, par une lente auto-destruction du TEMPO grâce à l'ajout progressif d'additifs ou de radicaux^[71, 72, 73]. Cette auto-destruction est observée spontanément lors de la polymérisation thermique du styrène, auto-amorcée.

D'autres nitroxydes ont été développés dans le but de rendre la liaison C-O plus labile. On peut citer le *N-tert*butyl-*N*-(1-diéthylphosphono-2,2-diméthylpropyl)nitroxyde (DEPN mieux connu sous le nom SG-1) ^[73, 74] et le 2,2,5-triméthyl-4-phényl-3-azahéxane nitroxyde (TIPNO) ^[75] (Figure I-7). De tels nitroxydes possèdent un hydrogène sur un des carbones en α de l'azote, ce qui les rend très stables et assurent une décomposition rapide de l'alkoxyamine correspondante.

Les effets stériques des nitroxydes et du radical en croissance dérivé du méthacrylate de méthyle (MMA) limitent actuellement le contrôle de sa NMP ^[76, 77, 78]. Une solution proposée pour résoudre ce problème consiste à ajouter une petite quantité de styrène au MMA (environ 10% molaire) ^[79] à polymériser.

III.E.TRANSFERT D'ATOME

La technique par transfert d'atome est généralement appelée Polymérisation Radicalaire par Transfert d'Atome (ATRP). Celle-ci est basée sur une réaction largement utilisée en synthèse organique : l'Addition Radicalaire par Transfert d'Atome (ATRA) ou addition de Kharasch ^[80]. Cette technique met en jeu le transfert d'un atome d'halogène (X) sur un complexe métallique (Mt^n) produisant une espèce radicalaire ($R^\bullet$) qui peut alors réagir avec une double liaison (monomère vinylique). Le radical libre formé après cette addition est rapidement désactivé par transfert inverse de l'halogène alors porté par le complexe métallique ($Mt^{n+1}X$) (Schéma I-5). L'ATRP a été mise au point indépendamment par Sawamoto ^[81] et Matyjaszewski ^[82, 83] en 1995. Son mécanisme est proche de celui de l'ATRA, mais les conditions de réactions sont modifiées dans le but de réaliser plusieurs additions successives de monomères vinyliques, ce qui permet la croissance de chaînes macromoléculaires.

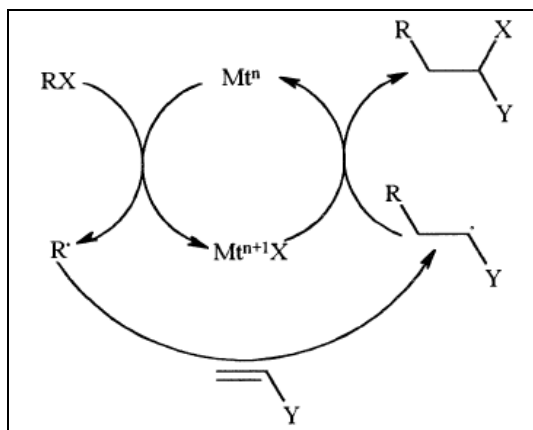


Schéma I-5 : Mécanisme de l'ATRA

III.E.1. Mécanisme de l'ATRP

A partir d'observations expérimentales, Sawamoto et Matyjaszewski ont proposé que l'ATRP suivait un processus radicalaire ^[84, 85]. Ces observations provenaient des faits suivants : (1) dans le cas d'une copolymérisation par ATRP, les rapports de réactivité sont similaires à ceux obtenus lors d'une copolymérisation radicalaire conventionnelle ^[86, 87, 88], (2) l'ATRP est inhibée par l'utilisation de radicaux libres stables tel que le TEMPO, affectée par l'ajout d'agents de transfert, mais non perturbée par la présence d'eau ou de méthanol ^[96, 89], (3) l'ATRP conduit à la formation de polymère atactiques ^[90], et (4) des radicaux libres ont été observés par EPR (Résonance Paramagnétique Electronique) au cours d'une ATRP ^[91, 92].

Outre le monomère, l'amorceur (RX) et le solvant, une polymérisation radicalaire par transfert d'atome met en jeu un métal de transition (Mt^n) capable d'étendre sa sphère de coordination et d'augmenter son degré d'oxydation (n). Un contre-ion Y est lié au métal par une liaison ionique ou covalente (Mt^n-Y). Ce métal est complexé par un ou plusieurs ligands (L). Le complexe métallique alors obtenu (Mt^n-Y/L^m) est responsable de la coupure homolytique de la liaison alkyle-halogène (R-X) de l'amorceur, générant un nouveau complexe métallique halogéné avec un état d'oxydation supérieur ($X-Mt^{n+1}-Y/L^m$) et une espèce radicalaire ($R^\bullet$) ^[93, 94]. La constante cinétique de cette réaction est appelée constante cinétique d'activation, (k_{act}). $R^\bullet$ est capable d'amorcer et de propager la polymérisation d'un monomère vinylique, de subir des réactions de terminaison par couplage ou dismutation (comme dans le cas d'une polymérisation radicalaire conventionnelle), ou d'être réversiblement désactivé par $X-Mt^{n+1}-Y/L^m$ pour former une chaîne dormante fonctionnalisée par un atome d'halogène (Schéma I-6). Le composé RX correspond donc soit à l'amorceur de la polymérisation, soit à une chaîne macromoléculaire dormante (souvent notée P_n-X). Par conséquent, $R^\bullet$ peut être une chaîne en croissance (aussi notée $P_n^\bullet$).

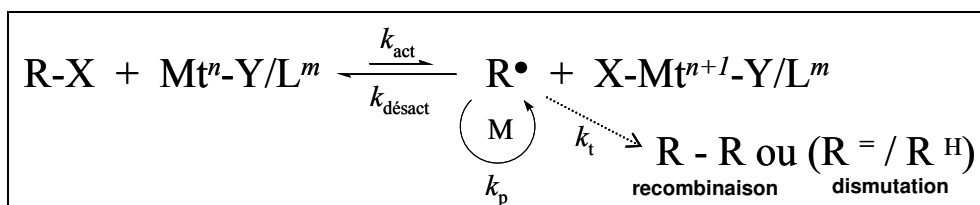


Schéma I-6 : Mécanisme général de l'ATRP. k_p , k_t , k_{act} et $k_{désact}$ sont respectivement les constantes cinétiques de propagation, de terminaison, d'activation et de désactivation.

A la différence d'une SFRP, les cinétiques et le contrôle de l'ATRP ne dépendent pas seulement du complexe au degré d'oxydation $n+1$, noté par la suite Mt^{n+1} (appelé abusivement dans la littérature radical persistant), mais également du complexe au degré n qui sera abrégé Mt^n . Ainsi, la concentration en $[Mt^n]$ interviendra dans la vitesse de polymérisation (R_p) et dans l'expression de l'indice de polymolécularité (I_p). Plus exactement, la vitesse de polymérisation augmente avec la concentration initiale en amorceur $[R-X]_0$ et dépend du rapport des concentrations en Mt^n et en Mt^{n+1} (Equation I-1).

$$R_p = -d[M]/dt = k_p[M][R^\bullet] = k_p[M]K_{ATRP}[RX]_0 \left(\frac{[Mt^n]}{[Mt^{n+1}]} \right) \quad \text{Équation I-1}$$

Le produit de k_p et de la constante d'équilibre entre espèces actives et espèces dormantes ($K_{ATRP} = k_{act}/k_{désact}$) détermine essentiellement la vitesse de polymérisation (Equation-1). En ATRP, les réactions de terminaisons radicalaires sont diminuées comme décrit par l'effet du radical persistant ^[76, 95] (cf. paragraphe suivant III.E.2) De ce fait, l'équilibre est très fortement déplacé vers la formation d'espèces dormantes ($k_{act} \ll k_{désact}$). A titre d'exemple, les valeurs des constantes cinétiques de l'ATRP du styrène à 110°C ^[96, 97] sont présentées dans le Schéma I-7. L'ATRP se produit lentement si la constante d'équilibre K_{ATRP} est trop faible. Cependant une constante d'équilibre trop importante produit une très forte concentration en radicaux aux premiers instants de la polymérisation, ce qui favorise les réactions de terminaison. De façon concomitante, ces réactions de terminaison s'accompagnent d'une accumulation de Mt^{n+1} . Ceci induit alors le déplacement de l'équilibre vers les espèces dormantes R-X. On observera ainsi une polymérisation apparemment plus lente ^[98].

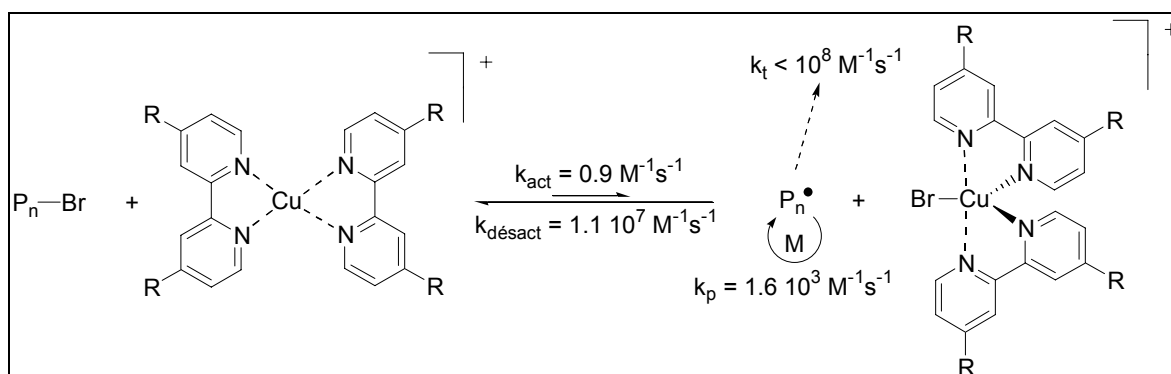


Schéma I-7 : Valeurs des diverses constantes cinétiques observées dans le cas de l'ATRP du styrène à 110°C.

L'indice de polymolécularité (I_p) dépend également de la concentration en Mt^{n+1} mais aussi du rapport $k_p/k_{\text{désact}}$ en accord avec l'équation I-2.

$$I_p = \frac{\overline{M_w}}{\overline{M_n}} = 1 + \left(\frac{[RX]_0 k_p}{k_{\text{désact}} \cdot [Mt^{n+1}]} \right) \left(\frac{2}{\text{Conversion}} - 1 \right) \quad \text{Équation I -2}$$

Comme pour toute polymérisation contrôlée, les masses molaires peuvent toujours être évaluées par le rapport des concentrations $\Delta[M]_t/[RX]_0$, et ne sont donc pas affectées par la concentration en métal de transition.

III.E.2. Effet du Radical Persistant (PRE)

L'effet du radical persistant est un concept qui concerne les PRC tels que la NMP et l'ATRP. Il a été expliqué par Hanns Fischer [99, 100]. Dans le cas particulier de l'ATRP catalysée par un complexe à base de cuivre, l'étape de transfert d'halogène génère un composé radicalaire ($R^\bullet$ ou $P_n^\bullet$) et une espèce stable (Cu^{II}) qui peut être considérée par abus de langage comme un « radical persistant ». Si la concentration initiale en Cu^{II} n'est pas suffisante pour assurer une désactivation rapide des espèces radicalaires, des réactions de terminaison se produisent et les détruisent. Ceci conduit donc à une augmentation progressive de la concentration en Cu^{II} dans le milieu et une diminution de celle en Cu^I . Ce procédé a été observé expérimentalement par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN ^1H), UV-visible, EPR et couplage chromatographie liquide-gaz/spectroscopie de masse (GLC-MS) [96, 101]. Ces réactions de terminaison irréversibles se produisent rapidement tant que la quantité de Cu^{II} n'est pas suffisante pour contrebalancer l'équilibre vers les espèces dormantes et tant que la concentration en radicaux est trop élevée. Au contraire, à partir d'une certaine concentration en $[R^\bullet]$ et en $[Cu^{II}]$, la vitesse de terminaison irréversible ($k_t[R^\bullet]^2$) devient plus faible que la vitesse de désactivation du radical par le complexe Cu^{II} ($k_{\text{désact}}[R^\bullet][Cu^{II}]$). Les réactions de terminaisons sont alors limitées voire négligeables vis-à-vis de la propagation. Il est alors possible d'obtenir le contrôle de la polymérisation. Fischer a représenté l'évolution des concentrations des radicaux libres ($R^\bullet$) et persistants ($Cu^{II}Br_2$), ainsi que celle de l'espèce dormante ($R-Br$) afin de faciliter la compréhension de l'effet du radical persistant (Figure I-9). Généralement, une faible proportion (~5%) des chaînes en croissance participeront à une réaction de terminaison irréversible aux premiers instants de la polymérisation, mais la majorité des chaînes (>90%) continueront leur croissance.

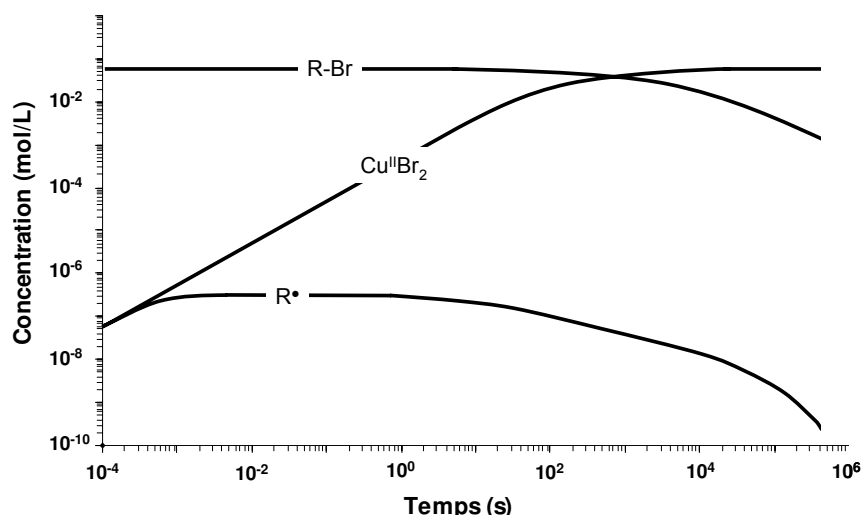


Figure I-9 : Evolution des concentrations des radicaux libres ($R^\bullet$), persistants ($Cu^{II}Br_2$) et de l'espèce dormante ($R-Br$) dans le cas de l'effet du radical persistant.

Fisher a également proposé une équation (Equation I-3) décrivant la cinétique d'ATRP lorsque la concentration en Cu^{II} n'est pas constante pendant la polymérisation, dû à cet effet du radical persistant.

$$\ln\left(\frac{[M]_0}{[M]_t}\right) = \frac{3}{2} k_p ([RX]_0 [Cu^I]_0)^{1/3} \left(\frac{K_{ATRP}}{3k_t}\right)^{1/3} t^{2/3} \quad \text{Équation I-3}$$

Afin de limiter les réactions de terminaison irréversibles aux premiers instants de la polymérisation, l'ajout d'une faible quantité de Cu^{II} au début de la polymérisation (5 ou 10% molaire par rapport à Cu^I suffisent dans de nombreux cas) est effectué [96, 99, 102, 103]. Ainsi, si la concentration initiale de Cu^{II} est suffisante, c'est-à-dire supérieure à une concentration minimale appelée $[Cu^{II}]_{seuil}$ [104], elle permet une désactivation rapide des espèces radicalaires, ce qui limite les réactions de terminaison. Si la concentration initiale en Cu^{II} ajouté ($[Cu^{II}]_0$) est égale à $[Cu]_{seuil}$, les concentrations en $[Cu^I]$ et $[Cu^{II}]$ demeurent constantes pendant la polymérisation. En revanche, si $[Cu^{II}]_0$ est supérieure à $[Cu^{II}]_{seuil}$, $[Cu^{II}]$ diminuera tandis que $[Cu^I]$ augmentera jusqu'à atteindre le rapport $[Cu^{II}]/[Cu^I]$ à l'équilibre.

Dans le cas où les concentrations en Cu^I et Cu^{II} sont constantes tout au long de la polymérisation, l'équation de Matyjaszewski (Equation I-4) est utilisée pour décrire la cinétique de l'ATRP.

$$\ln\left(\frac{[M]_0}{[M]_t}\right) = k_p K_{\text{ATRP}} \frac{[RX]_0 [Cu^I]_0}{[Cu^{II}]_0} t \quad \text{Équation I-4}$$

III.E.3. Composants principaux d'une ATRP

a) Monomères

L'ATRP peut être employée avec une grande variété de monomères incluant le styrène, les (méth)acrylates, les (méth)acrylamides, l'acrylonitrile et les acides (méth)acryliques (Figure I-10). Les valeurs de la constante d'équilibre K_{ATRP} sont plus faibles pour les alcènes monosubstitués que pour les alcènes di substitués ($K_{\text{ATRP}}^{\text{MMA}} \gg K_{\text{ATRP}}^{\text{MA}}$). La constante d'équilibre décroît selon la fonction chimique en α de la double liaison du monomère suivant l'ordre : $\text{CN} > \text{Ph} > \text{C(O)OR} > \text{C(O)NR}_2 > \text{OC(O)R}$ ^[105].

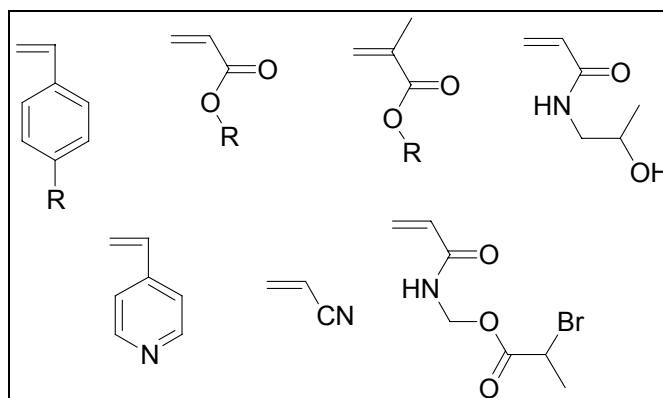


Figure I-10 : Exemples de monomères vinyliques utilisés en ATRP.

b) Catalyseurs métalliques

Le composant le plus important en ATRP est très certainement le catalyseur métallique. Il est la clé du contrôle de la polymérisation puisqu'il détermine l'équilibre d'échange entre espèce dormante et espèce active qui doit être approprié pour chaque système. Ainsi, le métal de transition au degré d'oxydation $(n+1)$ doit rapidement désactiver la chaîne macromoléculaire en croissance et former une espèce dormante. Plusieurs prérequis sont nécessaires pour qu'un catalyseur soit efficace.

- Le centre métallique doit avoir au moins deux états d'oxydation facilement accessibles et séparés par un seul électron.
- Le centre métallique doit avoir une affinité particulière envers un atome d'halogène.

- La sphère de coordination autour du métal doit être expansible afin d'accueillir un halogène.

- Le ligand doit complexer fortement le métal.

Ainsi, une variété de complexes métalliques de transition à base de métaux tels que Ti (groupe 4), Mo (groupe 6), Re (groupe 7), Fe, Ru et Os (groupe 8), Rh et Co (groupe 9), Ni et Pb (groupe 10), et Cu (groupe 11), a été étudiée comme catalyseurs d'ATRP^[105].

Plus précisément, dans le cas de l'ATRP du MMA, Sawamoto a exploité un complexe de ruthénium (RuCl_2) liganté par triphénylphosphines (PPh_3). L'ATRP était amorcée par le CCl_4 dans le toluène à 60°C^[81]. Un acide de Lewis a été ajouté comme activateur car aucune polymérisation n'était observée en son absence. L'étude cinétique et l'évolution des masses molaires des polymères obtenus ont montré un bon contrôle de la polymérisation jusqu'à des taux de conversion relativement élevés ($\approx 85\%$). La pérennité d'une grande partie des centres actifs a été démontrée. Cependant, le contrôle a été amélioré et maintenu jusqu'à des taux de conversions supérieurs en utilisant le système catalytique $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)/\text{Al}(\text{OiPr})_3$ et un α -halogénoester (le 2-bromoisobutanoate d'éthyle (EtBr)) comme amorceur^[106].

Les complexes à base de cuivre sont actuellement les catalyseurs les plus efficaces pour observer le contrôle de l'ATRP d'une large gamme de monomère tels que le styrène, les (méth)acrylates et les acrylamides. La première ATRP catalysée par un complexe métallique à base de cuivre ($\text{CuCl}/2,2'$ -bipyridine) avait été réalisée par Matyjaszewski et coll. dans le cadre de la polymérisation du styrène en masse amorcée par le chlorure de 1-phényléthyle^[82]. L'ATRP contrôlée du styrène (S), de l'acrylate de méthyle (MA) et de butyle (BuA), ou encore du MMA^[107] a été ensuite rapidement publiée.

c) Ligands

Les ligands jouent trois rôles principaux en ATRP : solubiliser le métal de transition dans le milieu organique et ajuster à la fois le potentiel redox du métal et le caractère halogénophile du centre métallique. Le complexe alors obtenu présente une réactivité appropriée pour permettre l'équilibre réversible entre espèces dormantes et réactives. Les ligands les plus utilisés en ATRP contiennent soit des atomes d'azote qui assureront la complexation des catalyseurs cuivrés ou ferriques^[108], soit des atomes de phosphore qui se complexent sur la plupart des métaux de transition^[105].

D'ordre général, l'activité du complexe métallique (Mt^n/L) dépend de la structure du ligand associé^[109] et suit l'ordre : tétradentate (cyclique et ponté) > tétradentate (ramifié) >

tétradentate (cyclique) > tridentate > tétradentate (linéaire) > bidentate. La nature des atomes N est également importante. L'activité suit donc l'ordre pyridine $\geq$ amine aliphatique > imine. Un ligand dont les atomes N sont reliés par une liaison éthylène possède un k_{act} plus élevé que lors de la présence d'une liaison propylène. L'encombrement stérique autour du métal peut également modifier l'équilibre d'activation/désactivation (par exemple, le Me₆TREN est ~ 1000 fois plus actif que le Et₆TREN ^[110]). Ainsi, selon le ligand utilisé, k_{act} peut couvrir une gamme de 100 000 unités dans les mêmes conditions de polymérisation. Les constantes cinétiques d'activation de certains ligands sont rassemblées dans la Figure I-11 ^[110].

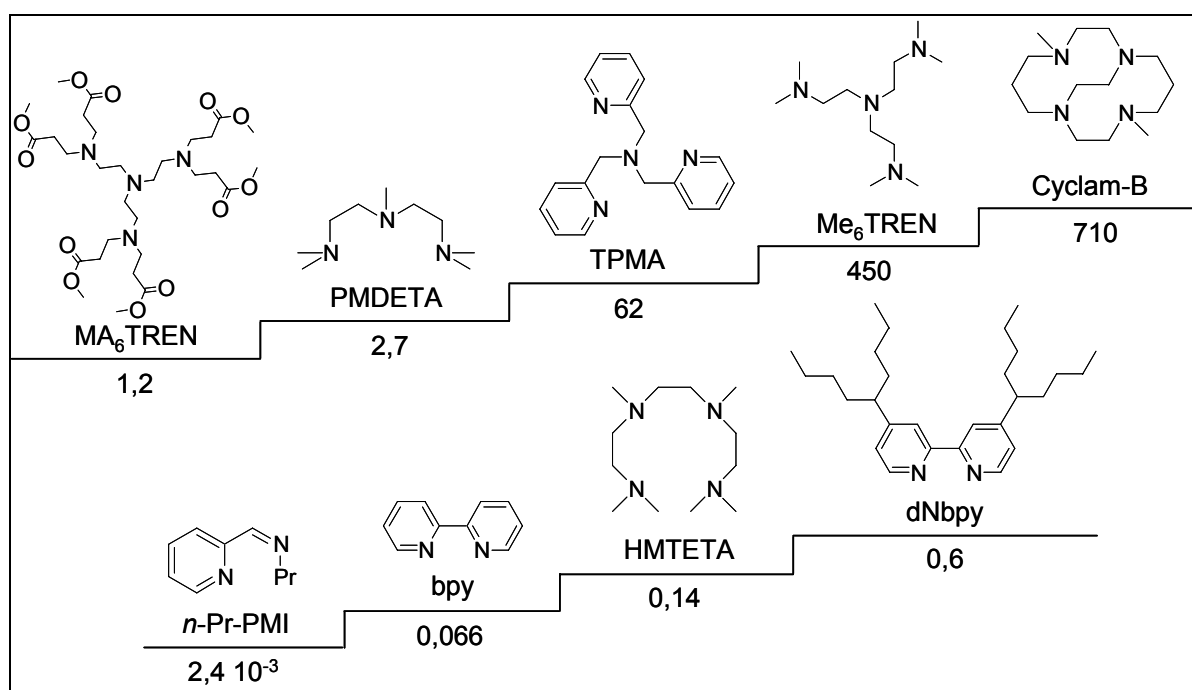


Figure I-11 : Constantes cinétiques d'activation k_{act} (en $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$) pour une variété de ligands. Cas des polymérisations amorcées par l'EiBr en présence de Cu^IBr dans l'acétonitrile à 35°C ^[1]. Cyclam-B : 4,11-diméthyl-1,4,8,11-tétraazabicyclo[6.6.2]hétéradécane ; Me₆TREN : tris(2-(diméthylamino)éthyl)amine ; TPMA : tris-[(2-pyridyl)méthyl]amine ; PMDETA : *N,N,N',N',N''*-pentaméthyl-diéthylène-triamine ; MA₆TREN = tris(2-(di(2-méthoxycarbonyl)-éthyl)amino)éthylamine ; dNbpy : 4,4'-di(5-nonyl)-2,2'-bipyridine ; HMTETA : 1,1,4,7,10,10-hexaméthyl-triéthylène-tétramine ; bpy : 2,2'-bipyridine ; *n*-Pr-PMI : *N*-(*n*-propyl)pyridylméthanimine.

d) Amorceurs

Le rôle principal de l'amorceur est de fixer le nombre de chaînes macromoléculaires en croissance. En ATRP, les dérivés halogénés (RX) sont généralement utilisés comme amorceur. Dans le but d'obtenir un polymère correctement défini avec un indice de polymolécularité faible, l'atome d'halogène doit rapidement et sélectivement migrer entre les chaînes dormantes et le complexe métallique. Quand X est un brome ou un chlore, un excellent contrôle des masses molaires est observé. Des amorceurs iodés ont également été testés pour l'ATRP d'acrylates à l'aide d'un complexe métallique à base de cuivre ^[111] et pour l'ATRP du styrène en utilisant un complexe ruthénium ^[112, 113].

L'amorçage doit être rapide et quantitatif, ce qui nécessite également le choix approprié du groupe R. Tous les dérivés halogénés avec un substituant activateur sur le carbone en α de l'halogène tel que les groupes aryles, carbonyles ou allyles peuvent potentiellement être utilisés comme amorceurs d'ATRP. C'est également le cas avec les composés multi-halogénés (CCl_4 et CHCl_3) et les composés possédant une liaison faible telle que N-X, S-X et O-X.

- Halogénoalcanes et aromatiques halogénés

Comme précédemment cités, les multihalogénoalcanes tels que CHCl_3 ou CCl_4 sont régulièrement utilisés pour l'addition radicalaire par transfert d'atome et étaient parmi les premiers composés étudiés comme amorceurs d'ATRP ^[81, 83]. L'ATRP du MMA catalysée par un complexe à base de ruthénium et amorcée par CCl_4 est contrôlée, cependant les masses molaires expérimentales dévient des valeurs théoriques à haut taux de conversion ^[114].

Les aromatiques halogénés sont quant à eux des amorceurs très efficaces pour l'ATRP du styrène et de ses dérivés grâce à leur ressemblance structurale. Les structures chimiques de quelques amorceurs halogénoalcanes et aromatiques halogénés sont représentées dans la Figure I-12.

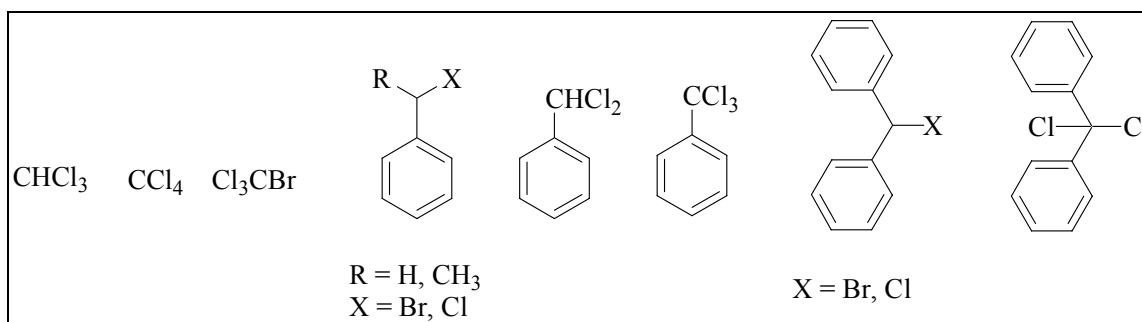


Figure I-12 : Exemples de dérivés halogénés utilisés comme amorceurs d'ATRP.

- α -Halogénoesters

Une grande variété d' α -halogénoesters a été utilisée avec succès pour amorcer une ATRP. En général, les α -halogénoisobutanoates produisent plus rapidement des radicaux libres que l' α -halogénopropanoate correspondant. Ceci est dû à une meilleure stabilité des radicaux générés. Ainsi, un amorçage lent est généralement observé lorsque les α -halogénopropanoates sont utilisés pour l'ATRP de méthacrylates, alors qu'ils sont de bons amorceurs pour celles des acrylates grâce à leur ressemblance structurale avec le monomère.

Sawamoto et coll. ont comparé trois α -bromoesters (Figure I-13) pour amorcer l'ATRP du MMA catalysée par un complexe à base de ruthénium^[115]. Ils ont observé que les α -bromoesters (2) et (3) amorcent plus rapidement l'ATRP du MMA et conduisent à un polymère avec un indice de polymolécularité plus faible que lorsque l'EtBr (1) est utilisé. Il a alors été proposé que le relâchement de l'encombrement stérique (décompression stérique) de l'espèce dormante lors de l'abstraction de l'halogène (passage de la configuration sp^3 à sp^2) conduit à une constante d'équilibre plus élevée^[102, 116, 117].

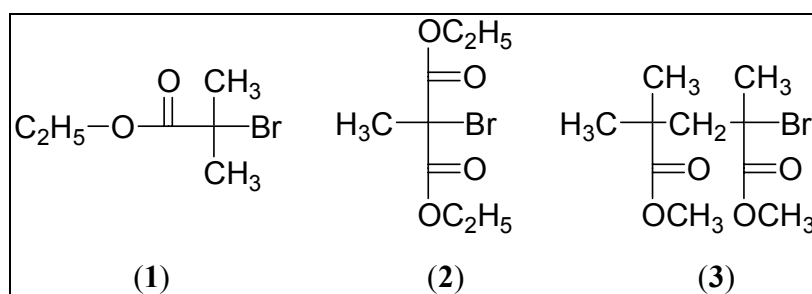


Figure I-13 : Exemples d' α -bromoesters utilisés en ATRP.

Des α -halogénoesters présentant divers groupements fonctionnels peuvent facilement être préparés via l'estérification de l'halogénure d'acide correspondant. Ces groupements se retrouveront alors aux extrémités des chaînes macromoléculaires. Puisque l'ATRP peut tolérer beaucoup de groupements fonctionnels, des polymères avec des fonctions en bout de chaîne telles que des hydroxyles, époxydes, allyles, vinyles, γ -lactone, et acides carboxyliques ont été synthétisés^[118, 119, 120].

- α -halogénocétones

Des α -bromocétones ont été utilisées pour amorcer l'ATRP du MMA avec un complexe à base de nickel^[121, 122]. Des α -multihalogénocétones telles que $\text{CCl}_3\text{COCH}_3$ et CHCl_2COPh sont parmi les meilleurs amorceurs d'ATRP du MMA catalysée par des complexes de ruthénium^[81, 115, 123]. Enfin, on peut noter que l'amorçage par les α -

halogénocétone est plus rapide que par les α -halogénoesters correspondants. Ceci est attribué à un effet électroattracteur plus prononcé des groupements carbonyle des cétones qui induit une meilleure polarisation de la liaison C-X.

- Halogénure sulfoniques

Les chlorures sulfoniques (Figure I-14) peuvent être employés comme amorceurs d'ATRP. Dans ce cas, la vitesse d'amorçage est supérieure à la vitesse de propagation ^[124]. Ainsi, les ATRP contrôlées d'une large gamme de monomères comme le styrène et les (métha)crylates ont été observées ^[124, 125]. La fonctionnalisation des bouts de chaîne peut également être réalisée en utilisant ce type d'amorceur. En effet, l'introduction de différentes fonctions chimiques peut être réalisée sur le cycle aromatique du chlorure sulfonique et celles-ci n'ont qu'une faible influence sur la constante de vitesse d'amorçage.

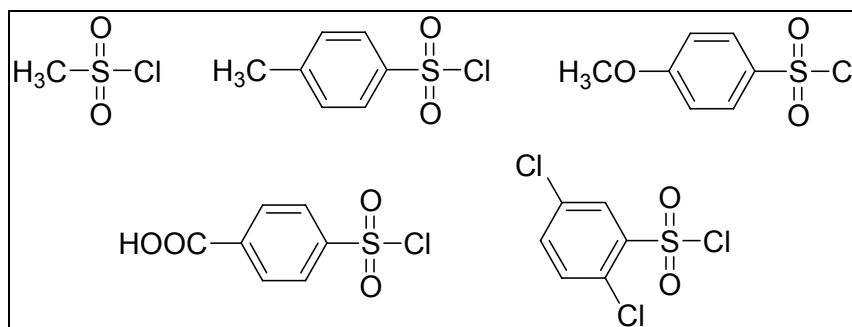


Figure I-14 : Exemples de chlorure sulfoniques utilisés en ATRP.

- α -halogénonitriles

En ATRP, ces amorceurs génèrent très rapidement des radicaux en raison du caractère très électroattracteur du groupement nitrile. Le radical alors formé est très réactif et conduit à un amorçage rapide. Dans le cas de l'ATRP de l'acrylonitrile, il a été observé que le 2-bromopropionitrile permettait d'obtenir des polymères ayant de très faibles indices de polymolécularité ($<1,05$) ^[126]. Cet amorceur est également le plus approprié pour l'ATRP du MMA catalysée par un complexe ferrique ^[108].

e) Importance du système d'amorçage

Deux paramètres importants influencent l'efficacité d'un système d'amorçage d'ATRP : (1) l'amorçage doit être bien plus rapide que la propagation ; et (2) la probabilité des réactions secondaires doit être minimisée. Cependant, les constantes d'activation (k_{act}) dépendent de la structure de l'amorceur (Figure I-15). Aussi, quelques règles sont à prendre en considération avant de choisir le système d'amorçage ^[127].

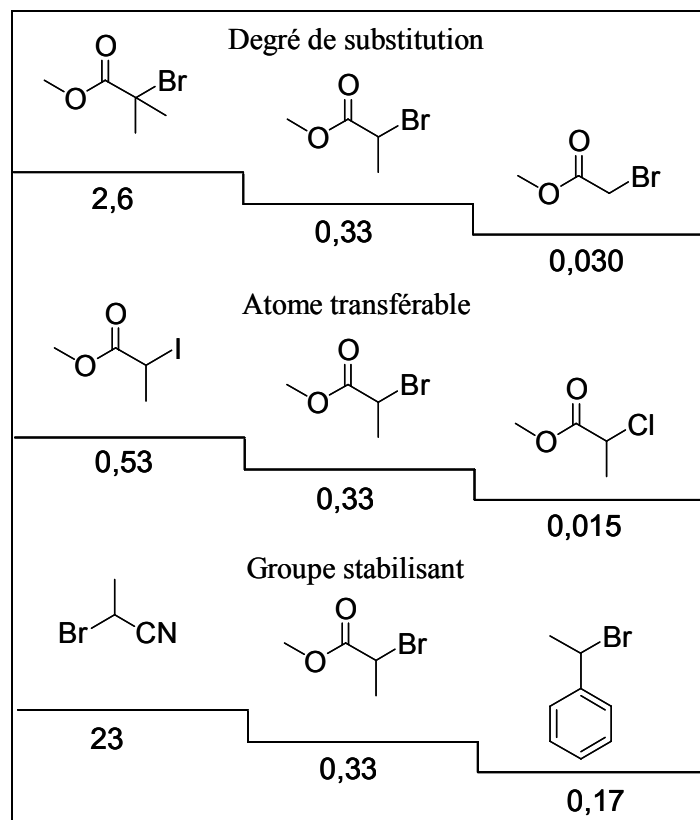


Figure I-15 : Influence de certains effets sur les valeurs de k_{act} (en $M^{-1}s^{-1}$) de différents amorceurs. Cas d'ATRP menées avec CuBr/PMDETA dans l'acétonitrile à 35°C ^[127].

- L'ordre croissant des constantes cinétiques d'activation est relié à l'effet stabilisant des groupements en α de l'halogène de l'amorceur ($CN > C(O)R > Phényle > C(O)OR > Cl > Méthyle$). Les halogénures d'alkyles tertiaires sont d'ailleurs de meilleurs amorceurs que les secondaires, eux-mêmes plus efficaces que les halogénures d'alkyles primaires ^[128, 129]. Ceci est expliqué par l'effet stabilisant par hyperconjugaison des groupes alkyle.

- L'ordre général des énergies de liaison des composés halogénés est $C-Cl > C-Br > C-I$ ^[130]. Ainsi, les chlorures d'alkyles sont les amorceurs les moins efficaces et les iodures d'alkyles les plus efficaces. Cependant, l'utilisation de composés iodés demande des précautions particulières puisqu'ils sont photosensibles et peuvent former un complexe métallique iodé instable. Par exemple, CuI_2 est thermodynamiquement instable et ne peut pas être isolé. De plus, la liaison $C-I$ peut être coupée hétérolytiquement ce qui induit alors un transfert dégénératif au cours de l'ATRP. De ce fait, le chlore et le brome sont les halogènes les plus employés. En général, le même atome d'halogène est utilisé dans l'amorceur et dans le sel métallique (ex. $R-Br/Mt-Br$). Cependant, le procédé d'échange d'halogène peut parfois être utilisé pour améliorer le contrôle de la polymérisation ^[131]. En effet, l'énergie de liaison

de C-Br étant plus faible que celle de C-Cl, le système $EiBr/CuCl$ conduit à une meilleure efficacité d'amorçage de l'ATRP du MMA par rapport au système d'amorçage $EiBr/CuBr$ ^[131]. Dans un tel système d'amorçage (ex. $R-Br/Mt-Cl$), les radicaux ou les chaînes en croissance captent préférentiellement un atome de chlore et donnent au final des chaînes macromoléculaires ω -chlorées, conformément à la plus forte énergie de liaison.

- L'efficacité et la réussite de l'amorçage dépend fortement du choix du complexe métallique. Par exemple, la 2-bromoisobutyrophénone permet d'obtenir une ATRP contrôlée du MMA avec des complexes de ruthénium ou de nickel, ce qui n'est pas le cas avec un complexe à base de cuivre ^[132].

f) Solvants

Une ATRP peut être effectuée aussi bien en masse, en solution ou en système hétérogène tels que l'émulsion ou la suspension. Une large variété de solvants a été utilisée tels que le toluène, l'anisole, l'acétate d'éthyle, le DMF, le DMSO ou encore l'eau ^[93]. Cependant certains solvants peuvent être néfastes pour une ATRP. C'est le cas des acides carboxyliques ou des phosphines (ex : PPh_3). En effet, ceux-ci interagissent fortement avec les complexes cuivres, perturbent la complexation métal/ligand et limitent ainsi l'activité ^[96] du complexe métallique. Dans le cas d'un polystyrène ω -halogéné, il a été montré que certains solvants favorisent des réactions secondaires telle que l'élimination de HX ^[133].

Effet de polarité

Plusieurs facteurs affectent le choix du solvant. Le transfert au solvant doit être minimal et les interactions entre le solvant et le système catalytique doivent être prises en compte. Ainsi, la polarité du solvant influence la vitesse d'une ATRP. La polymérisation du méthacrylate de 2,2'-diméthylaminoéthyle (DMAEMA) a été effectuée à 60°C avec plusieurs systèmes catalytiques et dans différents solvants tels que l'éthylène glycol, le méthanol, le DMSO, l'acétate d'éthyle ou encore le THF. Les résultats obtenus ont démontré une accélération de la vitesse de polymérisation avec la polarité du solvant ^[134]. Ce phénomène a également été observé lors de l'ATRP du MMA catalysée par n -Pr-PMI/ Cu^I Br dans le toluène et dans le DMSO. Ainsi, au bout de 6h de polymérisation respectivement à 90°C et 60°C, la conversion est de 27% dans le toluène contre 51% dans le DMSO ^[135]. De ce fait, il semblerait que les solvants polaires augmentent la constante cinétique d'activation tout en diminuant la constante cinétique de désactivation, ce qui induit une augmentation de K_{ATRP} .

Modification de la structure du système catalytique

La modification de la vitesse globale de polymérisation peut s'expliquer en outre par le changement de la structure du système catalytique, elle-même influencée par la polarité du solvant. Ceci a été observé pour des systèmes catalytiques tels que bpy/Cu^IBr ^[136], *n*-Pr-PMI/Cu^IBr ^[137] et PMDETA/Cu^IBr ^[138]. Dans le cas de Cu^IBr/bpy et selon la polarité du milieu, un ou deux équivalents de bipyridine sont indispensables pour atteindre les valeurs maximales de k_{act} . Ainsi, dans le cas d'un solvant très polaire, deux équivalents sont nécessaires. Pour expliquer ceci, Matyjaszewski et coll. ont proposé la formation de structure [Cu^I/bpy₂]⁺Br⁻ où l'ion bromure est stabilisé par le solvant. Au contraire, dans un solvant faiblement polaire, l'anion Br⁻ n'est pas assez stabilisé si bien que la structure [Cu^I/bpy₂]⁺, [Cu^{II}Br₂]⁻ est créée (ce qui correspond à un équivalent de ligand par atome de cuivre). L'anion [Cu^{II}Br₂]⁻ est inactif et ne peut participer à un processus d'ATRP ^[96, 139]. Par conséquent, dans ce dernier cas, seule la moitié des espèces cuivrées sont ainsi impliquées dans l'activateur Cu^IBr ^[136]. Les valeurs de k_{app} (constante cinétique apparente de propagation) sont de ce fait plus élevées dans des solvants polaires que dans des solvants moins polaires. Les mêmes observations ont été rapportées dans le cas du système Cu^IBr/*n*-Pr-PMI ^[137].

Dismutation des complexes métalliques

L'utilisation en ATRP de solvants polaires tels que l'eau et le DMSO peuvent entraîner une dismutation du complexe métallique Mt^n/L^m en composés plus stables Mt^{n-1}/L^m et Mt^{n+1}/L^m . La stabilité du complexe Mt^n/L^m vis-à-vis de la dismutation en milieu polaire dépend de la nature du solvant mais aussi du ligand utilisé. Ainsi, l'utilisation de nombreux ligands tels que le Me₆TREN, la bpy ou encore la PMDETA entraîne la dismutation de Cu^IX non seulement dans l'eau mais également dans des solvants protiques (MeOH, EtOH, éthylène glycol, ...), dans des solvants aprotiques dipolaires (DMSO, DMF, ...) ou encore dans les liquides ioniques. Cependant, il a été démontré que le complexe CuBr/*n*-Pr-PMI ne subissait pas de dismutation dans les solvants polaires et apolaires ^[140].

III.E.4. Elimination du système catalytique

Après toute polymérisation, l'extraction des impuretés issues du milieu réactionnel peut être cruciale, particulièrement si les polymères sont destinés à des applications électroniques ou biomédicales. Une quantité importante de catalyseur est utilisée en ATRP, typiquement de l'ordre de 0,1 à 1 % molaire par rapport au monomère. Aussi, le produit final contient une quantité significative de complexe métallique à éliminer. La toxicité du polymère

synthétisé dépend du métal utilisé. Ainsi, le fer est considéré comme le moins toxique et le cuivre ayant une toxicité moyenne. Le nickel ou le platine sont quant à eux hautement toxiques ou carcinogènes^[141]. De ce fait, plusieurs stratégies ont été développées dans le but d'éliminer ces catalyseurs^[142].

a) Séparation de catalyseurs solubles

Souvent, un simple passage de la solution de polymère sur une colonne contenant une résine échangeuse d'ions^[143, 144] ou un absorbant tel que l'alumine ou de la silice^[145] est suffisant pour éliminer la majeure partie du catalyseur métallique. Des ligands porteurs de groupes alkoxysilyle ont également été développés^[146] pour interagir avec la silice, ce qui permet une élimination encore plus aisée du métal.

L'utilisation de certains ligands linéaires aliphatiques tels que la PMDETA ou l'HMTETA permettent la précipitation du complexe cuivré dans le toluène après ajout d'une quantité suffisante du $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2$ (jusqu'à atteindre un rapport molaire Cu/L égal à 4). L'élimination du complexe se fait alors par simple filtration^[147].

D'autres formes d'extractions de type liquide/liquide sont également efficaces. Elles ont recours à l'eau, à des solutions de ligands qui se lient à l'ion cuivré, ou à des liquides ioniques^[148].

Une ou plusieurs précipitations du polymère obtenu par ATRP peuvent permettre l'élimination du système catalytique. Pour cela, le non-solvant utilisé peut contenir un composé capable de complexer le catalyseur métallique afin de l'extraire. Un mélange de méthanol et d'eau saturée en $\text{NH}_4\text{-Cl}$ a ainsi été utilisé avec succès^[149]. Un autre moyen est d'utiliser un non-solvant du polymère qui solubilisera parfaitement le complexe métallique. Ainsi, la séparation d'un complexe fluoré peut être effectuée grâce à l'utilisation de solvants fluorés. En effet, ceux-ci sont souvent miscibles aux solvants organiques à haute température mais une séparation de phase est observée lors du refroidissement du système. Par exemple, l'ATRP du MMA dans le perfluorométhylcyclohexane a pu être contrôlée avec un catalyseur composé de $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}$ et d'un ligand azoté substitué par des groupes fluoroalkyles assurant alors la parfaite solubilité du complexe métallique. Bien que la polymérisation à 90°C ne soit pas entièrement homogène et que l'efficacité d'amorçage soit relativement faible, le complexe métallique a pu être séparé du polymère par un simple refroidissement du milieu réactionnel à température ambiante^[150].

La modification chimique du ligand peut également permettre une élimination plus aisée du complexe métallique en modifiant sa solubilité dans le solvant de réaction. Ainsi, la

synthèse d'un ligand tétramine hexasubstitué (Figure I-16-a) a permis de retirer 95% du cuivre par simple refroidissement après l'ATRP du MMA dans le dioxane à 70°C ^[151]. De façon semblable, la synthèse de ligand porteur du groupement stilbène (Figure I-16-b) a également été développée ^[152]. Ce groupement stilbène est connu pour son équilibre entre les configurations trans et cis qui modifie sa polarité et donc sa stabilité. Le passage d'une configuration à l'autre peut être obtenu réversiblement par simple irradiation à une longueur d'onde appropriée ou par chauffage en présence de disulfure de diphényle ^[153].

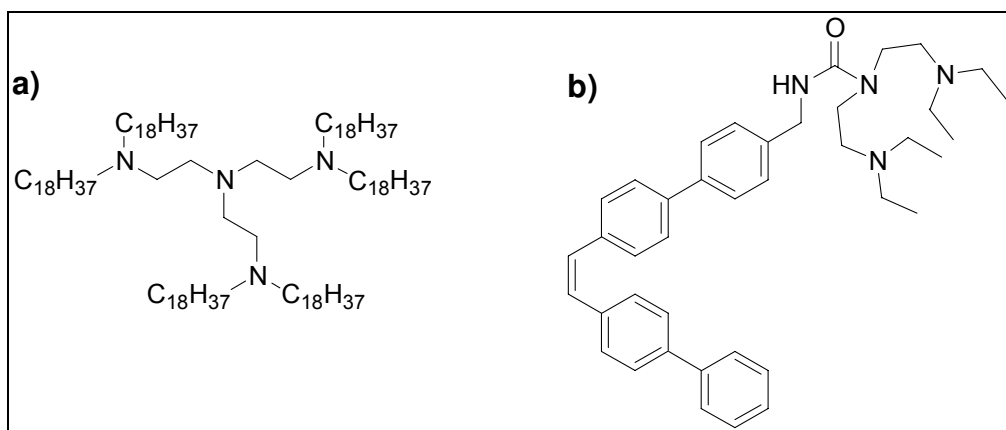


Figure I-16 : Ligands utilisés pour complexer des catalyseurs cuivrés dont la solubilité dépend a) de la température ou b) peut être altérée par irradiation.

Plus récemment, Sawamoto et *al.* ont utilisé le caractère thermosensible du poly(oxyde d'éthylène) (POE) pour éliminer un complexe métallique en fin d'ATRP¹⁵⁴. Après avoir préparé un ligand constitué de POE (Ph₂P-p-C₆H₄-O(CH₂CH₂O)₄₅-CH₃), l'ATRP du MMA a été réalisée en suspension dans un mélange eau/toluène. Après polymérisation à 80°C, un simple refroidissement à température ambiante permet de transférer le complexe métallique de la phase organique à la phase aqueuse et d'éliminer ainsi plus de 97% du système catalytique.

b) Utilisation de supports catalytiques en ATRP

Une grande variété de catalyseurs supportés pour l'ATRP a été testée afin de pouvoir récupérer plus facilement le complexe métallique et ainsi pouvoir le recycler. Le métal complexé est alors situé en surface des supports généralement composés de silice ou de polystyrène réticulé avec du divinylbenzène (poly(S-co-DVB)). Par exemple, Fournier et al. ont élaboré des systèmes catalytiques supportés à partir de résine de Wang par fixation de la N,N,N',N'-tétradiéthylènetriamine en surface ^[155]. Ces supports ont été testés pour l'ATRP du MMA. On peut aussi citer une résine nommée « JandaJel » composée de polystyrène

réticulé par des ponts oligo-THF qui a été utilisée dans le cas de l'ATRP du styrène, du MMA et du DMAEMA ^[144]. Cette dernière résine possède une capacité de gonflement et donc une accessibilité aux sites métalliques accrue par rapport aux résines poly(S-co-DVB) ^[156]. De façon similaire, des espaceurs d'oligo(oxyde d'éthylène) peuvent aussi être utilisés ^[157]. Cependant, l'accessibilité des centres catalytiques à la surface de ces supports est cruciale pour obtenir un bon contrôle de la polymérisation. En général, le contrôle d'une ATRP employant des supports catalytiques est plus difficile à obtenir que dans le cas des ATRP utilisant des systèmes catalytiques solubles. Ceci est principalement dû à la faible efficacité de la réaction entre la chaîne en croissance et l'halogène situé alors en surface du support. L'utilisation d'une faible quantité d'agent désactivant soluble en solution tel que $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_2/\text{Me}_6\text{TREN}$ peut permettre d'améliorer le contrôle de la polymérisation ^[158].

III.E.5. Vers une diminution de la quantité de catalyseur cuivré en ATRP

Bien que les méthodes précédentes d'extraction du complexe métallique aient prouvé leurs efficacités à l'échelle du laboratoire, celles-ci ne sont pas transposables à une échelle industrielle. Par exemple, dans le cas de l'élimination par absorption/filtration, ceci est principalement dû à la difficulté de filtrer de larges volumes de solutions polymères visqueuses et au problème que posent les absorbants contaminés par les complexes métalliques. Dans les autres cas, la synthèse de ligands appropriés est requise, ce qui peut devenir trop difficile et coûteux à l'échelle industrielle.

Ainsi, de nouvelles méthodologies, basées sur l'ATRP et permettant de diminuer la quantité de catalyseur métallique à employer, ont été développées ^[159, 160].

a) Cas de l'ATRP inverse et de l'ATRP SR/NI

L'ATRP inverse est une méthode pratique qui permet d'éviter les problèmes de stabilité de l'espèce métallique au degré d'oxydation n (ex : $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}$) notamment vis-à-vis de l'oxydation à l'air et à l'eau. Dans ce cas, l'amorceur d'ATRP et le métal de transition au degré d'oxydation n sont générés *in situ* à partir d'un amorceur conventionnel (ex : l'azobisisobutyronitrile, AIBN) et de l'espèce métallique au degré d'oxydation $n+1$ (par exemple $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2$) (Schéma I-8) ^[161]. Le complexe $\text{Mt}^{n+1}/\text{L}^m$ étant moins sensible à l'oxygène, il peut être facilement préparé, stocké puis expédié pour une utilisation commerciale. Cependant, puisque l'halogène nécessaire à l'ATRP est introduit dans le milieu réactionnel sous la forme du complexe $\text{Mt}^{n+1}/\text{L}^m$, la concentration en système catalytique doit être comparable à celle de l'amorceur conventionnel (Tableau I-2).

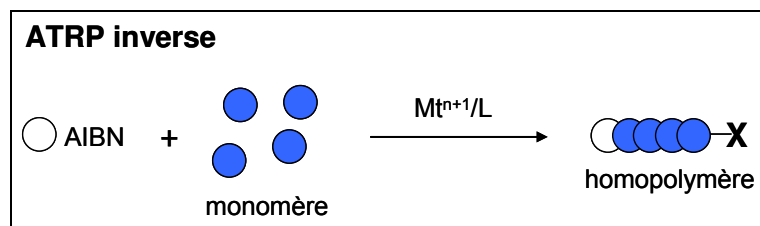


Schéma I-8 : Principe de l'ATRP inverse.

Tableau I-2: Rapports molaires généralement utilisés dans les différentes méthodes d'ATRP du monomère M. Cas d'un système à base de cuivre.

Méthode	M/R-X/Cu ^I X/Cu ^{II} X ₂	L*	Agent réducteur	Amorceur conventionnel
ATRP "normale"	200/1/1/-	1	-	-
ATRP inverse	200/-/-/1	1	-	0,5
ATRP SR&NI	200/1/-/0,2	0,2	-	0,1
AGET	200/1/-/0,2	0,2	0,18	-
ARGET	200/1/-/<0,01	0,1	<0,1	-
ICAR	200/1/-/<0,01	0,01	-	<0,1

* Ligands tri- ou tétradentés (par exemple : PMDETA, Me₆TREN, HMTETA, etc)

Une autre technique a alors été mise au point, laquelle combine les ATRP normales et inverses. Elle est nommée « amorceurs simultanés normal et inverse » (SR&NI pour « Simultaneous Reverse and Normal Initiator »). L'ATRP SR&NI génère simultanément des radicaux à la fois à partir de l'amorceur conventionnel mais également de l'amorceur d'ATRP, porteur d'halogène (Schéma I-9). Cette technique, contrairement à l'ATRP inverse, rend envisageable la préparation de copolymères à blocs

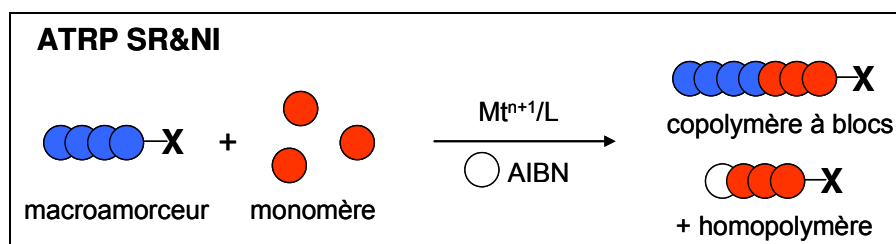


Schéma I-9 : Principe de l'ATRP SR&NI.

Cependant, ces deux techniques (ATRP inverse et SR&NI) ne permettent pas la synthèse de copolymères à blocs purs, sans la production d'homopolymère puisque l'amorceur conventionnel utilisé (ex : AIBN) génère des radicaux tout au long de la polymérisation. Seule la SR&NI a permis de légèrement diminuer la quantité de catalyseur métallique employée (Tableau I-2).

b) Cas de l'AGET

L'avancée majeure qui a contribué à réduire la quantité de système catalytique nécessaire pour contrôler l'ATRP a été le développement de la technique AGET (Activateurs Générés par Transfert d'Electron) ^[162, 163]. Cette technique est une conséquence logique des travaux qui portaient sur la capacité des métaux au degré d'oxydation ($n-1$) à réduire les métaux du degré d'oxydation $n+1$ accumulés dans le système ^[164]. Ainsi, l'AGET ATRP met en jeu des amorceurs halogénés (RX), un catalyseur d'ATRP à son degré d'oxydation $n+1$ (ex : Cu^{II}) et un agent réducteur. L'agent réducteur, incapable d'amorcer l'ATRP, réduit le catalyseur métallique Cu^{II} , initialement introduit, en une espèce au degré d'oxydation inférieur (ex : Cu^{I}) qui peut alors arracher l'atome halogène situé sur les amorceurs. Cet agent réducteur peut être le métal au degré d'oxydation $n-1$ (ex : Cu^0), le 2-éthylhexanoate d'étain (II) ($\text{Sn}(\text{oct})_2$) ^[162], l'acide ascorbique ^[163] ou la triéthylamine ^[165] (Schéma I-10). L'AGET ATRP peut être efficacement menée en présence d'une faible quantité d'air ainsi qu'en masse ou en miniémulsion ^[166].

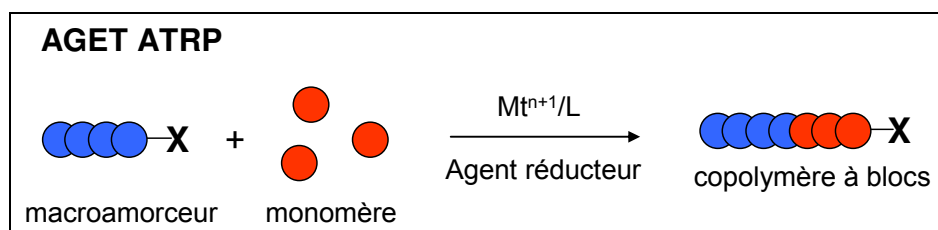


Schéma I-10 : Principe de l'AGET, cas d'un macroamorceur halogéné.

c) Cas de l'ARGET

Le principe de l'ATRP ARGET (Activateurs RéGénérés par Transfert d'Electron) est similaire à l'AGET, toutefois les quantités de système catalytique et d'agent réducteur à introduire sont moindres (Tableau I-2) ^[167, 168, 169]. Le Mt^{n+1} introduit en début de polymérisation, et continuellement régénéré par le mécanisme d'ATRP, est constamment réduit en une faible proportion de Mt^n correspondant, via l'utilisation de l'agent réducteur (Schéma I-11). Ceci permet de diminuer la concentration en système catalytique entre 1 et 50 ppm. Généralement, on utilise un excès de ligand par rapport au métal, ce qui permet de limiter les complexations compétitives du métal de transition par le monomère, le solvant et/ou par l'agent réducteur ^[170]. Ainsi, ce type d'ATRP peut être contrôlée jusqu'à des taux de conversion plus élevés et permet de préparer des copolymères avec de très fortes masses molaires, tout en conservant les fonctionnalités des bouts de chaîne ^[171, 172].

d) Cas de l'ICAR

Une nouvelle technique dénommée ATRP « ICAR » (Amorceur pour la Régénération Continue de l'Activateur) peut également être utilisée pour diminuer la quantité de complexe métallique à employer. Cette méthodologie est relativement similaire à l'ATRP SR&NI, cependant les quantités en amorceur conventionnel et en métal au degré d'oxydation $n+1$ (respectivement AIBN et $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_2$) sont nettement inférieures (Tableau I-2). Au cours d'une ATRP ICAR, des radicaux libres sont continuellement générés en faible quantité (par exemple 0,1 eq/RX) par la décomposition de l'amorceur radicalaire conventionnel introduit. Ces radicaux libres réduisent le métal du degré d'oxydation $n+1$ au degré n [173]. Le Mt^n alors produit réagit avec l'amorceur d'ATRP (Schéma I-11). Les résultats obtenus lors de l'ATRP ICAR du styrène ont démontré que la vitesse de polymérisation et la concentration en radicaux sont directement influencées par la vitesse de décomposition de l'amorceur conventionnel et non plus par la valeur de K_{ATRP} . Contrairement à l'ATRP, une valeur élevée de K_{ATRP} [159] est nécessaire au contrôle de la polymérisation par ATRP ICAR. L'ATRP ICAR du MMA a également été effectuée et s'est révélée contrôlée [173]. Cependant, et tout comme l'ATRP SR&NI, la limitation de l'ATRP ICAR devient évidente lors de la synthèse de copolymères à blocs, puisque les radicaux générés par l'amorceur conventionnel peuvent eux-mêmes amorcer la polymérisation et produire des homopolymères indésirables.

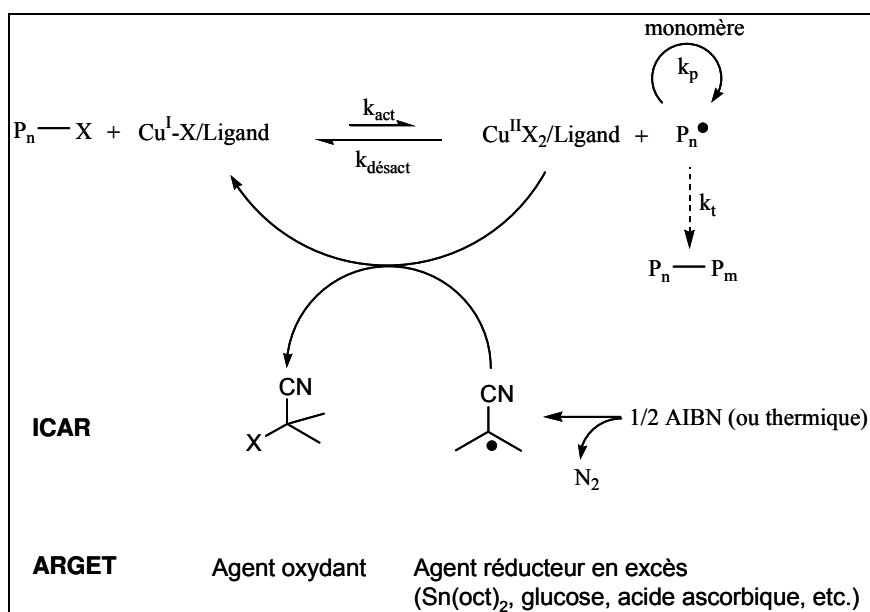


Schéma I-11 : Mécanisme proposé pour la régénération des activateurs par transfert d'électron. Cas de l'ATRP ARGET et ICAR [159].

III.E.6. Polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'électron (SET)

La méthodologie SET (Single Electron Transfer), récemment développée, est basée sur les propriétés des solvants polaires à favoriser la dismutation du métal au degré d'oxydation n en métaux de degrés d'oxydation $n-1$ et $n+1$. Dans le cas du cuivre par exemple, la polymérisation met en jeu du Cu^0 qui peut être soit initialement introduit dans le milieu réactionnel, soit généré *in situ* par dismutation du composé Cu^{I} . Les espèces Cu^0 agissent comme des donneurs d'électrons, alors que l'amorceur et les espèces dormantes sont considérés comme des accepteurs d'électrons. Un mécanisme régi par le Cu^0 et comportant plusieurs phases a été proposé (Schéma I-12) : (1) activation exclusive de l'amorceur halogéné (R-X) par le Cu^0 produisant un radical propageant ($\text{R}^\bullet$) et une espèce $\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}$, (2) dismutation instantanée du $\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}$ en Cu^0 et $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_2$ dans des solvants dits « catalytiques » tels que le DMSO, et (3) désactivation réversible des radicaux par les espèces Cu^{II} (équilibre entre espèces actives et dormantes) ^[174, 175, 176].

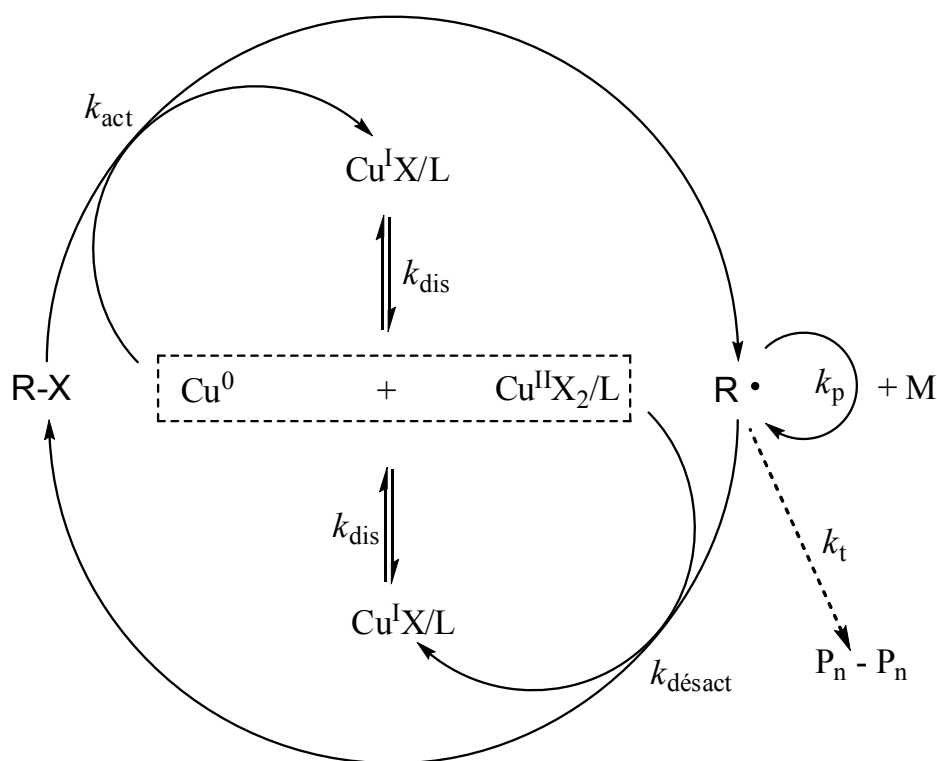


Schéma I-12 : Mécanisme réactionnel de la SET. k_{dis} : constante cinétique de dismutation.

Cette proposition de mécanisme est actuellement soumise à controverse. En effet, des études récentes concernant la polymérisation de l'acrylate de méthyle catalysée par du Cu^0 ont démontré la similitude des mécanismes SET et ARGET ^[177]. Ainsi, l'activation semblerait

être effectuée prioritairement avec l'espèce Cu^{I} , alors que Cu^0 ne contribuerait qu'à un moindre degré. Cependant, quel que soit son mécanisme exact, la technologie SET utilise Cu^0 comme seul catalyseur. La SET a permis la synthèse de poly(acrylate de méthyle) (PMA) de très hautes masses molaires ($\overline{M}_n = 1\,420\,000 \text{ g/mol}$) dans le DMSO à 25°C avec un excellent contrôle de la polymérisation ($I_p = 1,15$) [176].

III.F.TRANSFERT DE CHAÎNE DEGENERATIF

Les mécanismes de dissociation-recombinaison et de transfert d'atome sont basés sur un équilibre de « terminaison réversible ». La constante de cet équilibre est très faible ($K \approx 10^{-10}$) ce qui conduit à la production d'une quantité modeste d'espèce en croissance (de l'ordre du ppm). Pour contrôler une polymérisation radicalaire, on peut également employer un transfert réversible au cours duquel des échanges dits « dégénératifs » se produisent entre des radicaux libres en croissance et des espèces dormantes. La constante d'équilibre de cet échange dégénératif est alors proche de l'unité (Schéma I-13). Au cours de ce transfert dégénératif une chaîne dormante $\text{P}_m\text{-Z}$ est attaquée par une chaîne en croissance $\text{P}_n^\bullet$ pour former une nouvelle espèce dormante $\text{P}_n\text{-Z}$ et une nouvelle espèce active $\text{P}_m^\bullet$.

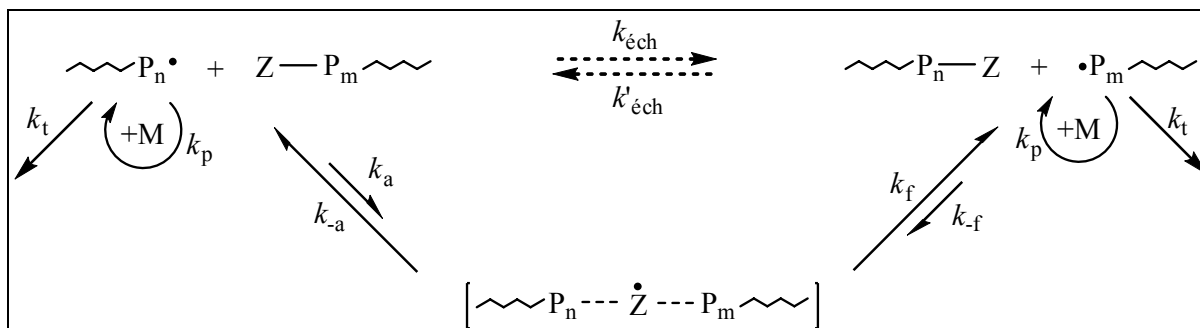


Schéma I-13 : Mécanisme d'activation réversible par Transfert Dégénératif. k_p , k_t , k_a , k_f , $k_{\text{éch}}$ sont respectivement les constantes cinétiques de propagation, de terminaison, d'addition, de fragmentation et d'échange.

Cet équilibre procède habituellement via la formation d'un intermédiaire à courte durée de vie qui peut être considéré dans certains cas comme un état de transition. Cependant, la durée de vie de cet « intermédiaire » peut être suffisamment longue pour retarder la polymérisation ou encore provoquer des réactions secondaires telles que la terminaison irréversible par couplage ou l'amorçage de nouvelles chaînes.

Des amorceurs conventionnels tels que les peroxydes et les diazoïques sont utilisés en transfert de chaîne dégénératif à des températures similaires à celles requises en

polymérisation radicalaire conventionnelle. La cinétique de cette polymérisation est semblable à celle d'une polymérisation radicalaire conventionnelle : la vitesse est proportionnelle à la concentration en amorceur et ne dépend pas de la concentration en agent de transfert. Les contrôles des masses molaires et de l'indice de polymolécularité sont obtenus grâce à l'emploi de l'agent de transfert de chaînes (CTA). Néanmoins, afin d'assurer le contrôle de la polymérisation, l'échange du groupe Z doit être rapide par rapport à la propagation ($k_{\text{éch}} > k_p$). Cet échange peut être effectué par transfert d'atomes (par exemple l'iode) ou par addition-fragmentation soit d'oligomères méthacryliques, soit de composés de type dithioesters ou analogues.

III.F.1. Transfert dégénératif par transfert d'atomes

Un exemple simple de transfert dégénératif a été décrit en présence d'amorceur conventionnel et d'un dérivé iodé ^[178, 179, 180] (Schéma I-14). Malheureusement, dans ce cas, la constante cinétique d'échange était inférieure à 3 fois celle de propagation, ce qui conduit à des polymères présentant un indice de polymolécularité supérieur à 1,3. D'autres procédés de transfert dégénératif utilisant des dérivés à base de Te, AS, Sb, et Bi ^[181, 182, 183, 184] permettent un échange plus rapide et offre par conséquent un meilleur contrôle de la polymérisation.

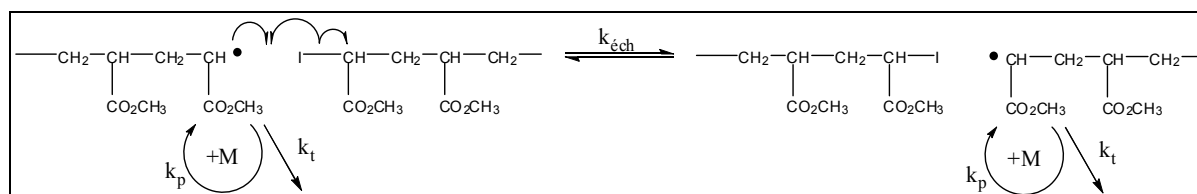


Schéma I-14 : Transfert dégénératif par transfert d'iode.

Plutôt que d'utiliser un iodure d'alkyle, il est également possible de former celui-ci *in situ* grâce à l'ajout d'I₂ et d'un composé azoté. Cette méthode, présentée par Lacroix-Desmazes et al. ^[185], a permis le contrôle de la polymérisation du MMA à 80°C en présence d'AIBN, de I₂ et du catalyseur azoté N-iodosuccinimide (NIS). Les masses molaires expérimentales sont proches de celles prévues par la théorie et les indices de polymolécularité sont inférieurs à 1,3.

Récemment, un procédé nommé « polymérisation par transfert de chaîne réversible » (RTCP) a été publié par Fukuda et coll. ^[186]. Cette technique met en jeu des catalyseurs iodés à base d'étain (SnI₂ ou SnI₄), de germanium (GeI₂ ou GeI₄), de phosphore (PI₃) ou encore d'azote (NIS). Le catalyseur métallique iodé (Mtl) agit comme désactivateur des radicaux

libres ($R^\bullet$) présents dans le milieu en produisant un radical métallique $Mt^\bullet$ qui peut à son tour activer une chaîne dormante (RI) (Schéma I-15). Ce mécanisme est donc un procédé de transfert de chaîne réversible où MtI est un agent de transfert de chaîne. Cette technique a permis la polymérisation contrôlée de différents monomères tels que le styrène, le méthacrylate de méthyle (MMA), le méthacrylate de 2-hydroxyéthyle (HEMA) ou encore l'acide méthacrylique (MAA).

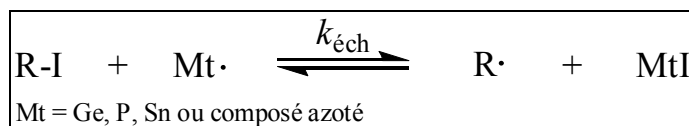


Schéma I-15: Mécanisme général de la RTCP

III.F.2. Transfert dégénératif par addition-fragmentation

a) Oligométhacrylates insaturés

L'addition-fragmentation a tout d'abord été observée lors de la polymérisation de dérivés méthacryliques en présence d'un oligométhacrylate présentant une extrémité insaturée (oligomère insaturé) ^[187]. La réaction de transfert dégénératif passe par une espèce intermédiaire formée par l'addition du radical propageant sur cette extrémité insaturée (Schéma I-16). Cet intermédiaire peut soit se fragmenter et régénérer les chaînes initiales, soit se fragmenter via un transfert de la double liaison, ce qui permet à la chaîne initialement insaturée de devenir une espèce active.

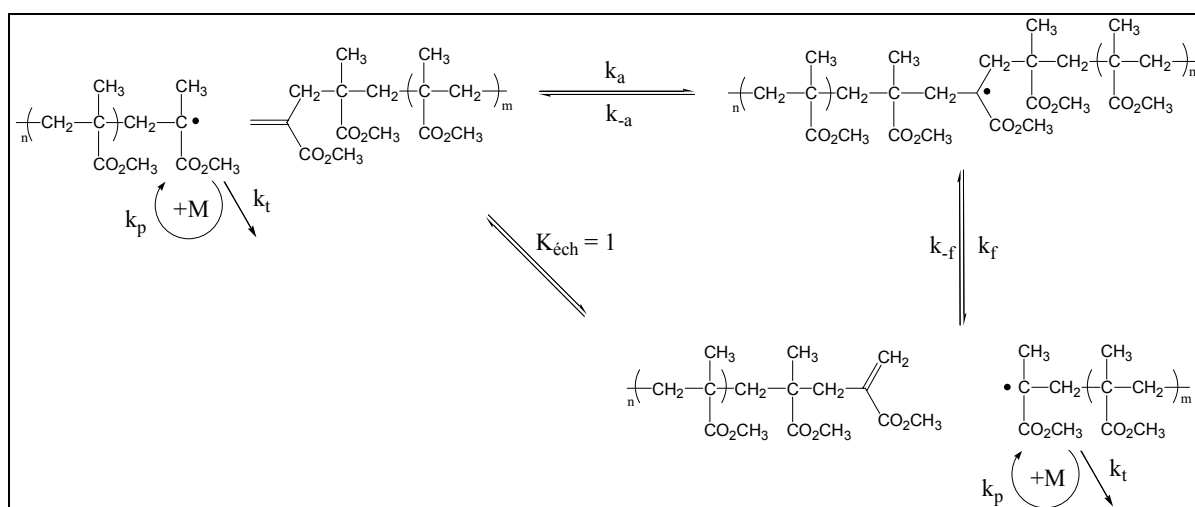


Schéma I-16 : Transfert dégénératif par addition-fragmentation avec des oligométhacrylates insaturés. Cas de la polymérisation du MMA.

b) Dithioesters et dérivés

Ce concept de transfert dégénératif par addition-fragmentation a ensuite été appliqué à d'autres agents de transfert comme les dithioesters et leurs dérivés (R-S-C(=S)-Z). Cette technique est couramment appelée Transfert Réversible de chaînes par Addition-Fragmentation (RAFT pour "Reversible Addition-Fragmentation chain Transfer"). Elle fait partie des procédés les plus utilisés en PRC en raison notamment de son application à une grande variété de monomères. La réaction d'échange est très rapide et conduit à des systèmes contrôlés. Une variété d'agents de transfert a été testée tels que les dithioesters, les dithiocarbamates, les trithiocarbonates ou encore les xanthates (Figure I-17). Ils ont permis de contrôler les masses molaires, l'indice de polymolécularité ou d'obtenir des architectures macromoléculaires complexes^[188, 189, 190, 191].

Tous ces agents de transfert RAFT (CTA pour "Chain Transfer Agent") présentent une double liaison C=S sur laquelle le macroradical en croissance peut s'additionner avec une constante cinétique d'addition k_a (Schéma I-17). Le radical intermédiaire alors formé subit soit une β -scission et reforme les réactifs initiaux (constante cinétique k_{-a}), soit produit un autre radical $\text{R}^\bullet$ avec la constante cinétique k_f . Ce radical $\text{R}^\bullet$ peut alors attaquer le monomère et propager la polymérisation. Grâce à cette stratégie, un équilibre entre les espèces actives (radicalaires) et dormantes, fonctionnalisées par un groupement S-C(=S)-Z , est établi.

Néanmoins, l'agent de transfert RAFT et plus précisément les deux groupes R et Z doivent être judicieusement choisis en fonction du monomère afin d'optimiser au mieux le contrôle de sa polymérisation^[192] :

-Afin d'améliorer la fragmentation de l'agent RAFT et ainsi l'amorçage de la polymérisation, le $\text{R}^\bullet$ doit être suffisamment stable pour pouvoir être formé, mais doit également assurer une réaction rapide avec le monomère donné. L'efficacité des différents groupes R en RAFT est illustrée dans le Figure I-18.

-La structure du groupe Z est également importante. Des groupes Z stabilisants le radical intermédiaire tels que des cycles aromatiques sont efficaces pour la polymérisation du styrène et des méthacrylates très réactifs. En revanche, ils retardent la polymérisation des acrylates et inhibent celle des esters vinyliques. A l'opposé, des groupes Z faiblement stabilisateurs tels que les groupes $-\text{NR}_2$ dans les dithiocarbamates ou $-\text{OR}$ dans les xanthates sont de bons groupes pour la polymérisation des esters vinyliques. L'efficacité des groupements Z peut alors être hiérarchisée comme le montre le Figure I-19.

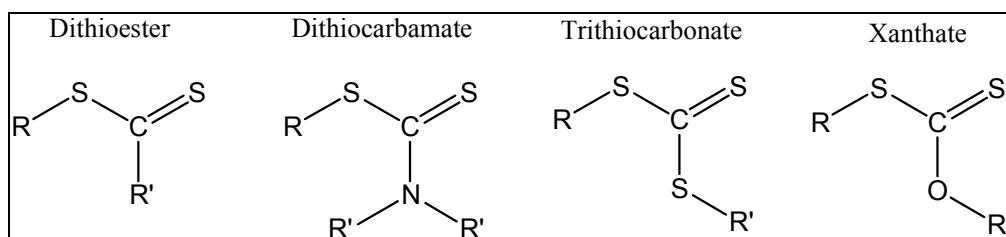


Figure I-17 : Structure générale de différents composés utilisés comme agent de transfert RAFT.

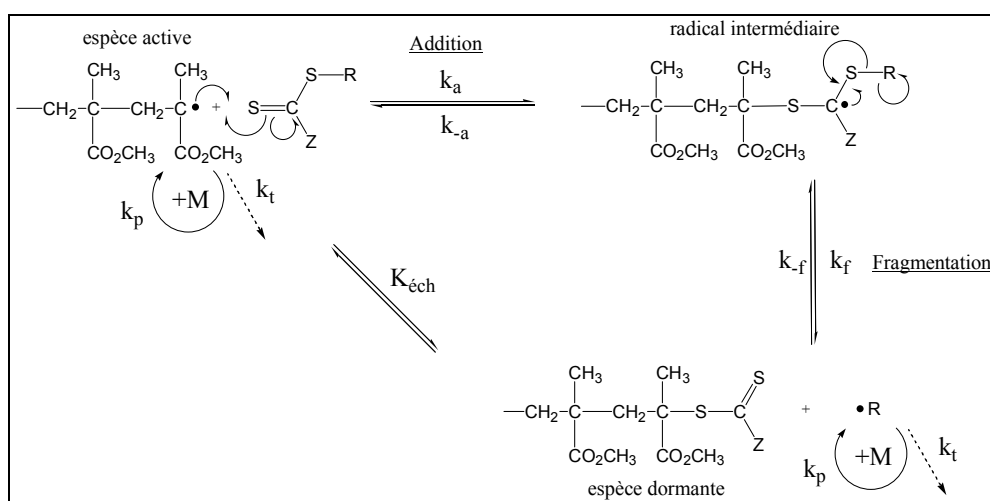


Schéma I-17 : Mécanisme d'addition-fragmentation dans le procédé RAFT, cas du MMA.

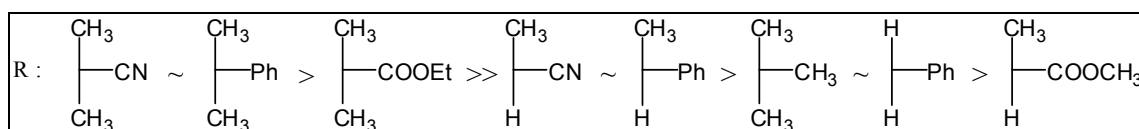


Figure I-18. : Classement des groupes R selon leur efficacité comme groupe partant en RAFT.

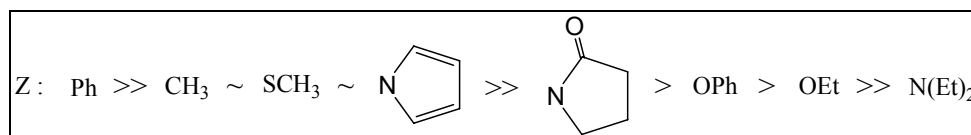


Figure I-19 : Ordre d'efficacité du groupe Z, cas de la polymérisation du styrène ^[193].

Dans le cas particulier du MMA, sa polymérisation contrôlée par RAFT n'est décrite que depuis 2004 ^[194]. Ainsi, l'utilisation d'un CTA nommé dithiobenzoate S-méthoxycarbonylphénylméthyl (MCPDB, Figure I-20) a permis d'obtenir une concentration constante en centres actifs jusqu'à des taux de conversion proches de 85%. De plus, les masses molaires expérimentales sont proches de celles prévues par la théorie et les indices de polymolécularité sont inférieurs à 1,3.

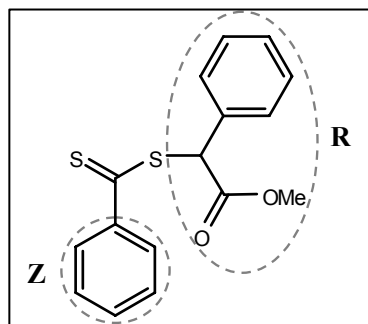


Figure I-20 : Structure de la MCPDB.

Les réactions secondaires d'inhibition et de terminaison en RAFT dépendent de la sélection de l'agent de transfert ^[195]. Celles-ci deviennent particulièrement importantes à des concentrations élevées en CTA. L'inhibition peut être liée à une trop grande stabilité du radical intermédiaire, lequel se fragmente très lentement et ralentit l'équilibre entre espèces actives et macroradicaux ^[196, 197]. D'autres modèles ont été proposés et mettent en jeu des mécanismes de terminaison réversible pouvant expliquer les observations expérimentales d'intermédiaires à longue durée de vie ^[198].

III.G.RESUME ET COMPARAISON DES SYSTEMES NMP, ATRP ET RAFT

Il n'est pas possible de fournir une évaluation absolue de ces trois techniques et de citer clairement la méthodologie la plus efficace. D'un point de vue économique, il n'y a pas de différence significative entre les 3 techniques, mise à part le coût d'un procédé de production mettant en jeu tel ou tel monomère. Une comparaison de la NMP, ATRP et RAFT a été publiée en 2002 selon plusieurs critères tels que la synthèse de polymères de faibles masses molaires (FM) ou de hautes masses molaires (HM), la fonctionnalité des polymères (Fonc.), la synthèse de copolymères à blocs (Blocs), la synthèse de matériaux hybrides (Hybrides), la variété des monomères polymérisables (Variété), le respect de l'environnement (Env.) ou encore la polymérisation en milieu aqueux (Eau) ^[199]. Cette comparaison est représentée dans la Figure I-21 ^[160]. En quelques années, ces trois techniques ont évolué ^[200] grâce à une meilleure compréhension de leurs mécanismes. Les avancées les plus importantes

ont été observées dans les domaines de l'environnement et des monomères polymérisables. Ainsi, la NMP du MMA peut dorénavant être contrôlée en présence d'une petite quantité de styrène ^[59]. Le chlorure de vinyle ^[174], l'acétate de vinyle ^[201] et quelques monomères acides ^[202] peuvent désormais être polymérisés par ATRP avec un bon contrôle. Les procédés ARGET et ICAR en ATRP, mais aussi la possibilité d'éliminer les dithioesters et les xanthates issus des polymérisations RAFT/MADIX ont permis d'améliorer l'impact de ces techniques sur l'environnement. Cependant, le système le plus propre reste toujours celui basé sur les nitroxydes, avec les inconvénients qu'on lui connaît.

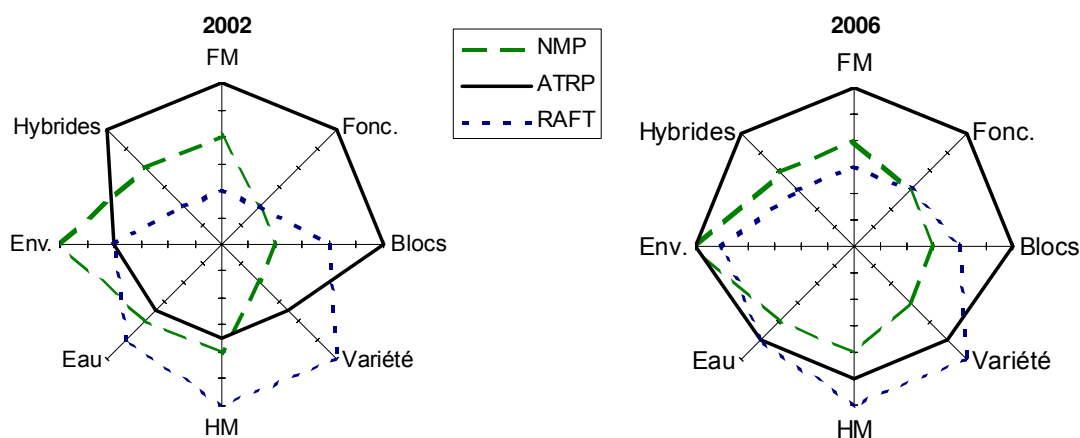


Figure I-21 : Comparaison de la NMP, ATRP et RAFT dans les domaines de la synthèse de polymères de faibles masses molaires (FM) ou de hautes masses molaires (HM), la fonctionnalité des polymères (Fonc.), la synthèse de copolymères à blocs (Blocs), la synthèse de matériaux hybrides (Hybrides), la variété des monomères polymérisables (Variété), le respect de l'environnement (Env.) et la polymérisation en milieu aqueux (Eau) ^[160].

IV. ELABORATION D'ARCHITECTURES GLYCOPOLYMERES

Depuis plusieurs décennies, les propriétés particulières des polymères conjugués avec une partie saccharide (glycoconjugués) tels que les glycoprotéines ont attiré l'attention de nombreux chercheurs. Plus particulièrement, les parties sucres de ces glycoconjugués jouent un rôle essentiel comme sites de reconnaissance envers certaines cellules ou comme facteur contrôlant la production de fonctions biologiques ^[203]. Ainsi, une approche dite « biomimétique » a été exploitée en chimie des polymères en combinant des parties sucres à des polymères synthétiques. L'optique était alors d'apporter à ces nouveaux matériaux des aptitudes similaires à celles des glycoconjugués naturels. Ce nouvel axe de recherche qui vise à maîtriser l'architecture de ces nouveaux conjugués et le développement de leur capacité de reconnaissance cellulaire est connue sous le nom de « technologie des glycopolymères ».

Au cours des paragraphes suivants, et après la définition du terme glycopolymère, nous nous intéresserons aux différentes architectures obtenues via un schéma de synthèse comportant une étape de PRC.

IV.A.NOTION DE GLYCOPOLYMERES

Selon Okoda ^[204], la notion stricte de glycopolymère fait référence aux polymères synthétiques contenant des unités sucres qui agissent comme des groupements biologiques spécifiques, de façon similaires à ceux présent sur les glycoprotéines par exemple. Dans un sens plus large, les glycopolymères peuvent aussi inclure des polysaccharides naturels modifiés par des polymères synthétiques.

Dans notre étude, nous considérerons que le terme « glycopolymère » regroupe la totalité des polymères synthétiques associés à des unités saccharide. Les polysaccharides chimiquement modifiés (par exemple par des groupes alkyle) ou associés à des polymères synthétiques correspondent également à cette définition, quelle que soit leur architecture. Généralement, ces architectures sont obtenues soit à partir de monomères porteurs de groupes saccharide, nommés glycomonomères, soit en associant une partie polysaccharide à une partie polymère synthétique ^[205]. L'intérêt porté aux glycopolymères s'accroît depuis plusieurs années et a fait l'objet de plusieurs revues récentes ^[204, 205, 206, 207, 208, 209].

Dans un premier temps, la polymérisation de glycomonomères sera brièvement abordée. Puis, nous étudierons plus exhaustivement les structures comprenant un oligo- ou polysaccharide et synthétisées *via* une étape de PRC.

IV.B.POLYMERISATION DE GLYCOMONOMERES

Les glycomonomères sont des monomères contenant un groupement saccharide, une fonction polymérisable, et généralement un groupement espaceur. Okada ^[204], Haddleton ^[206], Varma ^[207] et Cameron ^[209] ont récemment passé en revue les différentes méthodes de polymérisation de glycomonomères et les architectures macromoléculaires accessibles. Le Schéma I-18 montre de façon non-exhaustive la grande diversité des structures qu'il est possible d'obtenir. Selon leur nature, les glycomonomères ont pu être polymérisés à l'aide de nombreuses techniques, ainsi ces monomères vinyliques ont été polymérisés par voie radicalaire conventionnelle et contrôlée (NMP, ATRP ou RAFT), mais également par polymérisation ionique. Les glycomonomères possédant une fonction polymérisable du type anhydride de Leuchs ou norbornène ont été respectivement polymérisés par ouverture de cycle par voie ionique (Ring-Opening Polymerization) ou par méthathèse (Ring-Opening

Metathesis Polymerization). Les glycopolymères ainsi obtenus possèdent des groupes saccharide pendants distribués sur toute la chaîne. Ils ont été employés pour la conception de médicaments macromoléculaires ^[210, 211], des systèmes d'encapsulation de médicaments ^[212, 213], des hydrogels biocatalytiques ^[214] ou biosensibles ^[215], des matrices pour les cultures cellulaires ^[216], des phases stationnaires pour la chromatographie ^[217], ou encore comme modèles de systèmes biologiques ^[218].

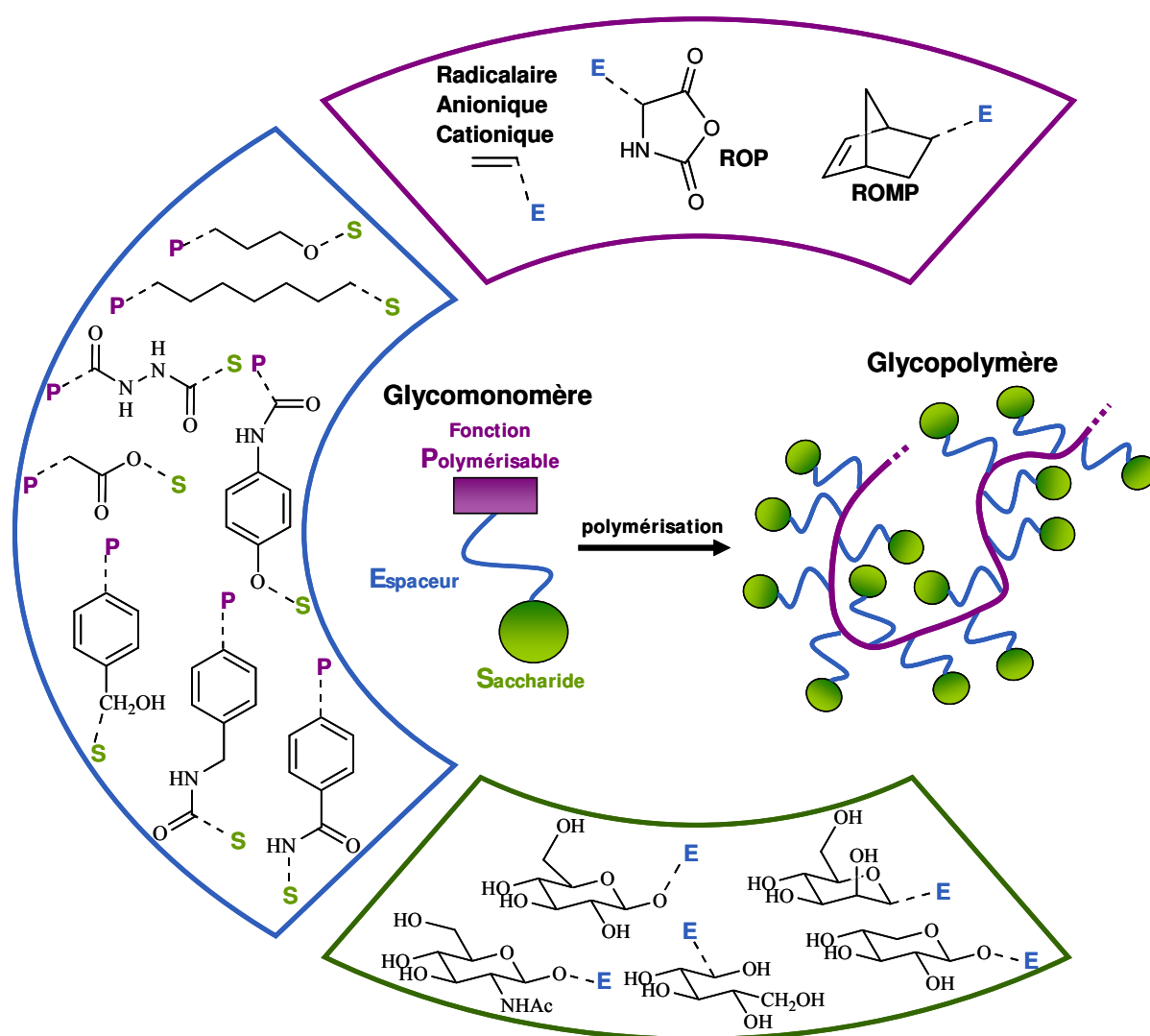


Schéma I-18 : Présentation des divers glycomonomères déjà polymérisés.

IV.C.ARCHITECTURES A BASE D'OLIGO/POLYSACCHARIDES NATURELS

Dans cette partie nous présenterons les différentes architectures décrites dans la littérature contenant une partie oligo- ou polysaccharide. Seules les stratégies de synthèse mettant en jeu une technique de polymérisation radicalaire contrôlée seront abordées.

IV.C.1. Copolymères à blocs

Peu d'exemples de glycopolymères à blocs ont été rapportés dans la littérature. En fait, la nécessité de modifier spécifiquement l'unité terminale de l'oligo- ou du polysaccharide rend la stratégie complexe. Il existe cependant quelques cas qui mettent en jeu la réactivité particulière de l'alcool anomérique situé sur cette unité terminale.

a) Par ATRP

Haddleton et Ohno ^[219] ont relaté la synthèse d'un macroamorceur d'ATRP obtenu à partir de la forme ouverte de la β -cyclodextrine peracétylée. La déprotection spécifique de la fonction alcool anomérique terminale en présence de benzylamine permet sa modification ultérieure en fonction amorceur d'ATRP (Schéma I-19). L'oligosaccharide ω -bromoester ainsi obtenu a été employé pour amorcer l'ATRP du MMA, si bien qu'un copolymère (maltoheptaose acétylé)-b-PMMA a été synthétisé (Schéma I-20). Les conditions utilisées ont permis le contrôle de l'ATRP jusqu'à plus de 90% de conversion, l'efficacité d'amorçage étant proche de 100%. Les indices de polymolécularité des copolymères diblocs restaient inférieurs à 1,15 tout au long de la polymérisation. Après l'étape de polymérisation, les groupements acétate ont été déprotégés dans des conditions douces afin d'obtenir un copolymère amphiphile. D'autres monomères présentés dans le Schéma I-20 tels que le styrène (S), le méthacrylate de diméthylaminoéthyle (DMAEMA), un glycomonomère méthacrylique (**3**) et le méthacrylate de poly(éthylène glycol) ω -méthoxy (PEGMA) ont également été polymérisés en utilisant la même stratégie de synthèse.

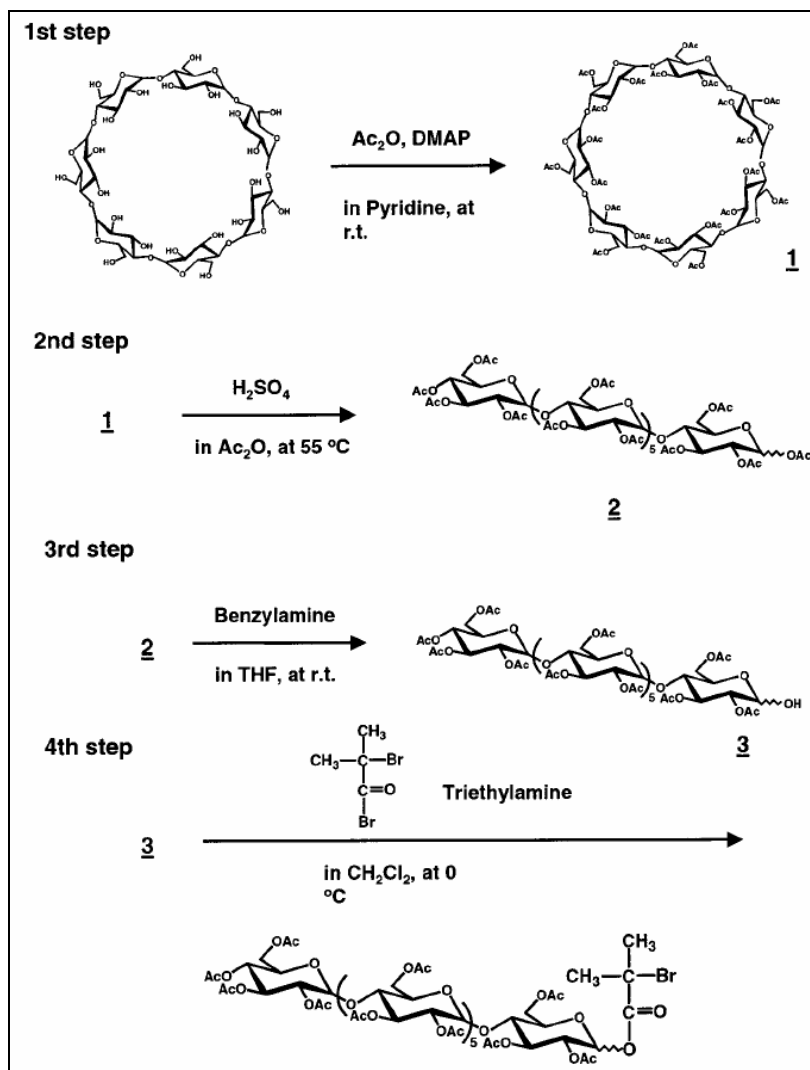


Schéma I-19 : Synthèse d'un macroamorceur d'ATRP à partir de la β -cyclodextrine.

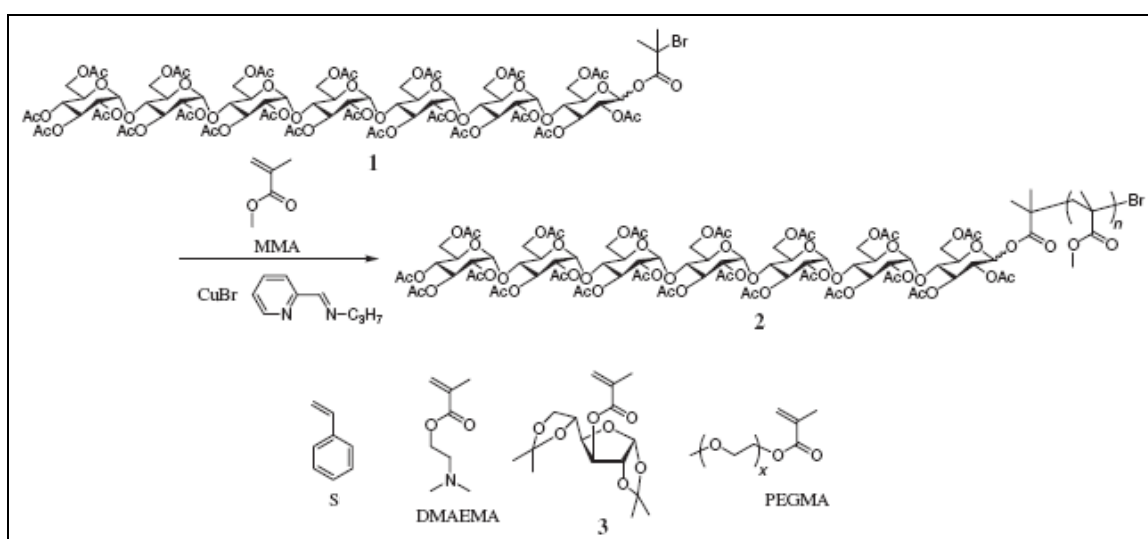


Schéma I-20 : Synthèse du glycopolymère maltoheptaose acétylé-b-PMMA (2) et structure des autres monomères testés. Styrène (S), méthacrylate de diméthylaminoéthyle (DMAEMA), glycomonomère méthacrylique (3), et méthacrylate poly(éthylène glycol) ω -méthoxy (PEGMA).

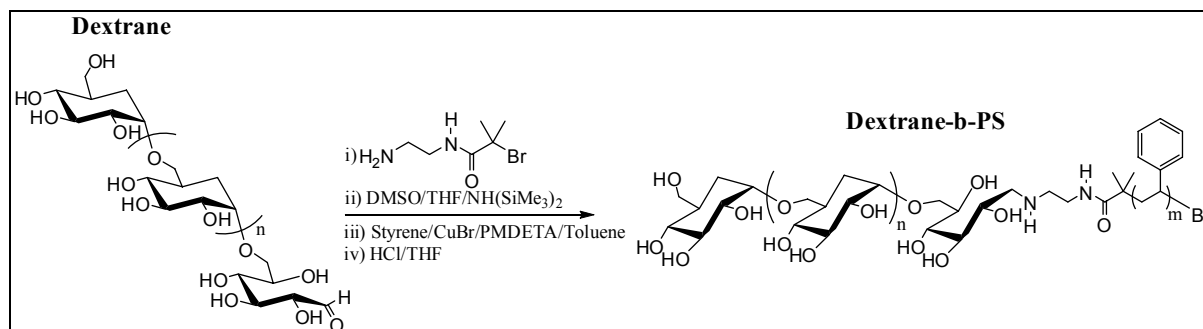


Schéma I-21 : Synthèse du dextrane-b-polystyrène

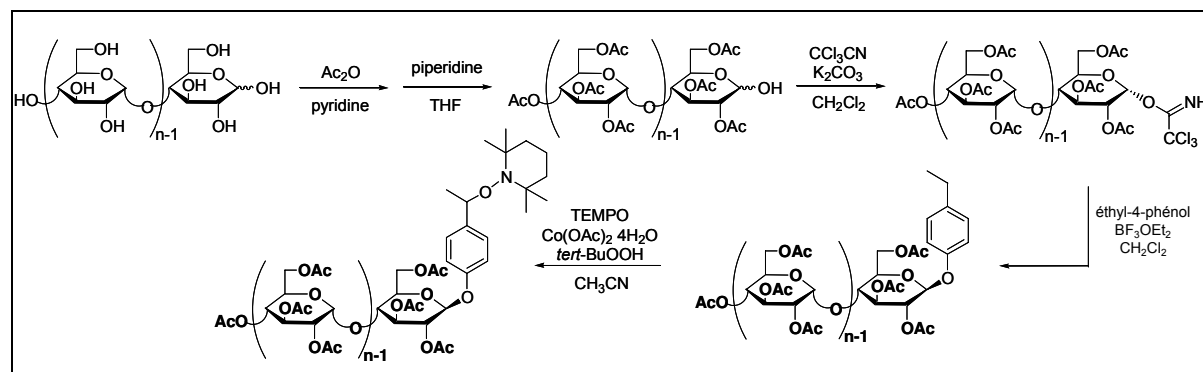


Schéma I-22 : Synthèse d'oligosaccharides ω -fonctionnalisés par une fonction alkoxyamine dérivée du TEMPO.

Plus récemment, la synthèse du dextrane-b-PS a également été réalisée par ATRP en solution homogène (Schéma I-21) ^[220]. Dans un premier temps, l'introduction d'une fonction 2-bromoisobutanoate sur l'unité anomérique terminale du polysaccharide a été effectuée par amination réductrice. Une silylation du macroamorceur dextrane obtenu a été nécessaire pour l'hydrophobiser et ainsi permettre son utilisation dans le toluène pour y mener l'ATRP du styrène. Finalement, la déprotection des fonctions alcool a permis l'obtention d'un composé amphiphile dont les propriétés d'auto-assemblage ont pu être étudiées par diffusion de la lumière dynamique (DLS) et par microscopie à force atomique (AFM). La formation d'objets sphériques (micelles ou vésicules selon la composition du glycopolymère) présentant un diamètre compris entre 50 et 56 nm a été observée dans l'eau.

b) Par NMP

La fonctionnalisation d'oligosaccharide par des polymères synthétiques *via* une étape de NMP a été relatée par Narumi et *al.* ^[221]. Différents oligosaccharides porteurs d'une fonction alkoxyamine dérivée du TEMPO sur l'unité terminale (**1**) ont été préparés (Schéma I-22). Ces composés ont ensuite été utilisés pour amorcer la NMP du styrène en masse à 120°C (Schéma I-23). Les glycopolymères à blocs (**2**) synthétisés présentent des masses molaires proches des valeurs théoriques et des indices de polymolécularité inférieurs à 1,2. Après déacétylation dans des conditions basiques douces, des glycopolymères à blocs (**3**) de masses molaires variant de 75 000 à 926 000 g/mol ont été obtenus. Les propriétés d'agrégation de ces composés sont très fortement dépendantes de la longueur du bloc PS et du nombre de fonctions hydroxyle sur la partie oligosaccharide.

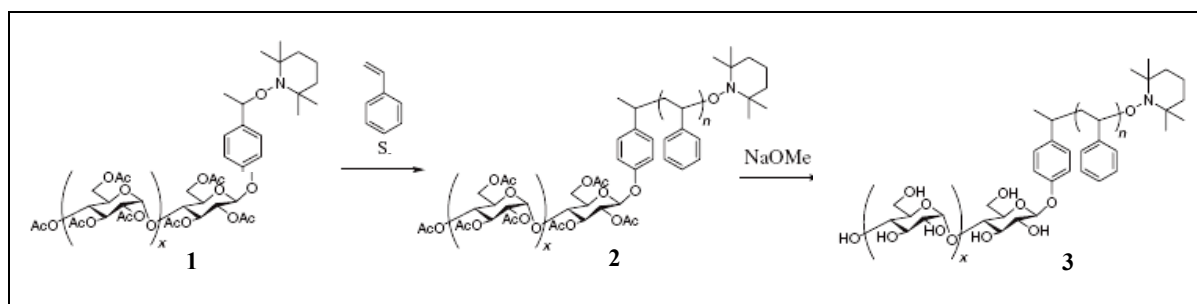


Schéma I-23 : Polymérisation du styrène amorcée par les composés (1) obtenus selon le Schéma I-22.

c) Par RAFT/MADIX

La méthodologie RAFT/MADIX a été récemment employée pour synthétiser des copolymères à blocs dextrane-b-poly(acétate de vinyle) ^[222]. Un dextrane ω -fonctionnalisé par un CTA du type xanthate a tout d'abord été synthétisé (Schéma I-24). L'idée originale de cette synthèse est d'introduire le CTA par une réaction de «click chemistry» sur la fonction anomérique terminale du dextrane. Pour cela, une fonction alcyne est fixée à l'extrémité du dextrane par amination réductrice. Un CTA porteur d'une fonction azide peut alors réagir avec le dérivé dextrane par «click chemistry». Le dextrane ω -CTA obtenu a ensuite été utilisé comme agent de transfert lors de la polymérisation en émulsion de l'acétate de vinyle (VAc). Un copolymère amphiphile est ainsi synthétisé *in situ* et permet alors de stabiliser les particules de latex. Les masses molaires des copolymères diblocs amphiphiles obtenues évoluent linéairement avec la conversion. Cependant, le bloc de PVAc n'a pas pu être étudié seul, de ce fait le contrôle de la polymérisation n'est pas assuré.

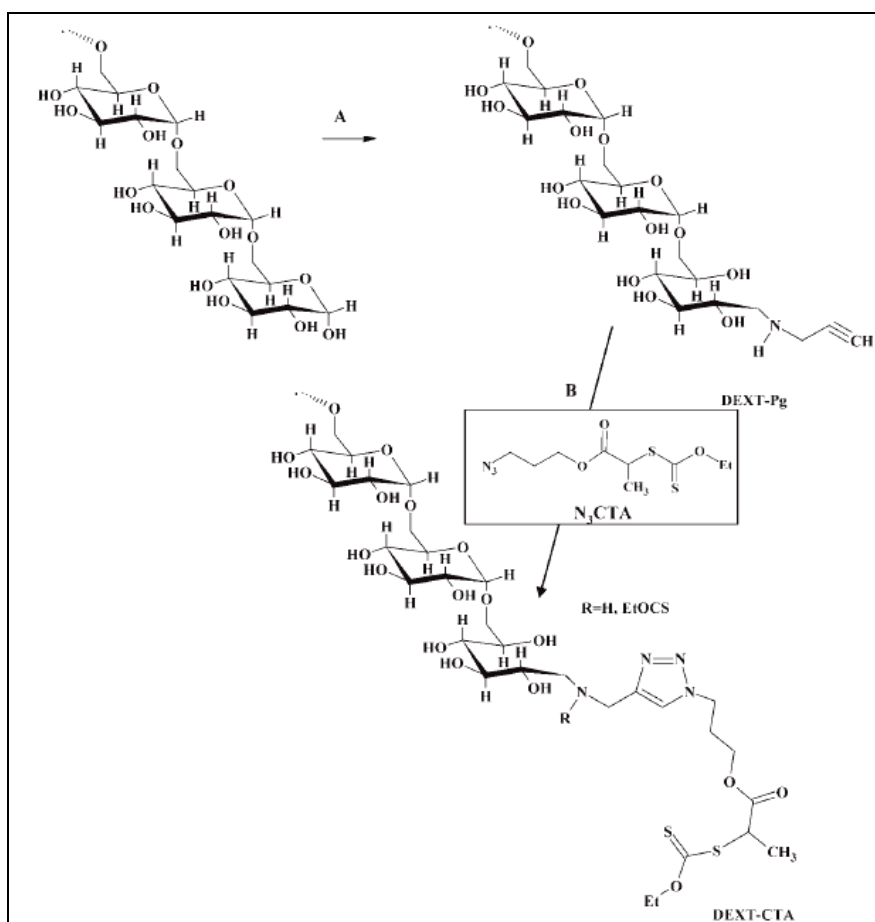


Schéma I-24 : Synthèse de dextrane ω -fonctionnalisé xanthate. A) propargylamine, NaBH_3CN , solution tampon pH=7, 37°C, 7j ; B) agent de transfert de chaîne azido-xanthate (N_3CTA), CuSO_4 , acide ascorbique, PMDETA, $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$, 25°C, 48h.

IV.C.2. Copolymères greffés

Les copolymères greffés sont composés d'une chaîne principale appelée « tronc » et de chaînes pendantes nommées « greffons ». Il existe trois méthodologies pour obtenir des copolymères greffés (Schéma I-25) :

- « Grafting Onto » : couplage de macromolécules (polymère B), fonctionnalisées en bout de chaîne par un groupe Y, qui réagira avec la fonction antagoniste X disposée sur l'autre chaîne polymère (polymère A). Le polymère A deviendra ainsi le tronc du copolymère ; les polymères B constitueront les greffons.
- « Grafting Through » : polymérisation de macromonomères (chaînes macromoléculaires fonctionnalisées par une unité polymérisable). L'utilisation d'un comonomère vinylique permet de diminuer la rigidité de la chaîne principale, occasionnée par la présence de nombreux greffons.
- « Grafting From » : Utilisation de fonctions réactives disposées sur une chaîne polymère (laquelle formera le tronc du copolymère), permettant d'amorcer la polymérisation d'un monomère et ainsi de générer les greffons.

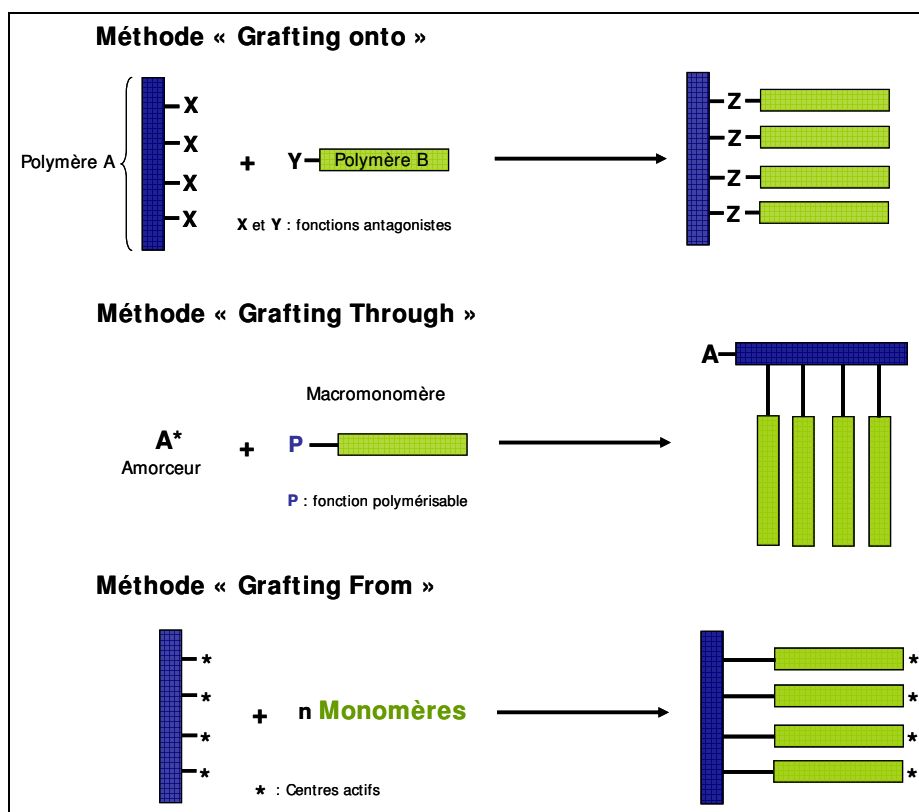


Schéma I-25 : Représentation schématique des trois méthodes de synthèse de copolymères greffés.

Toutes ces méthodologies sont potentiellement applicables à la synthèse de glycopolymères par PRC. Cependant, le choix de la méthodologie dépend du glycopolymère greffé que l'on souhaite obtenir : il est notamment pertinent de savoir si le polysaccharide constitue le tronc ou les greffons du copolymère. La méthodologie « grafting onto » est facilement applicable aux deux cas de figures. En effet, les polysaccharides possèdent de nombreuses fonctions hydroxyle distribuées le long de leur chaîne et peuvent ainsi devenir le tronc polysaccharide d'un copolymère greffé. L'unité terminale du polysaccharide permet sa fixation comme futur greffon sur une autre chaîne polymère. L'enjeu consiste alors à utiliser une méthode de couplage suffisamment efficace pour assurer le greffage quantitatif et éviter ainsi l'élimination fastidieuse des greffons non couplés. De façon surprenante, à notre connaissance, aucune synthèse de copolymères greffé obtenu par la méthodologie « grafting onto » et utilisant une étape d'ATRP ou NMP n'a été relatée.

Dans le cas où le tronc du copolymère est un polysaccharide, la méthodologie « grafting from » est également applicable, après introduction de groupements amorceurs *via* les fonctions hydroxyle. Au contraire, la technique « grafting through » est peu envisageable puisqu'elle nécessiterait la synthèse du tronc polysaccharidique à partir d'un macromonomère ω -fonctionnalisé par une unité saccharide. Cependant, la synthèse de polysaccharide par voie chimique ou enzymatique existe mais demeure très délicate.

La synthèse de glycopolymères par PRC dont les greffons sont des polysaccharides est réalisable par « grafting through » via la modification de leurs unités terminales par une fonction polymérisable. Bien que la méthodologie « grafting from » semble être délicate pour la synthèse de glycopolymères à greffons polysaccharides, pour les raisons citées précédemment, nous verrons un exemple obtenu par PRC.

a) Par ATRP

Dans la littérature, les procédés de synthèses par ATRP de glycopolymères greffés peuvent être répertoriés selon deux catégories distinctes. Dans le premier cas, les polymérisations sont réalisées en milieu hétérogène soit à partir d'une surface soit à partir de polysaccharides insolubles dans le milieu réactionnel. Le second type de synthèse consiste à réaliser la polymérisation en milieu homogène soit directement à partir du polysaccharide soluble dans le milieu réactionnel, soit après modification chimique des polysaccharides afin de permettre leur mise en solution dans des solvants organiques habituels en ATRP tels que le toluène.

Polymérisation en milieu hétérogène

Les premières études visant à introduire par ATRP des chaînes polymères sur un polysaccharide ont été réalisées à partir de surfaces cellulosiques. Ainsi, Malmström et *coll.* ont rapporté l'ATRP de l'acrylate de méthyle à partir de fibres de cellulose (Schéma I-26) ^[223, 224]. Après l'introduction de groupements 2-bromoisobutanoate sur la surface des fibres, ceux-ci ont été mis à profit pour amorcer l'ATRP du MA dans l'acétate d'éthyle. Afin de contrôler la polymérisation, il a été nécessaire d'ajouter un amorceur « sacrificiel » (l'EiBr) en excès par rapport aux sites amorceurs présent sur les fibres de cellulose et d'utiliser du $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cl}_2$ dès le début de la polymérisation. Cependant, bien que les chaînes « libres » (générées par l'amorceur sacrificiel) obtenues soient isomoléculaires, leur longueur n'était pas parfaitement maîtrisée. Cette première génération de greffons PMA a ensuite été utilisée pour amorcer l'ATRP de l'HEMA. Ceci a permis de vérifier le caractère « vivant » de l'ATRP dans les conditions employées. Cependant, l'étude des greffons (PMA-b-PHEMA) par chromatographie d'exclusion stérique (SEC) n'a pas été effectuée. Ces auteurs ont également utilisé cette méthodologie pour greffer du poly(acrylate de méthyle) ou du polystyrène sur d'autres supports cellulosiques ou à base de chitosane ^[225].

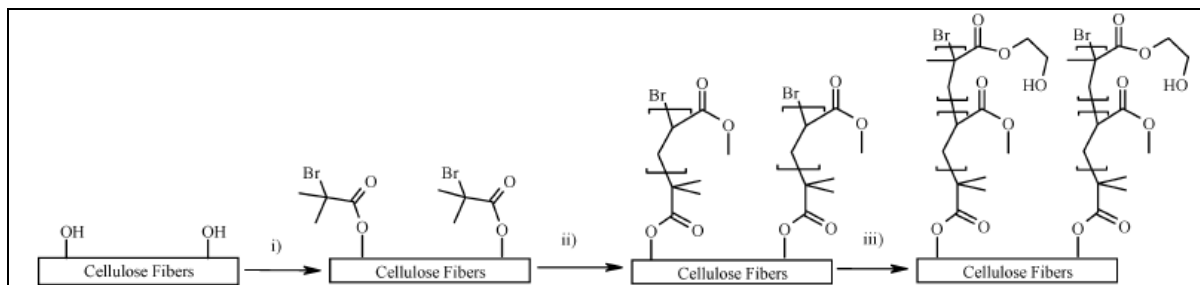


Schéma I-26: Synthèse de copolymères greffés à partir de fibres de cellulose. i) THF, NEt_3 , DMAP, bromure de 2-bromoisobutanoate, 25°C, 1 à 24h ; ii) MA, $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}$, $\text{Me}_6\text{-TREN}$, EiBr, EtOAc, 25°C, 18h ; iii) HEMA, H_2O , $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cl}$, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cl}_2$, bipyridine, 25°C, 2h.

Selon le même procédé, une surface de cellulose sensible à la fois à la température et au pH a été obtenue par ATRP ^[226] *via* le greffage successif de poly(*N*-isopropylacrylamide) et de poly(4-vinylpyridine), qui aboutit au copolymère cellulose-g-(PNIPAAm-b-P4VP). La mouillabilité de ce support a été étudiée à 20°C et 50°C (LCST du PNIPAAm = 32°C en solution aqueuse), et à pH 3 et 9 (pK_a du P4VP ~ 5,2). Les résultats ont démontré que la mouillabilité était liée à la structure des blocs répondants aux stimuli de pH et de température. Dans les domaines I et IV de la Figure I-22, la surface du support est respectivement hydrophile et hydrophobe et ceci quelle que soit la longueur des deux blocs. La nature

hydrophile/hydrophobe de la surface dans les domaines II et III est quant à elle dépendante de la longueur des blocs. Ces comportements sont réversibles ce qui permet d’obtenir des objets dits « intelligents ».

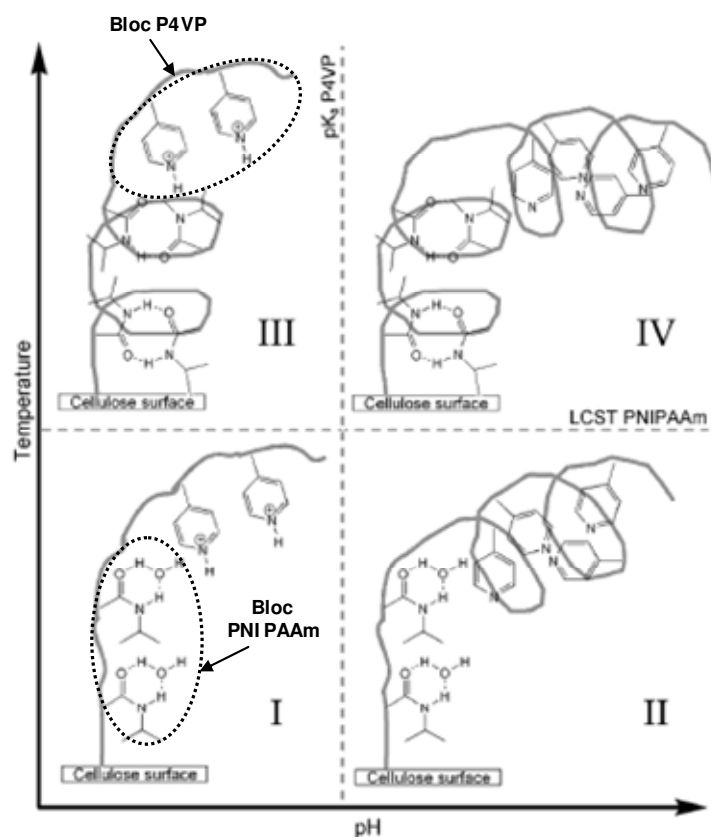


Figure I-22 : Comportement des greffons PNIPAAm-b-P4VP à double sensibilités selon les différentes régions de pH et de température.

Des chaînes PDMAEMA ont également été greffées sur un papier filtre Whatman # 1 par ATRP ^[227]. A partir de groupements 2-bromoisobutanoate préalablement introduits sur ce support cellulosique, la polymérisation du DMAEMA a été amorcée dans le dichlorobenzène à 80°C. L'étude par SEC des greffons, clivés par hydrolyse acide, a permis d'estimer un indice de polymolécularité supérieur à 1,5. Les fonctions amine des chaînes PDMAEMA ont ensuite été quaternarisées dans le but d'obtenir des ions ammonium. Le support ainsi modifié a démontré une activité antibactérienne.

Parallèlement à ces polymérisations à partir de surfaces cellulosiques, des glycopolymères greffés ont été obtenus en milieu hétérogène par ATRP de méthacrylate de ω -méthoxy polyéthylèneglycol à partir du chitosane (Schéma I-24) ^[228]. Pour cela, les fonctions amine de ce polysaccharide ont été modifiées par le bromure de 2-bromoisobutanoyl.

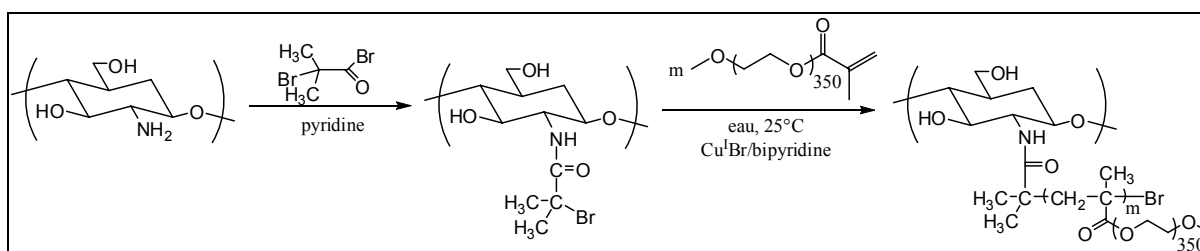


Schéma I-24 : Synthèse du chitosane-g-poly(méthacrylate ω-méthoxy poly(éthylèneglycol)).

Comme nous venons de le voir, l'ATRP réalisée à partir de polysaccharides insolubles dans le milieu réactionnel est rarement contrôlée. En effet, de ces études, nous constatons que la distribution massique des greffons générés possède un indice de polymolécularité généralement supérieur à 1,5. Cependant, l'ajout d'amorceur sacrificiel ou d'une faible proportion de Cu^{II} dès le début de la polymérisation a permis à Malmström et coll. d'obtenir de bons résultats lors de l'ATRP de MA ou d'HEMA à partir du chitosane ou de surfaces de cellulose ^[225].

Polymérisation en milieu homogène

Afin de mener une polymérisation en milieu homogène, il est parfois nécessaire de modifier la solubilité initiale du polysaccharide. Une méthodologie visant à substituer partiellement les fonctions OH (ou dans certains cas NH₂) des polysaccharides par des groupements hydrophobes a été couramment employée. Cette étape permet alors de mener ultérieurement l'ATRP en solution homogène à partir du dérivé polysaccharide. Cependant, cette première étape modifiant la solubilité du polysaccharide n'est pas toujours nécessaire.

A partir de macroamorceurs hydrophobisés

La cellulose diacétylée, dont les fonctions hydroxyle secondaire ont été substituées, a été utilisée pour générer des greffons PMMA ^[229]. Après l'introduction des groupements amorceurs 2-bromoisobutanoate sur les alcools primaires de la cellulose, l'ATRP du MMA a été menée en solution homogène dans le 1,4-dioxane à 70°C en présence du complexe CuBr/PMDETA. Afin d'éviter la formation de gel, les polymérisations ont été effectuées en solution très diluée. Ceci explique la lenteur de la polymérisation (5% de conversion après 8h). Néanmoins, l'évolution du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction du temps indique la présence de réactions de terminaison dès le début de la polymérisation. L'auteur présente toutefois un chromatogramme « correct » des greffons PMMA obtenus après hydrolyse acide.

Sur la base des précédents travaux, le même macroamorceur cellulosique a permis l'ATRP du styrène (S) (Figure I-23-a) et de l'acrylate de butyle (BuA) ^[230] alors qu'un macroamorceur porteur de groupements amorceurs difonctionnels a été employé pour l'ATRP du MMA (Figure I-23-b). L'ATRP du styrène a été effectuée dans le dioxane à 110°C avec le système catalytique CuCl/CuCl₂/HMTETA. Une concentration constante en centres actifs est alors observée dans ces conditions. Les évolutions cinétiques des ATRP de BuA et du MMA, respectivement réalisées dans l'acétone à 60-70°C avec le système Cu^ICl/Cu⁰/PMDETA et dans le dioxane à 90°C en présence de CuCl/CuCl₂/bipyridine, ne sont malheureusement pas présentées. De façon générale, la concentration en sites amorceurs et les taux de conversion obtenus sont maintenus faibles pour limiter les réactions de terminaison irréversibles intermoléculaires. Seuls les glycopolymères ont été étudiés par SEC. Ils démontrent la croissance des chaînes à partir de la cellulose mais ne permettent pas d'évaluer le parfait contrôle des ATRP. Les glycopolymères à base de PS ou de PMMA ont ensuite été employés pour amorcer l'ATRP de BuA. Des glycopolymères cellulose diacétylée-g-(PS-b-PBuA) et cellulose diacétylée-g-(PMMA-b-PBuA) ont ainsi été préparés. Malheureusement, aucun détail sur le contrôle de la polymérisation n'est donné.

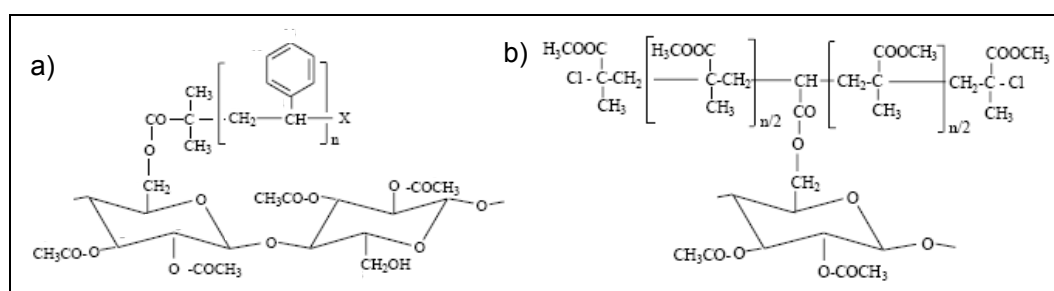


Figure I-23: Structures des glycopolymères greffés a) cellulose diacétylée-g-PS et b) cellulose diacétylée-g-PMMA obtenus par ATRP.

Huang et coll. ont, quant à eux, utilisé un autre dérivé de la cellulose pour synthétiser des copolymères greffés par ATRP en milieu homogène (Schéma I-28). Ainsi, des macroamorceurs à base de cellulose diéthylée ont été employés pour l'ATRP du styrène ^[231], du MMA ^[231] et de PEGMA ^[232] dans le toluène, de l'acrylate de *ter*-butyle (*t*BuA) dans un mélange toluène/cyclohexane ^[233], et de l'HEMA dans le méthanol ^[234]. Dans le but de limiter les réactions de terminaison, les polymérisations ont été effectuées dans des conditions très diluées ($[\text{sites amorceurs}]_0 \approx 5 \text{ mmol/L}$). Les taux de conversion obtenus après de longue période de polymérisation demeurent donc relativement faibles. Cependant, les ATRP sont contrôlées sur ces périodes.

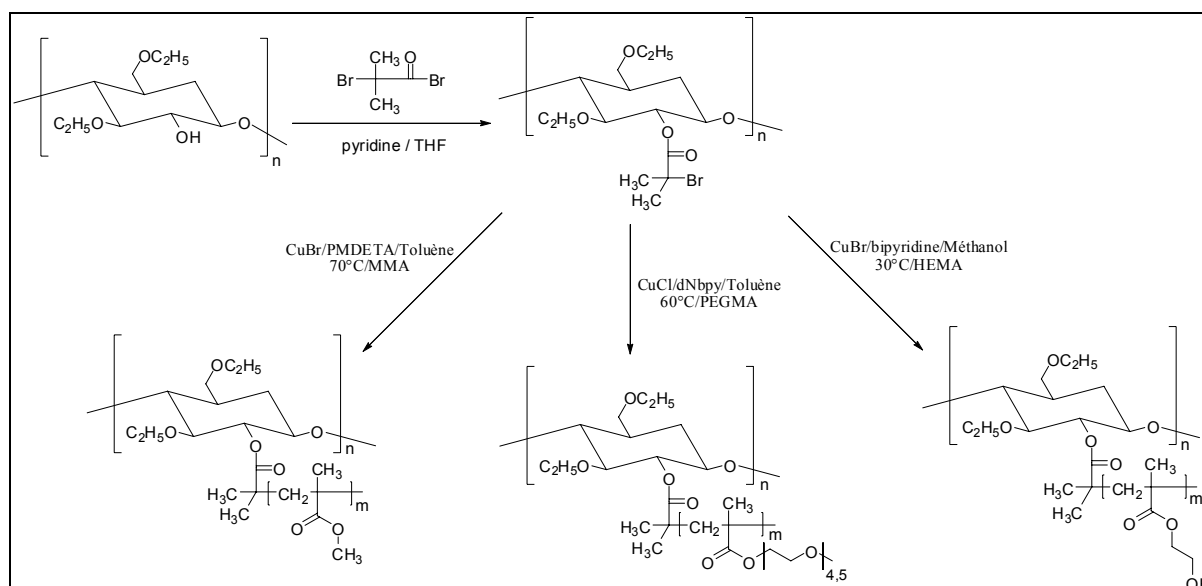


Schéma I-28 : Schéma de synthèse des glycopolymères obtenus par Huang et coll.

Malmström et coll. ont synthétisé un glycopolymère greffé hydroxypropylcellulose-g-(PMMA-b-*Pt*BuA) par ATRP séquencée en solution homogène ^[235]. Les fonctions OH des groupements hydroxypropyle du polysaccharide ont permis l'introduction des sites amorceurs en solution homogène par réaction avec l'anhydride 2-bromoisobutanoïque dans le DMF. L'ATRP du MMA a été effectuée dans le toluène à 70 et 80°C, en présence de Cu^IBr/Cu^{II}Br₂/PMDETA comme système catalytique. Cependant, aucune évolution du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction du temps n'est présentée. De plus, l'hydrolyse acide du glycopolymère n'ayant pas donné de résultats favorables, les greffons PMMA n'ont pas pu être analysés par SEC. De ce fait, le contrôle de la polymérisation n'est pas attesté. Le glycopolymère cellulose-g-PMMA a ensuite été employé pour effectuer la croissance de chaînes *Pt*BuA.

L'amidon acétylé ^[236] et modifié par des groupements α -bromoester a été employé pour mener l'ATRP du MMA en masse et en solution dans le THF à 70°C. Les polymérisations étaient catalysées par les systèmes Cu^IBr/Bpy ou CuBr/Cu^{II}Br₂/Bpy. Quels que soient le taux en groupements amorceurs sur le polysaccharide ou les conditions utilisées, les polymérisations étaient relativement lentes (21% de conversion après 13 h de réaction). Dans ces conditions, toutes les cinétiques étaient du premier ordre en fonction du temps, traduisant une concentration en centres actifs constante sur la plage de conversion étudiée. Seuls les greffons d'un glycopolymère issu de l'ATRP menée avec du Cu^{II}Br₂ ont été

analysés par SEC. Les greffons ont été obtenus après dégradation du tronc amidon par l'acide sulfurique à 70%. Ainsi, un I_p de 1,33 a été déterminé pour les greffons de PMMA. De ce fait, il semblerait que le contrôle de l'ATRP ait été obtenu.

A partir de macroamorceurs non protégés

Un glycopolymère cellulose-g-poly(méthacrylate de diméthylaminoéthyle) (cellulose-g-PDMAEMA) a récemment été synthétisé en solution homogène dans le DMF (Schéma I-29) ^[237]. Dans un premier temps, la cellulose est solubilisée dans un mélange DMF/chlorure de 1-allyl-3-méthylimidazolium (AMIMCl, liquide ionique), ce qui permet la fixation de groupements amorceurs 2-bromopropanoate en milieu homogène. Un degré de substitution de 23% a pu être observé. La présence de ces groupements hydrophobes permet de limiter la formation de liaisons hydrogène entre les chaînes cellulosiques et modifie ainsi de façon notable la solubilité du dérivé polysaccharide. A partir du macroamorceur obtenu, l'ATRP du DMAEMA a alors pu être réalisée en solution homogène dans le DMF. Une conversion maximale de 35% a été observée après 1h de réaction. La gélification du système qui témoigne de la présence de réactions de terminaison intermoléculaires au cours de la polymérisation est rapidement observée par la suite. Le greffage des chaînes polymères sur la cellulose a été confirmé par spectroscopies RMN ^{13}C et Infrarouge par transformée de Fourier (IR-TF). Malheureusement, les chaînes PDMAEMA n'ont pas été dégreffées du tronc de cellulose et, de ce fait, une analyse complète de leurs paramètres macromoléculaires n'a pu être effectuée. Malgré l'absence de contrôle de la polymérisation, ces copolymères greffés ont permis d'obtenir des particules sphériques dans l'eau observées par microscopie électronique par transmission (MET) et AFM. La taille de ces particules dépendait du pH et de la température en raison du caractère pH et thermo-stimulable des greffons PDMAEMA.

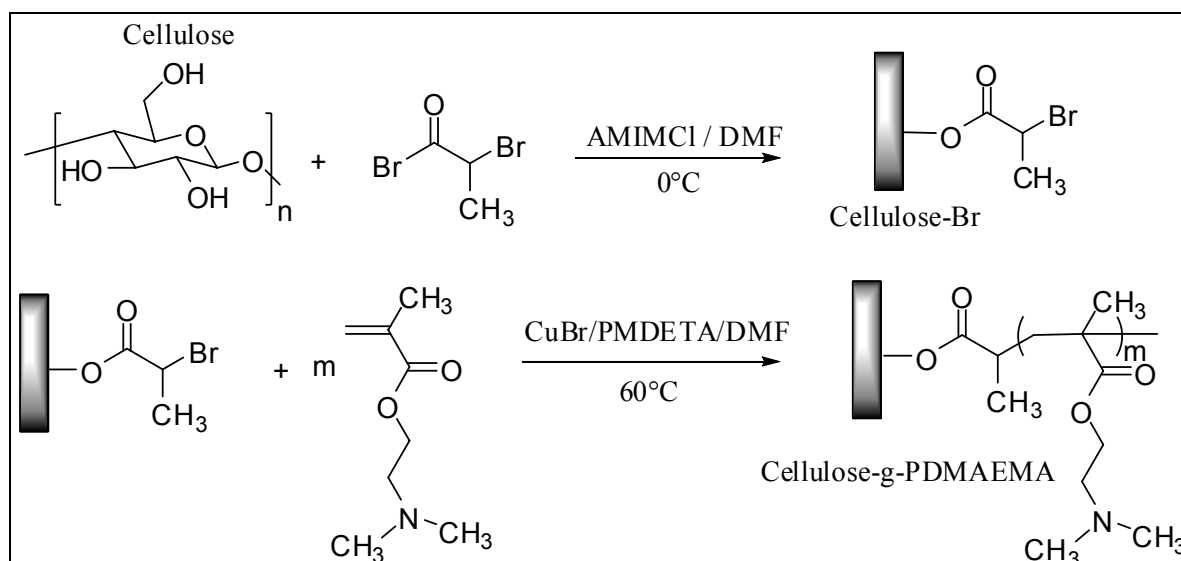


Schéma I-29: Synthèse de copolymère cellulose-g-PDMAEMA par ATRP en milieu homogène.

Récemment, Yan et Ishihara ont également réalisé la synthèse de copolymères greffés en solution homogène à partir d'un macroamorceur dérivé de la cellulose ^[238]. Pour cela, la cellulose a été solubilisée dans une solution de DMAc/LiCl et modifiée par l'EiBr. Un taux de modification de 72% des fonctions hydroxyle a ainsi été observé. Ce macroamorceur peut alors permettre la croissance des chaînes de poly(méthacrylate d'éthoxyphosphorylcholine) (PMPC) par ATRP en milieu homogène dans un mélange DMSO/méthanol à 25°C (Schéma I-30). L'évolution du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction du temps a démontré une concentration constante en centres actifs jusqu'à 55% de conversion. Cependant, l'étude des greffons de PMPC après hydrolyse indique un manque de contrôle. L'augmentation des $\overline{M}_n$ des greffons avec la conversion traduit la présence de réactions de transfert, bien que les indices de polymolécularité demeurent proches de 1,3.

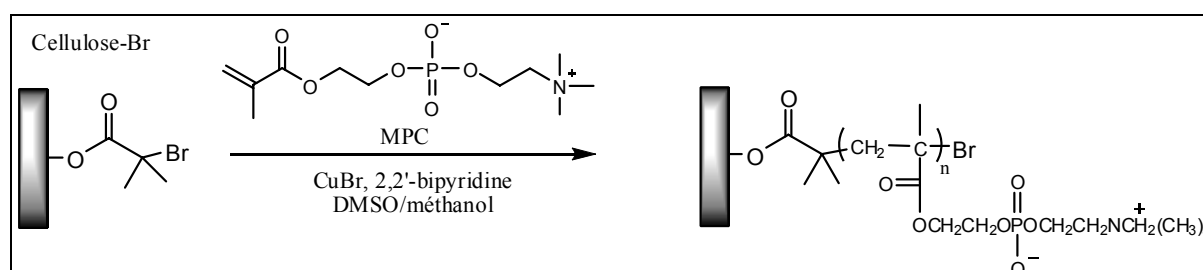


Schéma I-30 : Introduction de greffons de PMPC sur la cellulose par ATRP en solution homogène.

Le pullulane a également servi de précurseur pour la croissance par ATRP de chaînes latérales (Schéma I-31) ^[239]. Le macroamorceur présentait un degré de substitution par des

groupements amorceurs d'ATRP inférieur à 10% et a permis l'ATRP du HEMA en solution homogène dans un mélange DMF/H₂O (v/v : 1/1). L'évolution linéaire du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction du temps, jusqu'à un taux de conversion de 90%, a été observée. Après hydrolyse des chaînes pendantes, celles-ci ont été étudiées par SEC. Les masses molaires évoluent linéairement et sont en accord avec les valeurs théoriques. Les indices de polymolécularité étaient légèrement inférieurs à 1,2 en fin de polymérisation. Ces résultats prouvent que l'ATRP du HEMA à partir du macroamorceur dérivé du pullulane est contrôlée dans ces conditions. A titre d'exemple et en utilisant le même protocole, ces auteurs ont réalisé la synthèse de copolymères pullulane-g-PMMA, pullulane-g-poly(méthacrylate de propylsulfonate de potassium) ($H_2C=C(CH_3)CO_2(CH_2)_3SO_3^-,K^+$), et dextrane-g-PNIPAAm. Dans le cas du pullulane-g-PMMA, l'ATRP a été menée dans une solution DMF/eau correctement choisie pour solubiliser les greffons générés. Une conversion de 71% a été atteinte en 50 min et l'évolution du $\ln([M]_0/[M]_t)$ était linéaire tout au long de la polymérisation. De plus, après hydrolyse des greffons, un indice de polymolécularité de 1,19 a été déterminé. L'ATRP du MMA dans ces conditions semble donc être contrôlée. Les cinétiques des ATRP du NIPAAm et du méthacrylate de propylsulfonate de potassium évoluent également linéairement. Cependant, l'absence d'étude par SEC des greffons issus du copolymère dextrane-g-PNIPAAm, due à l'impossibilité de les récupérer, ne permet pas de conclure parfaitement en ce qui concerne le contrôle de la polymérisation.

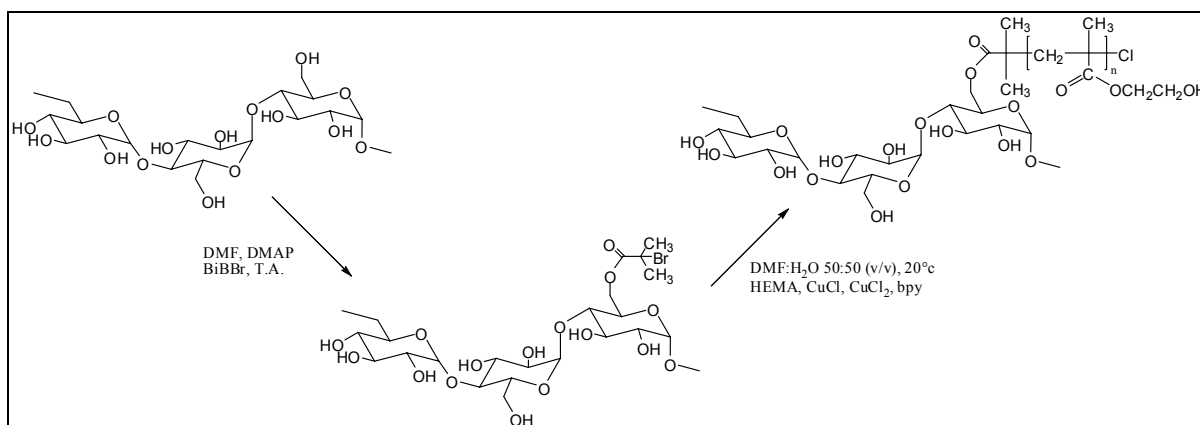


Schéma I-31 : Introduction de chaînes PHEMA par ATRP à partir de pullulane porteur de fonctions bromoester

De ces études, Il paraît indispensable de réaliser la croissance des chaînes polymères à partir de l'amorceur polysaccharide en milieu homogène si on veut observer le contrôle de l'ATRP. Pour cela, soit la polymérisation doit être effectuée dans un bon solvant du

polysaccharide et des greffons en croissance, soit le polysaccharide doit être modifié chimiquement afin de le rendre soluble dans des solvants organiques traditionnels d'ATRP. Nous pouvons constater que la méthodologie « grafting from » est la seule technique utilisée lors de la synthèse de glycopolymères greffés par ATRP. Si la polymérisation est contrôlée, et en l'absence d'amorceur sacrificiel, cette technique permet généralement d'obtenir un copolymère non pollué par la présence d'homopolymère et de maîtriser son architecture *via* le nombre de sites amorceurs présents sur le macroamorceur polysaccharide.

b) Par NMP

La NMP a été très peu utilisée pour synthétiser des glycopolymères greffés. En effet, les hautes températures de polymérisation nécessaires peuvent provoquer d'importantes dégradations du polysaccharide. Cependant, quelques exemples ont été rapportés dans la littérature.

La NMP a ainsi permis la synthèse de copolymère cellulose-g-PS par la méthodologie « grafting from »^[240]. La première étape de la synthèse (Schéma I-32) consiste à fonctionnaliser l'hydroxypropylcellulose afin d'obtenir un dérivé carbonate (1). La photolyse de ce composé en présence de TEMPO et de styrène fournit le macroamorceur (2). A partir de celui-ci, la polymérisation du styrène est réalisée dans le DMF à 130°C et permet d'obtenir le copolymère greffé cellulose-g-PS (3). La polymérisation est relativement lente puisque 38% du styrène est consommé après 48h de réaction. Les greffons de PS ont pu être étudiés après hydrolyse acide et démontrent un indice de polymolécularité variant de 1,3 à 1,5. Malgré la température élevée employée lors de la polymérisation, aucune dégradation importante de la cellulose n'a été observée.

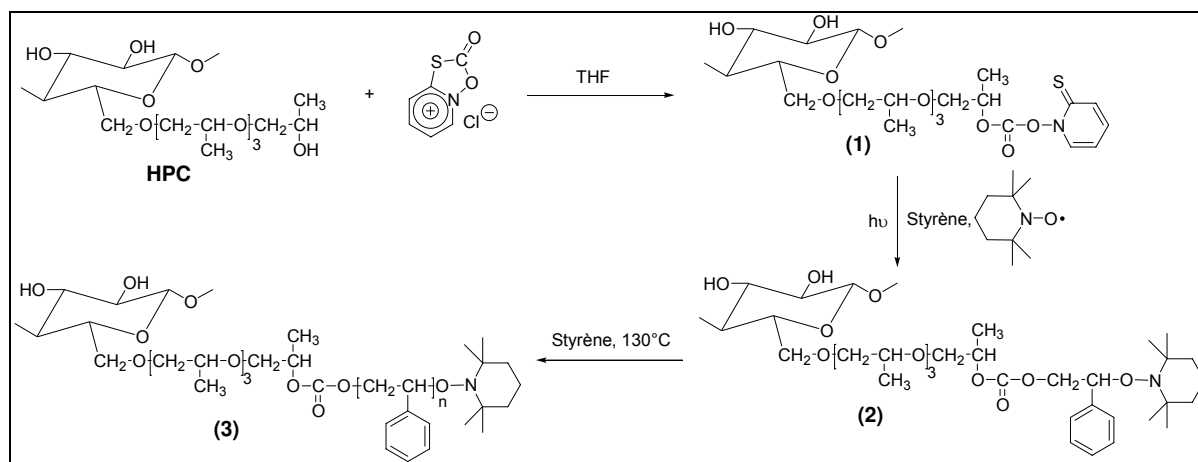


Schéma I-32: Synthèse de cellulose-g-polystyrène par NMP.

La NMP a également été utilisée pour obtenir un copolymère PS-*b*-(PS-*g*-amylose) par la méthodologie « grafting from » ^[241]. L'originalité de cette synthèse réside dans la croissance des greffons polysaccharide par voie enzymatique à partir d'un polymère préalablement synthétisé (Schéma I-33). Ainsi Kakuchi et *coll.* ont employé des chaînes PS en croissance, obtenues par une NMP utilisant le TEMPO, pour polymériser un para-(maltopentaose acétylé) styrène. Un PS, dont une partie de la chaîne porte des groupes maltopentaose acétylés, est ainsi obtenu. Après une étape de déprotection des fonctions acétate, une polymérisation enzymatique à partir des maltopentaose pendants, permet de générer les greffons amylose dont le degré de polymérisation varie entre 27 et 180. A ce jour, cet exemple de glycopolymères à greffons polysaccharide est le seul présent dans la littérature.

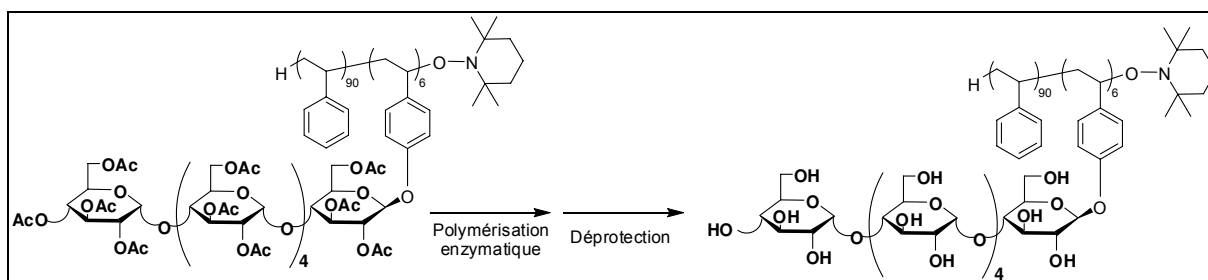


Schéma I-33 : Synthèse de polystyrène-*b*-(polystyrène-*g*-amylose).

c) Par RAFT/MADIX

Plusieurs méthodologies utilisant la technique RAFT/MADIX peuvent être employées pour obtenir un copolymère greffé. Ainsi, la croissance des chaînes peut être effectuée soit par une approche divergente (appelée « R-group approach ») qui s'apparente à la méthodologie « grafting from » où le groupement R de l'agent de transfert (CTA) est fixé sur un polymère qui deviendra le futur tronc du copolymère, soit par une approche convergente, proche de la méthodologie « grafting onto », où le groupement Z est relié à la future dorsale (« Z-group approach ») (Schéma I-34). L'approche convergente permet un meilleur contrôle des paramètres macromoléculaires du copolymère greffé final. En effet, dans le cas de la stratégie divergente, on peut observer des recombinaisons intermoléculaires qui provoqueront *in fine* la

réticulation du système ^[242]. Cependant, l'approche convergente peut conduire à la formation d'homopolymères en faible proportion, et ce d'autant plus que la longueur des chaînes en croissance augmente.

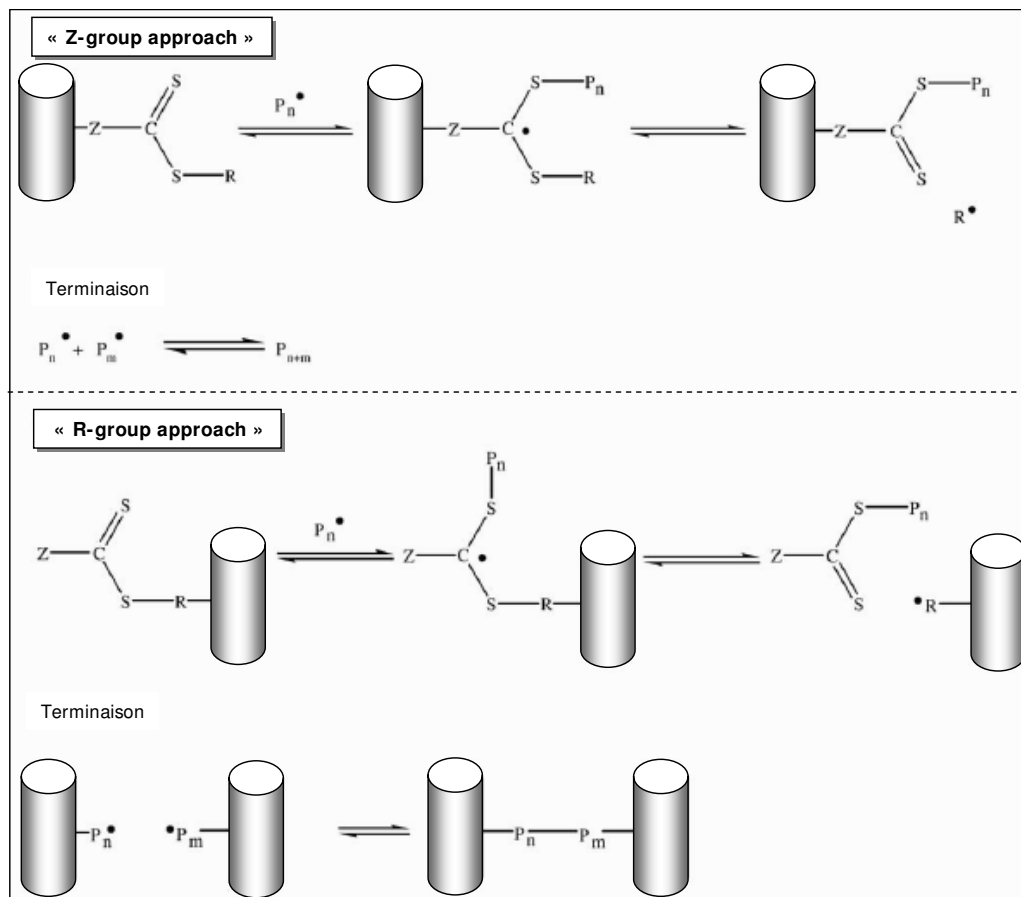


Schéma I-34 : Méthodes convergente (Z-group approach) et divergente (R-group approach) pour obtenir des copolymères greffés par RAFT.

Polymérisation en milieu hétérogène

De fait, la méthodologie RAFT n'a été utilisée que récemment pour obtenir des glycopolymères greffés. En 2004, Perrier et *coll.* ont rapporté la synthèse de copolymères greffés à partir d'un support de cellulose fonctionnalisé par des agents de transfert de chaîne du type dithioester (cellulose-CTA) (Schéma I-35). Ce macroamorceur a permis la croissance de chaînes PS, PMA et PMMA ^[194, 243, 244] par la méthodologie « R-group ». Les polymérisations ont été amorcées par l'AIBN et effectuées en milieu hétérogène dans le toluène à 60°C. Les greffons de polymères synthétiques ont pu être analysés par SEC après hydrolyse de la dorsale cellulose en milieu acide. Dans le cas du PS et du PMA, les masses molaires étaient relativement proches des valeurs théoriques et des indices de

polymolécularité inférieurs à 1,4 ont été obtenus. Cependant, les résultats issus de la polymérisation du MMA démontrent un manque de contrôle. En effet, des greffons PMMA de $\overline{M}_n$ inférieures aux valeurs théoriques ont été obtenus, avec un indice de polymolécularité de 2,2.

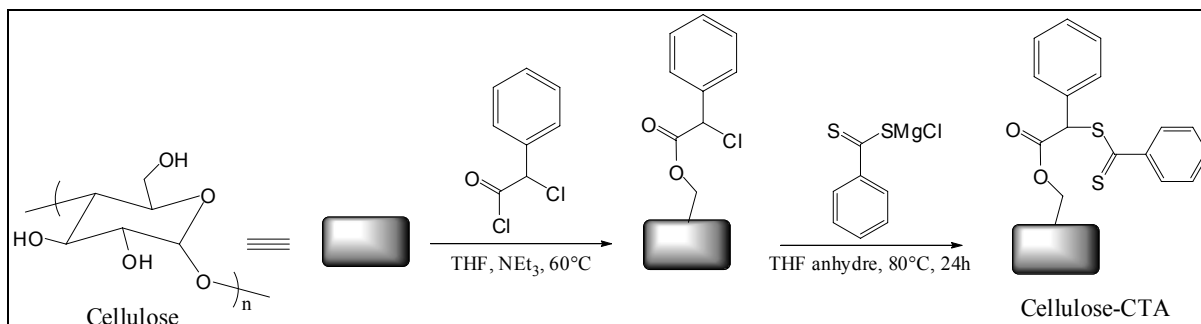


Schéma I-35 : Synthèse d'un macroagent de transfert à base de cellulose utilisé pour obtenir des glycopolymères greffés par RAFT.

Le même macroagent de transfert de chaîne (cellulose-CTA) a également été employé lors de la polymérisation du DMAEMA ^[245]. La polymérisation a été amorcée dans l'éthanol à 60°C par l'AIBN, en présence de la cellulose-CTA et d'un autre CTA « libre ». L'ajout d'un CTA libre permet d'accroître le contrôle de la polymérisation en limitant les réactions de terminaison réversibles. L'étude par SEC des homopolymères de PDMAEMA formés au cours de cette polymérisation a révélée une distribution de chaînes monomodale et un indice de polymolécularité de 1,3.

Le polystyrène a également été greffé sur des fibres de cellulose via un amorçage par irradiation d'une source de Cobalt, à température ambiante dans un mélange dioxane/eau (98:2 v/v) ^[246]. L'irradiation génère des radicaux sur le support de cellulose mais également dans la solution de monomère. Cependant, puisque le styrène fournit moins de radicaux que la cellulose pour une même puissance d'irradiation, l'amorçage de la polymérisation à partir de la cellulose est favorisée. La croissance des chaînes est effectuée selon l'approche « R-group ». Le procédé de synthèse du copolymère et d'analyse des chaînes de PS formées est représenté dans le Schéma I-36. L'agent de transfert de chaîne utilisé, le dithioacétate de cumyl phényl, a permis d'obtenir un excellent contrôle de la polymérisation. En effet, les masses molaires des greffons évoluent linéairement et en accord avec la théorie et présentent des indices de polymolécularité inférieurs à 1,2.

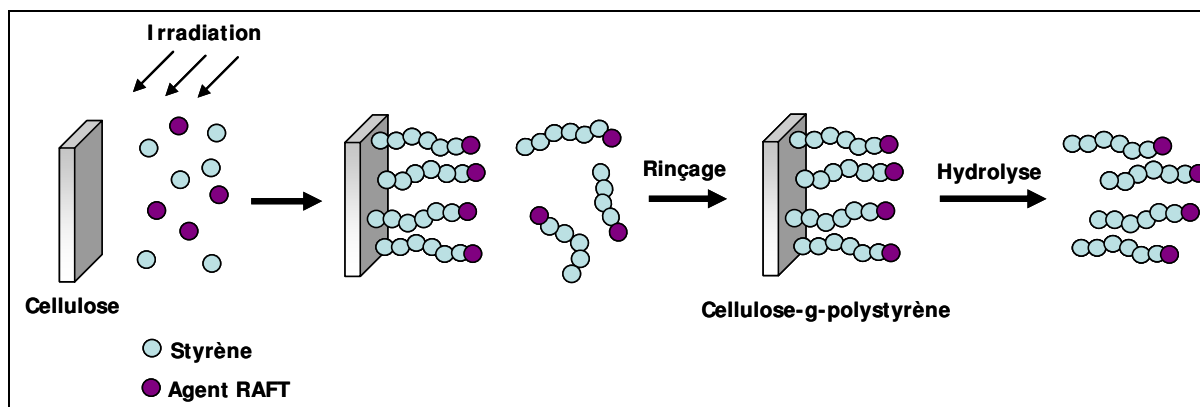


Schéma I-36 : Méthodologie de synthèse des cellulose-g-polystyrène par RAFT amorcée par irradiation d'une source de cobalt.

Polymérisation en milieu homogène

A notre connaissance, il n'y a qu'un seul exemple de synthèse de glycopolymère greffé par RAFT en milieu homogène. Ainsi, l'hydroxypropylcellulose a été employée lors de la synthèse de cellulose-g-PS ^[247]. Le macroagent de transfert de chaîne a été obtenu après estérification d'une partie des fonctions hydroxyle par un composé trithioester porteur d'une fonction acide (Schéma I-37).

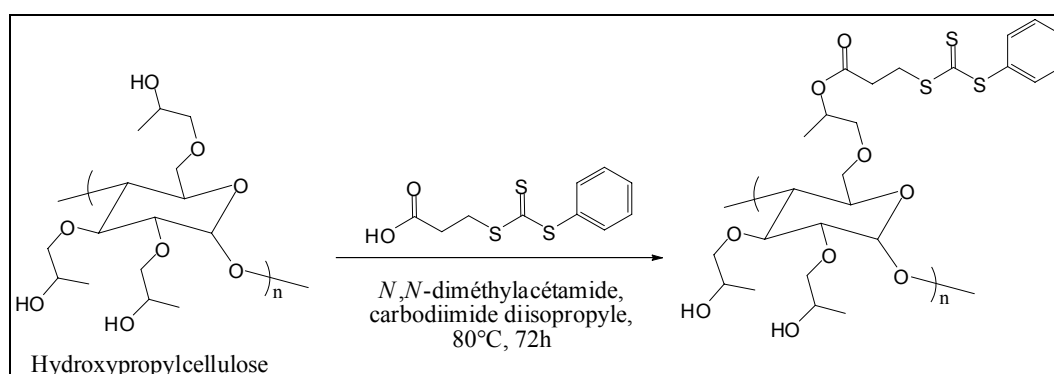


Schéma I-37 : Introduction de fonctions trithioester sur l'hydroxypropylcellulose.

La polymérisation RAFT, par l'approche « Z-group », a été amorcée par l'AIBN en solution homogène dans la *N*-méthylpyrrolidone à 60°C. La cinétique de polymérisation était du premier ordre, indiquant que la concentration en centres actifs était constante tout au long de la polymérisation. La vitesse de polymérisation du styrène dépendait de la concentration globale en CTA dans le milieu, alors que le taux de modification de la cellulose n'avait aucune influence. Bien que les réactions de terminaison semblent être négligeables, les masses molaires n'évoluaient pas linéairement avec la conversion. En effet, des masses supérieures à la théorie ont été obtenues à faible taux de conversion, alors qu'elles devenaient inférieures aux valeurs prévues après 30-40% de conversion.

IV.C.3. Copolymères en étoiles

La PRC permet la synthèse d'architectures en étoiles via deux approches : 1) la synthèse d'un amorceur multifonctionnel suivie d'une PRC dite méthode « core-first », et 2) l'obtention par PRC de chaînes polymères ω -fonctionnalisées, lesquelles seront reliées à un réactif multifonctionnel. Cette deuxième méthode est nommée « arm-first ». Les oligosaccharides cycliques (ex : les cyclodextrines) sont très intéressants pour constituer le cœur d'un copolymère en étoile puisqu'ils possèdent un nombre défini de groupements hydroxyle.

a) Méthode « core-first »

La β -cyclodextrine est un oligosaccharide cyclique qui a été utilisée de nombreuses fois en polymérisation radicalaire contrôlée par les méthodologies ATRP, NMP et RAFT/MADIX (Figure I-24) pour constituer le cœur d'une étoile.

Haddleton et coll. ^[248] ont été les premiers à utiliser la β -cyclodextrine pour obtenir des architectures en étoile. Cet oligosaccharide a été modifié en y introduisant 21 groupements 2-bromoisobutanoate (Figure I-24). Ce macroamorceur permet alors l'ATRP contrôlée du MMA et du styrène, respectivement effectuées dans le toluène à 60°C et 90°C en présence du styrène CuBr/*n*-Pr-PMI. Des $\overline{M}_n$ proches de la théorie, associées à de faibles indices de polymolécularité (<1,2) ont été observés par SEC-LALLS. Les étoiles à 21 branches de PMMA ont ensuite été employées comme précurseurs de l'ATRP du méthacrylate de *n*-butyle.

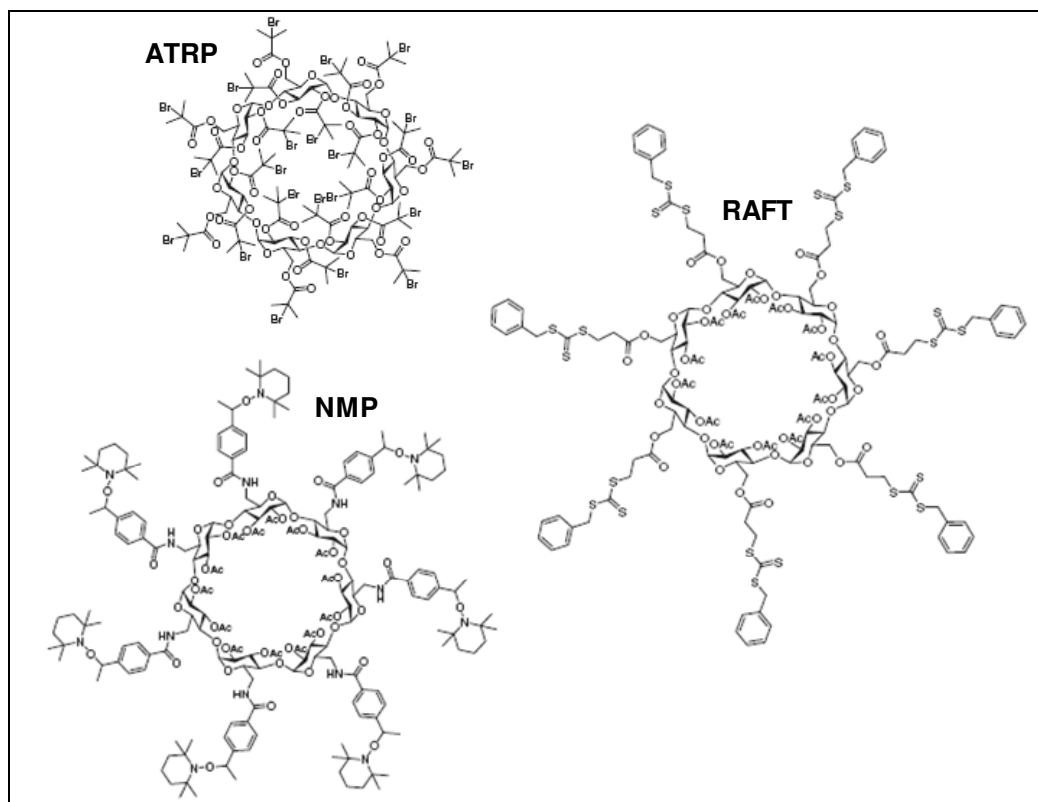


Figure I-24 : Amorceurs ou agents de transfert à base de β -cyclodextrine utilisés pour la synthèse de copolymères en étoiles à cœur de polysaccharide par les méthodologies ATRP, RAFT et NMP.

Xiao et coll. ^[249] ont utilisé ce même macroamorceur pour réaliser l'ATRP du chlorure de méthacrylate de N,N',N''-triméthyléthylammonium (MeDMA) (Schéma I-38). La polymérisation a été réalisée dans l'eau en employant le système catalytique CuBr/2,2-bipyridine. Malheureusement, l'étude cinétique a démontré très clairement l'absence du contrôle de l'ATRP. En effet, la concentration en centres actifs dans le milieu diminue au cours de la polymérisation. Ceci a été attribué au solvant aqueux qui provoque la dismutation des espèces Cu^{I} en Cu^0 et Cu^{II} (cf. paragraphe III.E.6). Cependant, à des conversions inférieures à 60%, une évolution quasi-linéaire des $\overline{M}_n$ a été observée et des indices de polymolécularité inférieurs à 1,1 ont été obtenus. Ainsi, des étoiles à 21 branches ont été synthétisées. Une variation de la taille de ces objets a été observée selon la masse molaire des branches et, de ce fait, de la densité de charge apparente due aux ions ammonium.

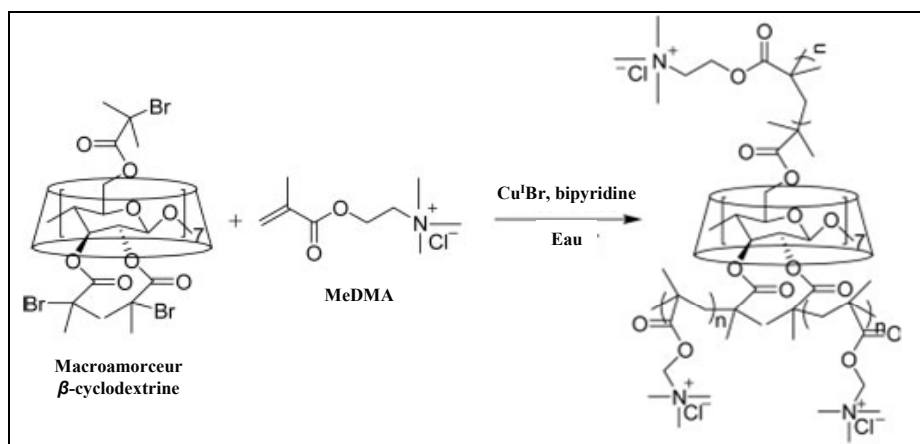


Schéma I-38 : Synthèse d'étoiles β -cyclodextrine-g-PMedMA

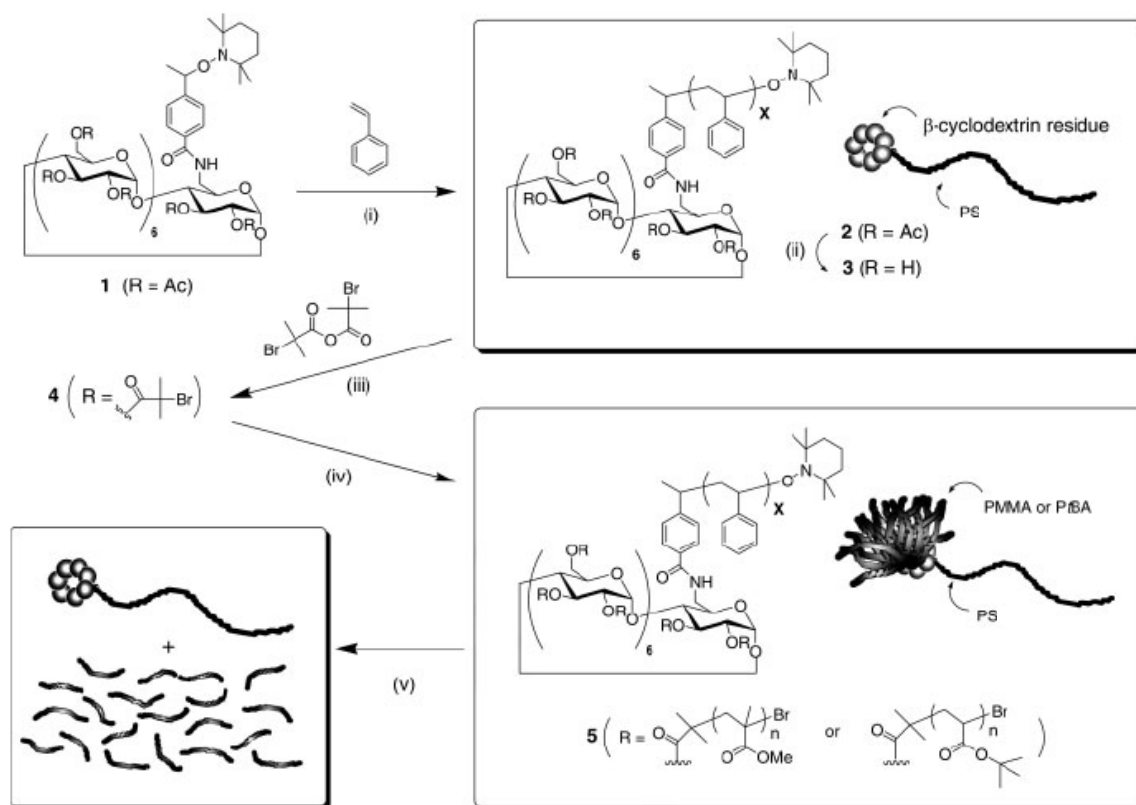


Schéma I-39: Stratégie de synthèse des étoiles de type AB_{20} à cœur de cyclodextrine avec une branche PS et 20 branches PMMA ou Ptbua. i) polymérisation en masse du styrène avec (1) à 120°C ; ii) désacétylation avec NaOMe dans le THF ; iii) estérification (synthèse du macroamorceur ATRP) ; iv) ATRP avec (4)/CuBr/HMTETA ; v) hydrolyse des greffons PMMA ou Ptbua avec NaOMe dans MeOH.

La synthèse par NMP d'architecture en étoile à partir de la β -cyclodextrine a également été rapportée par Kakuchi et coll. ^[250, 251]. Dans le but d'obtenir un amorceur de NMP, les 7 alcools primaires de la β -cyclodextrine ont été modifiés de façon à introduire des alkoxyamines apparentées au TEMPO. Dans une seconde étape, les alcools résiduels ont été acétylés afin de modifier la solubilité de l'oligosaccharide (Figure I-24). Ce macroamorceur a ensuite été utilisé pour la NMP du styrène dans le toluène et a permis l'obtention d'étoiles à 7 branches.

Ces mêmes auteurs ont combiné les méthodologies NMP et ATRP afin de produire une étoile de type AB₂₀ (miktoarm star) constituée d'un cœur de β -cyclodextrine, d'une branche de PS et de 20 autres de PMMA ou PtBuA ^[252]. La stratégie adoptée (Schéma I-39) consiste dans un premier temps à obtenir une β -cyclodextrine acétylée ne présentant qu'une seule fonction alkoxyamine dérivée du TEMPO (**1**). La NMP du styrène est alors amorcée à partir de ce dérivé cyclique ^[253] et le composé (**2**) est obtenu. Après une étape de déacétylation, les 20 fonctions hydroxyle sont restituées et peuvent être modifiées pour conduire au macroamorceur (**4**). Celui-ci peut amorcer l'ATRP du MMA ou du *t*BuA. L'ATRP a été effectuée dans l'anisole à 60°C avec le système CuBr/HMTETA et permet la synthèse d'étoile AB₂₀ (**5**) à structure contrôlée. Les chaînes de PMMA ou PtBuA de l'étoile AB₂₀ ont été étudiées par SEC après hydrolyse en conditions basiques. Les résultats ont démontré une très bonne corrélation entre les $\overline{M}_w$ théoriques des étoiles et celles estimées par diffusion de la lumière statique. Un indice de polymolécularité des branches de PMMA ou PtBuA inférieur à 1,3 a été observé, ce qui traduit un très bon contrôle de l'ATRP.

L'utilisation de la méthodologie RAFT pour obtenir des polymères en étoile à partir de la β -cyclodextrine a été publiée par Stenzel et Davis ^[254]. Une cyclodextrine possédant 7 fonctions trithiocarbonate (Figure I-24) a été synthétisée et utilisée comme agent de transfert de chaîne pour la polymérisation RAFT du styrène *via* la méthode « Z-group ». L'évolution du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction du temps est linéaire jusqu'à des taux de conversion proche de 55%. Cependant, les études SEC des étoiles et de leurs greffons ont démontré la présence de réactions de terminaison. Ainsi, des indices de polymolécularité légèrement supérieurs à 1,5 ont été obtenus en fin de polymérisation.

b) Méthode « arms-first »

La synthèse d'architecture en étoile comportant une partie oligosaccharide a été effectuée par la méthode « arms-first » *via* la formation de microgels réticulés chimiquement.

Des microgels contenant des chaînes oligosaccharide au cœur ^[255] ou en périphérie ^[256] peuvent être obtenus par NMP *via* la copolymérisation d'oligosaccharides ω -styryle avec du p-divinylbenzène (DVB) (Schéma I-45).

Dans le premier cas ^[255], des chaînes de polystyrène obtenues par une NMP utilisant le TEMPO ont été synthétisées. Par la suite, elles ont permis l'amorçage de la copolymérisation du DVB et d'un macromonomère styrénique dans le *m*-xylène à 138°C. Enfin, les fonctions acétate présentes sur l'oligosaccharide ont été éliminées grâce à une hydrolyse basique. Des étoiles à cœur réticulé à base de DVB et d'oligosaccharide et constituées de branches PS sont obtenues. Les capacités de ces objets à encapsuler des molécules hydrosolubles telles que l'hélianthine (également appelée méthyle orange, MO), ont été évaluées. Les résultats obtenus par spectroscopie UV ont clairement démontré un accroissement de l'encapsulation du MO avec l'augmentation du caractère hydrophile des étoiles.

Le protocole de synthèse d'étoiles présentant des oligosaccharides en périphérie est légèrement différent ^[256]. En effet, le macromonomère maltoheptaose acétylé et le DVB sont tout d'abord introduits dans le réacteur. La polymérisation est ensuite déclenchée en solution dans le *m*-xylène à 138°C par ajout d'alkoxyamine dérivée du TEMPO. Les fonctions hydroxyle de l'oligosaccharide sont déprotégées dans une deuxième étape. Les caractérisations par diffusion statique et dynamique de la lumière ont révélé que ces glycopolymères en étoile possédaient une grande quantité de fonctions hydroxyle (plus de 400) dans un espace limité de 20 nm de diamètre. Ces objets montraient de plus des propriétés amphiphiles qui ont été mises à contribution pour la capture de fullerène. Ceci a permis d'envisager leur utilisation comme outil pour la formation d'une couche de fullerène sur un support polaire.

V.CONCLUSION DE L'ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Le dextrane, polysaccharide que nous avons choisi pour notre étude, possède une solubilité limitée due à la présence de nombreuses fonctions alcool le long de sa chaîne. Ainsi, celui-ci est soluble dans des solvants très polaires tels que l'eau, le DMSO ou encore dans une solution DMF/LiCl. De plus, ce polysaccharide est relativement sensible à la température. Tous ces paramètres sont à prendre en considération dans notre schéma de synthèse.

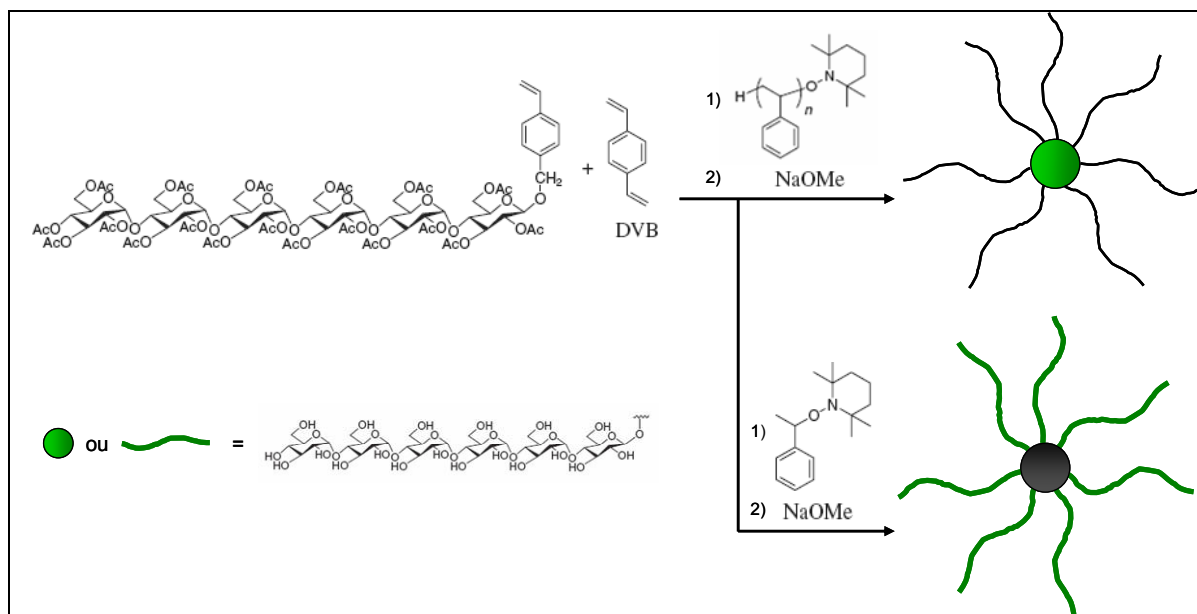


Schéma I-45 : Synthèse de glycopolymères en étoile par NMP, avec l'oligosaccharide au cœur ou en périphérie.

Deux stratégies de synthèse, « grafting from » et « grafting onto », sont envisageables pour synthétiser un glycopolymère greffé dextrane-g-PMMA. Cependant, la stratégie « grafting from » apparaît comme un candidat de choix puisqu'elle permet d'obtenir des copolymères aux paramètres macromoléculaires contrôlés, tout en évitant la présence d'homopolymère résiduel. Le nombre et la longueur des greffons PMMA seront définis à condition de contrôler la polymérisation et le nombre de sites amorceurs introduits sur la chaîne dextrane.

Parmi les trois méthodologies de PRC décrites dans cette étude bibliographique, l'ATRP semble être la mieux adaptée à notre étude. En effet, celle-ci a permis de contrôler la polymérisation du MMA dans de nombreux solvants, notamment dans le DMSO qui est un bon solvant du dextrane, et à des températures inférieures à 100°C. La polymérisation RAFT pourrait également convenir, mais nécessite un agent de transfert particulier pour être contrôlée.

Dans la littérature, peu de travaux ont été publiés à ce jour sur la synthèse de glycopolymères à greffons PMMA. Parmi les huit articles parus (six en ATRP et un seul en RAFT), seuls trois décrivent le contrôle de la polymérisation. Ces trois travaux utilisaient la méthodologie ATRP en milieu homogène soit dans le toluène à partir de dérivés polysaccharide hydrophobisés soit dans un mélange DMF/eau à partir du pullulane. Seuls deux travaux ont été rapportés sur les glycopolymères greffés à tronc dextrane, articles où le contrôle de l'ATRP n'était pas avéré.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ¹ D. Mihai, G. Mocanu, and A. Carpov. « Chemical reactions on polysaccharides I. Pullulan sulfation ». *European Polymer Journal*, **2001**, 37, p. 541-546.
- ² C. Wollenweber, A. V. Makievski, R. Miller, and R. Daniels. « Adsorption of hydroxypropyl methylcellulose at the liquid/liquid interface and the effect on emulsion stability ». *Colloids and Surfaces A*, **2000**, 172, p. 91-101.
- ³ L. M. Landoll. « Nonionic polymer surfactants ». *Journal of Polymer Science*, **1982**, 20, p. 443-455.
- ⁴ L.-M. Zhang. « New water-soluble cellulosic polymers: A review ». *Macromolecular Materials and Engineering*, **2001**, 286, p. 267-275.
- ⁵ L. M. Landoll. « Cellulose derivatives ». German Patent, **1980**.
- ⁶ E. M. Partain, G. L. Brode, and R. C. Hoy. « Preparation and uses of polysaccharides having alkyl-aryl hydrophobic substitution ». Eur. Pat. Appl., **1990**.
- ⁷ C. L. Mc Cormick. « Water soluble polymers: synthesis, solution properties, and applications ». *Advances in Chemistry Series Eds*, **1989**, 467, p. 2.
- ⁸ D. N. Schulz, J. Bock, and P. L. Valint. « Synthesis and characterization of hydrophobically associating water-soluble polymers ». *Macromolecular Complexes Chemistry and Biology*, Dubin Eds, **1994**, p. 3-13.
- ⁹ D. Charpentier, G. Mocanu, A. Carpov, S. Chapelle, L. Merle, and G. Muller. « New hydrophobically modified carboxymethylcellulose derivatives ». *Carbohydrate Polymers*, **1997**, 33, p. 177-186.
- ¹⁰ L. Merle, D. Charpentier, G. Mocanu, and S. Chapelle. « Comparison of the distribution pattern of associative carboxymethylcellulose derivatives ». *European Polymer Journal*, **1999**, 35, p. 1-7.
- ¹¹ M. Blasutto, F. Delben, R. Milost, and T. J. Painter. « Novel cellulosic ethers with low degrees of substitution I. Preparation and analysis of long-chain alkyl ethers ». *Carbohydrate Polymers*, **1995**, 27, p. 53-62.
- ¹² G. Mocanu, L. Merle, A. Carpov, and G. Muller. « Immobilisation de biomolécules dans des microparticules de carboxyméthylcelluloses "hydrophobiquement modifiées" ». *European Polymer Journal*, **2000**, 36, p. 2381-2386.
- ¹³ L.-M. Zhang. « Cellulosic associative thickeners ». *Carbohydrate Polymers*, **2001**, 45, p. 1-10.
- ¹⁴ H. F. Mark, N. M. Bikales, C. G. Overberger, and G. Menges. « Encyclopedia of Polymer Science and Engineering », vol. 1: A to Amorphous Polymers, **1985**, p. 843.
- ¹⁵ F.-L. Mi, N.-L. Her, C.-Y. Kuan, T.-B. Wong, and S.-S. Shyu. « Chitosan tablets for controlled release of theophylline: effect of polymer-drug wet or dry blending and anionic-cationic interpolymer complex ». *Journal of Applied Polymer Science*, **1997**, 66, p. 2495-2505.
- ¹⁶ J. Desbrieres. « Contribution of chitin derivatives to the modification of physicochemical properties of formulations ». *Polymer International*, **2003**, 52, p. 494-499.
- ¹⁷ J. Desbrieres. « Autoassociative natural polymer derivatives: the alkylchitosans. Rheological behaviour and temperature stability ». *Polymer*, **2004**, 45, p. 3285-3295.
- ¹⁸ S. Grant, H. S. Blair, and G. McKay. « Deacetylation effects on the dodecanoyl substitution of chitosan ». *Polymer Communications*, **1990**, 31, p. 267-268.
- ¹⁹ H. Yoshioka, K.-i. Nonaka, K. Fukuda, and S. Kazama. « Chitosan-derived polymer-surfactants and their micellar properties ». *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **1995**, 59, p. 1901-1904.
- ²⁰ A. Miwa, A. Ishibe, M. Nakano, T. Yamahira, S. Itai, S. Jinno, and H. Kawahara. « Development of novel chitosan derivatives as micellar carriers of taxol ». *Pharmaceutical Research*, **1998**, 15, p. 1844-1850.
- ²¹ R. L. Shogren. « Starch: properties and materials applications ». In: D.L. Kaplan, Editor, *Biopolymers from renewable resources*, Springer, Berlin, **1998**, p. 30-46.
- ²² M. A. J. Finkelman, and A. Vardanis. « Pullulan Elaboration by Aureobasidium pullulans Protoplasts ». *Applied and Environmental Microbiology*, **1982**, 44, p. 121-127.
- ²³ T. Heinze, T. Liebert, and A. Koschella. « Esterification of polysaccharides ». ed. T. Heinze, T. Liebert, and A. Koschella. Springer, **2006**.
- ²⁴ T. Heinze, T. Liebert, B. Heublein, and S. Hornig. « Functional Polymers Based on Dextran ». *Advances in Polymer Science*, **2006**, 205, p.199-291.
- ²⁵ P. E. Barker, K.S. Bhamlbra, R. M. Alsop, and R. Gibbs. « Fractionation of dextran using ethanol ». *Chemical Engineering Research and Design*, **1987**, 65, p.390-395.
- ²⁶ P. Monzan, S. Bozonnet, C. Albenne, G. Joucla, R. M. Willemo, and M. Remaud-Simeon. « Homopolysaccharides from lactic acid bacteria ». *International Dairy Journal*. **2001**, 11, p.675-685.
- ²⁷ E. Khalikova, P. Susi, and T. Korpela. « Microbial dextran-hydrolysing enzymes : fundamentals and applications ». *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, **2005**, 69, p.306-325.

- ²⁸ A. G. De Segura, M. Alcanade, N. Lopez-Cortes, and F. J. Plou. « Modulating the synthesis of dextran with the acceptor reaction using native and encapsulated dextranases ». *Food Technology and biotechnology*, **2004**, 42, p.337-342.
- ²⁹ C. E. Ioan, T. Aberle, and W. Burchard. « Structure properties of dextran. 2. Dilute solution ». *Macromolecules*, **2000**, 33, p.5730-5739.
- ³⁰ P.J. Harris, R. J. Henry, A. B. Blakeney, and B.A. Stone. « An improved procedure for the methylation analysis of oligosaccharides and polysaccharides ». *Carbohydrate Research*, **1984**, 127, p. 59-73.
- ³¹ F. R. Seymour, E. C. M. Chen, and S. H. Bishop. « Methylation structural analysis of unusual dextrans by combined gas-liquid chromatography-mass spectrometry ». *Carbohydrate Research*, **1979**, 68, p. 113-121.
- ³² M. Dols, M. Remaud-Simeon, R. M. Willemot, M. Vignon, and P. F. Monsan. « Properties of soluble and insoluble dextranases from *Leuconostoc mesenteroides* NRRL B-1299 ». *Biotechnology and Applied Biochemistry*, **1997**, 62, p. 47-59.
- ³³ O. Larm, B. Lindberg, and S. Svensson. « Studies on the length of the side chains of the dextran elaborated by *Leuconostoc mesenteroides* NRRL B-512 ». *Carbohydrate Research*, **1971**, 20, p. 39-48.
- ³⁴ C. Taylor, N. W. H. Chettham, and G. J. Walker. « Application of high-performance liquid chromatography to a study of branching in dextrans ». *Carbohydrate Research*, **1985**, 137, P. 1-12.
- ³⁵ R. M. Alsop, and G. J. Vlachogiannis. « Determination of the molecular weight of clinical dextran by gel permeation chromatography on TSKPW type columns » *Journal of Chromatography*, **1982**, 246, p. 227-240.
- ³⁶ Y. Hirata, Y. Sano, M. Aoki, H. Shohji, S. Kato, J. Abe, S. Hitsukuri, and H. Yamamoto. « Small-angle X-ray scattering studies of moderately concentrated dextran solution » *Carbohydrate Polymers*, **2003**, 53, p. 331-335.
- ³⁷ Y. Hirata, Y. Sano, M. Aoki, H. Kobatake, S. Kato, and H. Yamamoto. « Structural Change in Dextran: Mechanism of Insolubilization by Adsorption on the Air-Liquid Interface ». *Journal of colloid and interface science*, **1999**, 213, p. 530-534
- ³⁸ E. Dellacherie. « Polysaccharides in oxygen-carrier blood substitutes », in *Polysaccharides in medicinal applications*, S. Dumitriu, Editor. **1996**, Marcel Dekker, Inc : N. Y., Basel, Hon-Kong, p. 525-544.
- ³⁹ R. Mehvar. « Dextran for target and sustained delivery of therapeutic and imaging agents ». *Journal of Controlled Release*, **2000**, 69, p. 1-25.
- ⁴⁰ H. M. Tsuchiya, H. J. Koepsell, G. B. J. Corman, M. O. Bogard, V. H. Feger, and R. W. Jackson. « The effect of certain cultural factors on production of dextranase by *Leuconostoc Mesenteroides* ». *Journal of Bacteriology*, **1952**, 64, p. 521-526.
- ⁴¹ E. L. Rozenfel'd and A. S. Senko. « Methabolism in vivo of clinical dextran ». *Clinica Chimica Acta*, **1964**, 10, p. 223-228.
- ⁴² L. Thoren. « Dextran as plasma volume substitute » in *Blood substitutes and Plasma Expanders*, T.J. Greenwalt, Editor. **1978**, A. R. Liss : New York, p. 265-282.
- ⁴³ L. Molteni. « Dextrans as drug carriers » in *6-drug carriers un biology and medecine*, G. Gregoriadis, Editor. **1979**, Academic Press : London, New York, San Francisco, p. 107-125.
- ⁴⁴ R. Rebizak, M. Schaefer and E. Dellacherie. « Polymeric conjugates of Gd^{3+} -diethylenetriaminepentaacetic acid and dextran. 1. Synthesis, characterization and paramagnetic properties » *Bioconjugate Chemistry*, **1997**, 8, p. 605-610.
- ⁴⁵ T. Yamaoka, M. Kurooda, Y. Tabata, and Y. Ikata. « Body distribution of dextran derivatives with electric charges after intravenous administration ». *International Journal of Pharmaceutics*, **1995**, 113, p. 149-157.
- ⁴⁶ O. Elmalak, M. A. Lovich, and E. Edelman. « Correlation of transarterial transport of various dextrans with their physicochemical properties ». *Biomaterials*, **2000**, 21, p. 2263-2272.
- ⁴⁷ J. Kreuter. « Nanoparticle-based drug delivery systems ». *Journal of Controlled Release*, **1991**, 16, p. 169-176.
- ⁴⁸ C. Vauthier, P. Couvreur, and C. Bubernet. « Colloidal biomolecules, biomaterials, and biomedical applications ». *Surfactant Science Series*, Edition A. Elaissari. Marcel Dekker, **2003**, 116, p. 349-370.
- ⁴⁹ W. E. Hennink, O. Franssen, W. E. Van Dijk-Wolthuis, and H. Talsma. « Dextran hydrogels for the controlled release of proteins ». *Journal of Controlled Release*, **1997**, 48, p. 107-114.
- ⁵⁰ O. Franssen, L. Vandervennet, P. Roders, and W. E. Hennink, « Degradable dextran hydrogels : controlled release of a model protein from cylinders and microspheres » *Journal of Controlled Release*, **1999**, 60, p. 211-221.
- ⁵¹ M. A. Casadei, F. Cerreto, S. Cesa, M. Giannuzzo, M. Feeney, C. Marianecci, and P. Paolicelli. « Solid lipid nanoparticles incorporated in dextran hydrogels: a new drug delivery system for oral formulations ». *International Journal of Pharmaceutics*, **2006**, 325, p. 140-146.

- ⁵² M. Szwarc. « “Living” polymers ». *Nature*, **1956**, 178, p. 1168-1169.
- ⁵³ D. Greszta, D. Mardare, and K. Matyjaszewski. « “Living” radical polymerization. 1. Possibilities and limitations ». *Macromolecules*, **1994**, 27, p. 638-644.
- ⁵⁴ A. Goto, and T. Fukuda. « Kinetics of living radical polymerization ». *Progress in polymer science*, **2004**, 29, p. 329-385.
- ⁵⁵ M. K. Georges, R. P. N. Veregin, P. M. Kazmaier, and G. K. Hamer. « Narrow molecular weight resins by a free-radical polymerization process ». *Macromolecules*, **1993**, 26, p. 2987-2988.
- ⁵⁶ C. J. Hawker, A. W. Bosman, and E. Harth. « New polymer synthesis by nitroxide mediated living radical polymerizations ». *Chemical Reviews*, **2001**, 101, p. 3661-3688.
- ⁵⁷ D. Benoit, V. Chaplinski, R. Braslau, and C. J. Hawker. « Development of a universal alkoxyamine for “living” free radical polymerizations ». *Journal of the American Chemical Society*, **1999**, 121, p. 3904-3920.
- ⁵⁸ A. Studer, and T. Schulte. « Nitroxide-mediated radical processes ». *The Chemical Record*, **2005**, 5, p. 27-35.
- ⁵⁹ J. Nicolas, C. Dire, L. Mueller, J. Belleney, B. Charleux, S. R. A. Marque, and al. « Living character of polymer chains prepared via nitroxide-mediated controlled free-radical polymerization of methyl methacrylate in the presence of a small amount of styrene at low temperature ». *Macromolecules*, **2006**, 39, p. 8274-8282.
- ⁶⁰ T. Otsu, M. Yoshida, and T. Tazaki. « A model for living radical polymerization ». *Die Makromolekulare Chemie, Rapid Communications*, **1982**, 3, p. 133-140.
- ⁶¹ M. Steenbock, M. Klapper, and K. Muellen. « Triazoliny radicals. New additives for controlled radical polymerization ». *Macromolecular Chemistry and Physics*, **1998**, 199, p. 763-769.
- ⁶² J. D. Druliner. « Living radical polymerization involving oxygen-centered species attached to propagating chain ends ». *Macromolecules*, **1991**, 24, p. 6079-6082.
- ⁶³ T. C Chung, W. Janvikul, and H. L. Lu. « A novel “stable” radical initiator based on the oxidation adducts of alkyl-9-BBN ». *Journal of the American Chemical Society*, **1996**, 118, p. 705-706.
- ⁶⁴ B. Yamada, Y. Nobukane, and Y. Miura. « Radical polymerization of styrene mediated by 1,3,5-triphenylverdazyl ». *Polymer Bulletin*, **1998**, 41, p. 539-544.
- ⁶⁵ E. Le Grogne, J. Claverie, and R. Poli. « Radical polymerization of styrene controlled by half-sandwich Mo(III)/Mo(IV) couples: all basic mechanisms are possible ». *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, 123, p. 9513-9524.
- ⁶⁶ W. A. Braunecker, Y. Itami, and K. Matyjaszewski. « Osmiummediated radical polymerization ». *Macromolecules*, **2005**, 38, p. 9402-9404.
- ⁶⁷ J. P. Claverie. « Controlled “living” radical polymerization of styrene with iron complexes ». *Research Disclosure*, **1998**, 416, p. 1595-1604.
- ⁶⁸ B. B. Wayland, G. Poszmik, S. L. Mukerjee, and M. Fryd. « Living radical polymerization of acrylates by organocobalt porphyrin complexes ». *Journal of the American Chemical Society*, **1994**, 116, p. 7943-7944.
- ⁶⁹ A. Debuigne, J. R. Caille, and R. Jerome. « Synthesis of endfunctional poly(vinyl acetate) by cobalt-mediated radical polymerization ». *Macromolecules*, **2005**, 38, p. 5452-5458.
- ⁷⁰ H. Kaneyoshi, and K. Matyjaszewski. « Radical (co)polymerization of vinyl chloroacetate and N-vinylpyrrolidone mediated by bis(acetylacetonate)cobalt derivatives ». *Macromolecules*, **2006**, 39, p. 2757-2763.
- ⁷¹ D. Greszta, and K. Matyjaszewski. « TEMPO-mediated polymerization of styrene: rate enhancement with dicumyl peroxide ». *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, **1997**, 35, p. 1857-1861.
- ⁷² A. Goto, and T. Fukuda. « Effects of radical initiator on polymerization rate and polydispersity in nitroxide-controlled free radical polymerization ». *Macromolecules*, **1997**, 30, p. 4272-4277.
- ⁷³ D. Bertin, F. Chauvin, S. R. A. Marque, and P. Tordo. « Lack of chain length effect on the rate of homolysis of polystyryl-SG1 alkoxyamines ». *Macromolecules*, **2002**, 35, p. 3790-3791.
- ⁷⁴ D. Benoit, S. Grimaldi, S. Robin, J. P. Finet, P. Tordo, Y. Gnanou. « Kinetics and mechanism of controlled freeradical polymerization of styrene and n-butyl acrylate in the presence of an acyclic. beta.-phosphonylated nitroxide ». *Journal of the American Chemical Society*, **2000**, 122, p. 5929-5939.
- ⁷⁵ D. Benoit, V. Chaplinski, R. Braslau, C. J. Hawker. « Development of a universal alkoxyamine for “living” free radical polymerizations ». *Journal of the American Chemical Society*, **1999**, 121, p. 3904-3920.
- ⁷⁶ H. Fischer. « The persistent radical effect: a principle for selective radical reactions and living radical polymerizations ». *Chemical Review*, **2001**, 101, p. 3581-3610.
- ⁷⁷ G. S. Ananchenko, and H. Fischer. « Decomposition of model alkoxyamines in simple and polymerizing systems. I. 2,2,6,6-tetramethylpiperidiny- N-oxy- based compounds ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2001**, 39, p. 3604-3362.

⁷⁸ G. S. Ananchenko, M. Souaille, H. Fischer, C. Le Mercier, and P. Tordo. « Decomposition of model alkoxyamines in simple and polymerizing systems. II. Diastereomeric N-(2-methylpropyl)-N-(1-diethyl-phosphono-2,2-dimethyl-propyl)-aminoxyl-based compounds ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2002**, 40, p. 3264-3283.

⁷⁹ J. Nicolas, C. Dire, L. Mueller, J. Belleney, B. Charleux, S. R. A. Marque, et al. « Living character of polymer chains prepared via nitroxide-mediated controlled free-radical polymerization of methyl methacrylate in the presence of a small amount of styrene at low temperature ». *Macromolecules*, **2006**, 39, p. 8274-8282.

⁸⁰ M. S. Kharasch, E. V. Jensen, and W. H. Urry. « Addition of carbon tetrachloride and chloroform to olefins ». *Science*, **1945**, 102, p.128.

⁸¹ M. Kato, M. Kamigaito, M. Sawamoto, and T. Higashimura. « Polymerization of Methyl Methacrylate with the Carbon Tetrachloride/Dichlorotris-(triphenylphosphine)ruthenium(II)/Methylaluminum Bis(2,6-di-tert-butylphenoxide) Initiating System: Possibility of Living Radical Polymerization ». *Macromolecules*, **1995**, 28, p. 1721-1723.

⁸² J. S. Wang, and K. Matyjaszewski. « Controlled/"Living" Radical Polymerization. Halogen Atom Transfer Radical Polymerization Promoted by a Cu(I)/Cu(II) Redox Process ». *Macromolecules*, **1995**, 28, p. 7901-7910.

⁸³ J. S. Wang, and K. Matyjaszewski. « Controlled/"living" radical polymerization. atom transfer radical polymerization in the presence of transition-metal complexes ». *Journal of the American Chemical Society*, **1995**, 117, p. 5614-5615.

⁸⁴ T. Nishikawa, T. Ando, M. Kamigaito, and M. Sawamoto. « Evidence for Living Radical Polymerization of Methyl Methacrylate with Ruthenium Complex: Effects of Protic and Radical Compounds and Reinitiation from the Recovered Polymers ». *Macromolecules*, **1997**, 30, p. 2244-2248.

⁸⁵ K. Matyjaszewski. « Radical Nature of Cu-Catalyzed Controlled Radical Polymerizations (Atom Transfer Radical Polymerization) ». *Macromolecules*, **1998**, 31, p. 4710-4717.

⁸⁶ D. M. Haddleton, M. C. Crossman, K. H. Hunt, C. Topping, C. Waterson, and K. G. Suddaby. « Identifying the nature of the active species in the polymerization of methacrylates: inhibition of methyl methacrylate homopolymerizations and reactivity ratios for copolymerization of methyl methacrylate/n-butyl methacrylate in classical anionic, alkylolithium/trialkylaluminum-initiated, group transfer polymerization, atom transfer radical polymerization, catalytic chain transfer, and classical free radical polymerization ». *Macromolecules*, **1997**, 30, p. 3992-3998.

⁸⁷ S. G. Roos, A. H. E. Mueller, and K. Matyjaszewski. « Copolymerization of n-butyl acrylate with methyl methacrylate and PMMA macromonomers: comparison of reactivity ratios in conventional and atom transfer radical copolymerization ». *Macromolecules*, **1999**, 32, p. 8331-8335.

⁸⁸ K. Matyjaszewski. « Mechanistic features and radical intermediates in atom transfer radical polymerization ». *Macromolecular Symposia*, **2002**, 183, p.71-81.

⁸⁹ T. Nishikawa, M. Kamigaito, and M. Sawamoto. « Living Radical Polymerization in Water and Alcohols: Suspension Polymerization of Methyl Methacrylate with RuCl₂(PPh₃)₃ Complex ». *Macromolecules*, **1999**, 32, p. 2204-2209.

⁹⁰ J. F. Lutz, D. Neugebauer, K. Matyjaszewski. « Stereoblock copolymers and tacticity control in controlled/living radical polymerization ». *Journal of the American Chemical Society*, **2003**, 125, p. 6986-6993.

⁹¹ A. R. Wang, S. Zhu. « ESR study on diffusion-controlled atom transfer radical polymerization of methyl methacrylate and ethylene glycol dimethacrylate ». *Macromolecules*, **2002**, 35, p. 9926-9933.

⁹² Q. Yu, F. Zeng, and S. Zhu. « Atom Transfer Radical Polymerization of Poly(ethylene glycol) Dimethacrylate ». *Macromolecules*, **2001**, 34, p. 1612-1618.

⁹³ K. Matyjaszewski, and J. Xia. « Atom transfer radical polymerization ». *Chemical Review*, **2001**, 101, p. 2921-2990.

⁹⁴ M. Kamigaito, T. Ando, and M. Sawamoto. « Metal-catalyzed living radical polymerization ». *Chemical Review*, **2001**, 101, p. 3689-3745.

⁹⁵ W. Tang, N. V. Tsarevsky, and K. Matyjaszewski. « Determination of equilibrium constants for atom transfer radical polymerization ». *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, 128, p. 1598-1604.

⁹⁶ K. Matyjaszewski, T. E. Patten, and J. Xia. « Controlled/"living" radical polymerization. kinetics of the homogeneous atom transfer radical polymerization of styrene ». *Journal of the American Chemical Society*, **1997**, 119, p. 674-680.

⁹⁷ K. Ohno, A. Goto, T. Fukuda, J. Xia, and K. Matyjaszewski. « Kinetic study on the activation process in an atom transfer radical polymerization ». *Macromolecules*, **1998**, 31, p. 2699-2701.

⁹⁸ J. Queffelec, S. G. Gaynor, and K. Matyjaszewski. « Optimization of Atom Transfer Radical Polymerization Using Cu(I)/Tris(2-(dimethylamino)ethyl)amine as a Catalyst ». *Macromolecules*, **2000**, 33, p. 8629-8639.

- ⁹⁹ H. Fischer. « The persistent radical effect in controlled radical polymerizations ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **1999**, 37, p. 1885-1901.
- ¹⁰⁰ H. Fischer. « The persistent radical effect: a principle for selective radical reactions and living radical polymerizations ». *Chemical Reviews*, **2001**, 101, p. 3581-610.
- ¹⁰¹ A. Kajiura, K. Matyjaszewski, and M. Kamachi. « Simultaneous EPR and Kinetic Study of Styrene Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP) ». *Macromolecules*, **1998**, 31, p. 5695-5701.
- ¹⁰² J. L. Wang, T. Grimaud, and K. Matyjaszewski. « Kinetic Study of the Homogeneous Atom Transfer Radical Polymerization of Methyl Methacrylate ». *Macromolecules*, **1997**, 30, p. 6507-6512.
- ¹⁰³ K. A. Davis, H.-J. Paik, and K. Matyjaszewski. « Kinetic Investigation of the Atom Transfer Radical Polymerization of Methyl Acrylate ». *Macromolecules*, **1999**, 32, p. 1767-1776.
- ¹⁰⁴ H. Zhang, B. Klumperman, W. Ming, H. Fischer, and R. van der Linde. « Effect of Cu(II) on the Kinetics of the Homogeneous Atom Transfer Radical Polymerization of Methyl Methacrylate ». *Macromolecules*, **2001**, 34, p. 6169-6173.
- ¹⁰⁵ K. Matyjaszewski, and J. Xia. « Fundamentals of atom transfer radical polymerization » in *Handbook of radical polymerization*. ed. K. Matyjaszewski and T. P. Davis. Wiley & sons, New York, **2006**, p. 523-628.
- ¹⁰⁶ T. Ando, M. Kato, M. Kamigaito, and M. Sawamoto. « Living Radical Polymerization of Methyl Methacrylate with Ruthenium Complex: Formation of Polymers with Controlled Molecular Weights and Very Narrow Distributions ». *Macromolecules*, **1996**, 29, p. 1070-1072.
- ¹⁰⁷ J. S. Wang, and K. Matyjaszewski. « "Living"/Controlled Radical Polymerization. Transition-Metal-Catalyzed Atom Transfer Radical Polymerization in the Presence of a Conventional Radical Initiator ». *Macromolecules*, **1995**, 28, p. 7572-7573.
- ¹⁰⁸ K. Matyjaszewski, M. Wei, J. Xia, and N. E. McDermott. « Controlled/"Living" Radical Polymerization of Styrene and Methyl Methacrylate Catalyzed by Iron Complexes ». *Macromolecules*, **1997**, 30, p. 8161-8164.
- ¹⁰⁹ W. Tang, and K. Matyjaszewski. « Effects of ligands on the activation rate constants in ATRP ». *Macromolecules*, **2006**, 39, p. 4953-4959.
- ¹¹⁰ Y. Inoue, and K. Matyjaszewski. « New amine-based tripodal copper catalysts for atom transfer radical polymerization ». *Macromolecules*, **2004**, 37, p. 4014-4021.
- ¹¹¹ K. Davis, J. O'Malley, H. P. Paik, and K. Matyjaszewski. Polymer preprint, **1997**, 38, p. 687.
- ¹¹² Y. Kotani, M. Kamigaito, and M. Sawamoto. « Living Radical Polymerization of Para-Substituted Styrenes and Synthesis of Styrene-Based Copolymers with Rhenium and Iron Complex Catalysts ». *Macromolecules*, **2000**, 33, p. 6746-6751.
- ¹¹³ K. Endo, and A. Yachi. « Molecular-weight-controlled polymerization of styrene with Mn(acac)₃ in combination with organic halides ». *Polymer Bulletin*, **2001**, 46, p. 363-369.
- ¹¹⁴ Y. Kotani, M. Kato, M. Kamigaito, and M. Sawamoto. « Living Radical Polymerization of Alkyl Methacrylates with Ruthenium Complex and Synthesis of Their Block Copolymers ». *Macromolecules*, **1996**, 29, p. 6979-6982.
- ¹¹⁵ T. Ando, M. Kamigaito, and M. Sawamoto. « Design of initiators for living radical polymerization of methyl methacrylate mediated by ruthenium(II) complex ». *Tetrahedron*, **1997**, 53, p. 15445-15457.
- ¹¹⁶ H. Mayr, M. Roth, and R. Faust. « Examination of Models for Carbocationic Polymerization: Influence of Chain Length on Carbocation Reactivities ». *Macromolecules*, **1999**, 29, p. 6110-6113.
- ¹¹⁷ K. Matyjaszewski, J. L. Wang, T. Grimaud, and D. A. Shipp. « Controlled/"living" atom transfer radical polymerization of methyl methacrylate using various initiation systems ». *Macromolecules*, **1998**, 31, p. 1527-1534.
- ¹¹⁸ M. Destarac, J.-M. Bessiere, and B. Boutevin. « Atom transfer radical polymerization of styrene initiated by polychloroalkanes and catalyzed by CuCl/2,2'-bipyridine: A kinetic and mechanistic study ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **1998**, 36, p. 2933-2947.
- ¹¹⁹ D. M. Haddleton, C. Waterson, P. J. Derrick, C. B. Jasieczek, and A. J. Shooter. « Monohydroxy terminally functionalised poly(methyl methacrylate) from atom transfer radical polymerisation ». *Chemical Communications*, **1997**, p. 683.
- ¹²⁰ X. Zhang, and K. Matyjaszewski. « Synthesis of Functional Polystyrenes by Atom Transfer Radical Polymerization Using Protected and Unprotected Carboxylic Acid Initiators ». *Macromolecules*, **1999**, 32, p. 7349-7353.
- ¹²¹ C. Granel, P. Dubois, R. Jérôme, and P. Teyssié. « Controlled Radical Polymerization of Methacrylic Monomers in the Presence of a Bis(ortho-chelated) Arylnickel(II) Complex and Different Activated Alkyl Halides ». *Macromolecules*, **1996**, 29, p. 8576-8582.

- ¹²² H. Uegaki, M. Kamigaito, and M. Sawamoto. « Living radical polymerization of methyl methacrylate with a zerovalent nickel complex, Ni(PPh₃)₄ ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **1999**, 37, p. 3003-3009.
- ¹²³ H. Takahashi, T. Ando, M. Kamigaito, and M. Sawamoto. « Half-Metallocene-Type Ruthenium Complexes as Active Catalysts for Living Radical Polymerization of Methyl Methacrylate and Styrene ». *Macromolecules*, **1999**, 32, p. 3820-3823.
- ¹²⁴ V. Percec, B. Barboiu, and H. J. Kim. « Arenesulfonyl Halides: A Universal Class of Functional Initiators for Metal-Catalyzed "Living" Radical Polymerization of Styrene(s), Methacrylates, and Acrylates ». *Journal of the American Chemical Society*, **1998**, 120, p. 305-316.
- ¹²⁵ V. Percec, and B. Barboiu. « "Living" Radical Polymerization of Styrene Initiated by Arenesulfonyl Chlorides and Cu^I(bpy)_nCl ». *Macromolecules*, **1995**, 28, p. 7970-7972.
- ¹²⁶ K. Matyjaszewski, S. M. Jo, H. J. Paik, and S. G. Gaynor. « Synthesis of Well-Defined Polyacrylonitrile by Atom Transfer Radical Polymerization ». *Macromolecules*, **1997**, 30, p. 6398-6400.
- ¹²⁷ W. Tang, and K. Matyjaszewski. « Determination of activation rate constants in ATRP ». *Polymer Preprint*, **2005**, 46, p. 211-212.
- ¹²⁸ A. Goto, and T. Fukuda. « Determination of the activation rate constants of alkyl halide initiators for atom transfer radical polymerization ». *Macromolecular Rapid Communications*, **1999**, 20, p. 633-636.
- ¹²⁹ K. Matyjaszewski, H. J. Paik, P. Zhou, and S. J. Diamanti. « Determination of Activation and Deactivation Rate Constants of Model Compounds in Atom Transfer Radical Polymerization ». *Macromolecules*, **2001**, 34, p. 5125-5131.
- ¹³⁰ J. A. Kerr. « Bond Dissociation Energies by Kinetic Methods ». *Chemical reviews*, **1966**, 66, p. 465-500.
- ¹³¹ K. Matyjaszewski, D. A. Shipp, J. L. Wang, T. Grimaud, and T. E. Patten. « Utilizing Halide Exchange To Improve Control of Atom Transfer Radical Polymerization ». *Macromolecules*, **1998**, 31, p. 6836-6840.
- ¹³² M. Nishimura, M. Kamigaito and M. Sawamoto. « Living radical polymerization of styrene with transition metal dithiocarbamate/AIBN systems: halogen-free living processes ». *Polymer Preprint*, **1999**, 40, p. 470-471.
- ¹³³ K. Matyjaszewski, K. Davis, T. E. Patten, and M. Wei. « Observation and analysis of a slow termination process in the atom transfer radical polymerization of styrene ». *Tetrahedron*, **1997**, 53, p. 15321-15329.
- ¹³⁴ F. Zeng, Y. Shen, S. Zhu, and R. Pelton. « Synthesis and Characterization of Comb-Branched Polyelectrolytes. 1. Preparation of Cationic Macromonomer of 2-(Dimethylamino)ethyl Methacrylate by Atom Transfer Radical Polymerization ». *Macromolecules*, **2000**, 33, p. 1628-1635.
- ¹³⁵ S. Monge, V. Darcos, and D. M. Haddleton. « Effect of DMSO used as solvent ». *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, **2004**, 42, p. 6299-6308.
- ¹³⁶ A. K. Nanda, K. Matyjaszewski. « Effect of [bpy]/[Cu(I)] ratio, solvent, counterion, and alkyl bromide on the activation rate constants in atom transfer radical polymerization ». *Macromolecules*, **2003**, 36, p. 599-604.
- ¹³⁷ W. Tang, A. K. Nanda, and K. Matyjaszewski. « Effect of [Pyridylmethanimine]/[CuI] Ratio, Ligand, Solvent and Temperature on the Activation Rate Constants in Atom Transfer Radical Polymerization ». *Macromolecular Chemistry and Physics*, **2005**, 206, p. 1171-1177.
- ¹³⁸ A. K. Nanda, and K. Matyjaszewski. « Effect of [PMDTA]/[Cu(I)] ratio, monomer, solvent, counterion, ligand, and alkyl bromide on the activation rate constants in atom transfer radical polymerization ». *Macromolecules*, **2003**, 36, p. 1487-1493.
- ¹³⁹ A. T. Levy, M. M. Olmstead, and T. E. Patten. « Synthesis, Characterization, and Polymerization Activity of [Bis(4,4'-bis(neophyldimethylsilylmethyl)-2,2'-bipyridyl)copper(I)]⁺CuBr₂⁻ and Implications for Copper(I) Catalyst Structures in Atom Transfer Radical Polymerization ». *Inorganic Chemistry*, **2000**, 39, p. 1628-1634.
- ¹⁴⁰ V. Percec, T. Guliashvili, J. S. Ladislaw, A. Wistrand, A. Stjern Dahl, M. J. Sienkowska, M. J. Monteiro, and S. Sahoo. « Ultrafast Synthesis of Ultrahigh Molar Mass Polymers by Metal-Catalyzed Living Radical Polymerization of Acrylates, Methacrylates, and Vinyl Chloride Mediated by SET at 25°C ». *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, 128, p. 14156-14165.
- ¹⁴¹ H. G. Seiler, and H. Sigel. Handbook of toxicity of inorganic Compounds; Edition Marcel Dekker : New York, **1988**.
- ¹⁴² Y. Shen, H. Tang, and S. Ding. « Catalyst separation in atom transfer radical polymerization ». *Progress in Polymer Science*, **2004**, 29, p. 1053-1078.
- ¹⁴³ K. Matyjaszewski, T. Pintauer, and S. Gaynor. « Removal of Copper-Based Catalyst in Atom Transfer Radical Polymerization Using Ion Exchange Resins ». *Macromolecules*, **2000**, 33, p. 1476-1478.

- ¹⁴⁴ M. E. Honigfort, and W. J. Brittain. « Use of JandaJel Resins for Copper Removal in Atom Transfer Radical Polymerization ». *Macromolecules*, **2003**, 36, p. 3111-3114.
- ¹⁴⁵ I. Y. Ma, E. J. Lobb, N. C. Billingham, S. P. Armes, A. L. Lewis, A. W. Lloyd, and J. Salvage. « Synthesis of Biocompatible Polymers. 1. Homopolymerization of 2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine via ATRP in Protic Solvents: An Optimization Study ». *Macromolecules*, **2002**, 35, p. 9306-9314.
- ¹⁴⁶ J. Gromada, J. Spanswick, and K. Matyjaszewski. « Synthesis and ATRP Activity of New TREN-Based Ligands ». *Macromolecular Chemistry and Physics*, **2004**, 205, p. 551-566.
- ¹⁴⁷ S. Faucher, P. Okrutny, and S. Zhu. « Facile and Effective Purification of Polymers Produced by Atom Transfer Radical Polymerization via Simple Catalyst Precipitation and Microfiltration ». *Macromolecules*, **2006**, 39, p. 3-5.
- ¹⁴⁸ T. Sarbu, T. Pintauer, B. McKenzie, and K. Matyjaszewski. « Atom transfer radical polymerization of styrene in toluene/water mixtures ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2002**, 40, p. 3153-3160.
- ¹⁴⁹ A. M. Kasko, A. M. Heintz, and C. Pugh. « The Effect of Molecular Architecture on the Thermotropic Behavior of Poly[11-(4'-cyanophenyl)-4"-phenoxy]undecyl acrylate] and Its Relation to Polydispersity ». *Macromolecules*, **1998**, 31, p. 256-271.
- ¹⁵⁰ D. M. Haddleton, S. G. Jackson, and S. A. F. Bon. « Copper(I)-Mediated Living Radical Polymerization under Fluorous Biphasic Conditions ». *Journal of the American Chemical Society*, **2000**, 122, p. 1542-1543.
- ¹⁵¹ G. Barré, D. Taton, D. Lastécouères, and J.-M. Vincent. « Closer to the "Ideal Recoverable Catalyst" for Atom Transfer Radical Polymerization Using a Molecular Non-Fluorous Thermomorphic System ». *Journal of the American Chemical Society*, **2000**, 126, p. 7764-7765.
- ¹⁵² M. E. Honigfort, W. J. Brittain, T. Bosanac, and C. S. Wilcox. « Use of Precipitons for Copper Removal in Atom Transfer Radical Polymerization ». *Macromolecules*, **2002**, 35, p. 4849-4851.
- ¹⁵³ T. Bosanac, and C. S. Wilcox. « Precipiton strategies applied to the isolation of α -substituted β -ketoesters ». *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, p. 4309-4312.
- ¹⁵⁴ T. Yoshitani, Y. Watanabe, T. Ando, M. Kamigaito, and M. Sawamoto. « Living radical polymerization catalyzed with hydrophilic and thermosensitive ruthenium(II) complexes in aqueous media ». *ACS Symposium Series*, **2006**, 944, p. 14-25.
- ¹⁵⁵ D. Fournier, S. Pascual, V. Montembault, and L. Fontaine. « Elaboration of well-defined Rasta resins and their use as supported catalytic systems for atom transfer radical polymerization ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2006**, 44, p. 5316-5328.
- ¹⁵⁶ P. H. Toy, and K. D. Janda. « New supports for solid-phase organic synthesis: development of polystyrene resins containing tetrahydrofuran derived cross-linkers ». *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, p. 6329-6332.
- ¹⁵⁷ Y. Shen, S. Zhu, and R. Pelton. « Effect of Ligand Spacer on Silica Gel Supported Atom Transfer Radical Polymerization of Methyl Methacrylate ». *Macromolecules*, **2001**, 34, p. 5812-5818.
- ¹⁵⁸ S. C. Hong, and K. Matyjaszewski. « Fundamentals of Supported Catalysts for Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP) and Application of an Immobilized/Soluble Hybrid Catalyst System to ATRP ». *Macromolecules*, **2002**, 35, p. 7592-7605.
- ¹⁵⁹ T. Pintauer, and K. Matyjaszewski. « Atom transfert radical addition and polymérisation réactions catalyzed by a ppm amounts of copper complexes ». *Chemical Society Review*, **2008**, 37, p. 1087-1097.
- ¹⁶⁰ Nicolay V. Tsarevsky and Krzysztof Matyjaszewski. « "Green" Atom Transfer Radical Polymerization: From Process Design to Preparation of Well-Defined Environmentally Friendly Polymeric Materials ». *Chemical Reviews*, **2007**, 107, p. 2270-2299.
- ¹⁶¹ J. Xia, and K. Matyjaszewski. « Controlled/"Living" Radical Polymerization. Homogeneous Reverse Atom Transfer Radical Polymerization Using AIBN as the Initiator ». *Macromolecules*, **1997**, 30, p. 7692-7696.
- ¹⁶² W. Jakubowski, and K. Matyjaszewski. « Activator Generated by Electron Transfer for Atom Transfer Radical Polymerization ». *Macromolecules*, **2005**, 38, p. 4139-4146.
- ¹⁶³ K. Min, H. Gao, and K. Matyjaszewski. « Preparation of Homopolymers and Block Copolymers in Miniemulsion by ATRP Using Activators Generated by Electron Transfer (AGET) ». *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, 127, p. 3825-3830.
- ¹⁶⁴ K. Matyjaszewski, S. Coca, S. G. Gaynor, M. Wei, and B. E. Woodworth. « Zeravalent Metals in Controlled/"Living" Radical Polymerization ». *Macromolecules*, **1997**, 30, p. 7348-7350.
- ¹⁶⁵ H. Tang, M. Radosz, and Y. Shen. « CuBr₂/N,N,N',N'-Tetra[(2-pyridyl)methyl]ethylenediamine/Tertiary Amine as a Highly Active and Versatile Catalyst for Atom-Transfer Radical Polymerization via Activator Generated by Electron Transfer ». *Macromolecular Rapid Communications*, **2006**, 27, p. 1127-1131.

- ¹⁶⁶ K. Min, W. Jakubowski, and K. Matyjaszewski. « AGET ATRP in the Presence of Air in Miniemulsion and in Bulk ». *Macromolecular Rapid Communications*, **2006**, 27, p. 594-598.
- ¹⁶⁷ W. Jakubowski, and K. Matyjaszewski. « Activators Regenerated by Electron Transfer for Atom Transfer Radical Polymerization of Styrene ». *Macromolecules*, **2006**, 39, p. 39-45.
- ¹⁶⁸ K. Min, H. Gao, and K. Matyjaszewski. « Use of Ascorbic Acid as Reducing Agent for Synthesis of Well-Defined Polymers by ARGET ATRP ». *Macromolecules*, **2007**, 40, p. 1789-1791.
- ¹⁶⁹ K. Matyjaszewski, H. Dong, W. Jakubowski, J. Pietrasik, and A. Kusumo. « Grafting from Surfaces for "Everyone": ARGET ATRP in the Presence of Air ». *Langmuir*, 2007, 23, p. 4528-4531.
- ¹⁷⁰ W. Jakubowski, and K. Matyjaszewski. « Activators Regenerated by Electron Transfer for Atom-Transfer Radical Polymerization of (Meth)acrylates and Related Block Copolymers ». *Angewandte Chemie International Edition*, **2006**, 45, p. 4482-4486.
- ¹⁷¹ J. Pietrasik, H. Dong, and K. Matyjaszewski. « Synthesis of High Molecular Weight Poly(styrene-co-acrylonitrile) Copolymers with Controlled Architecture ». *Macromolecules*, **2006**, 39, p. 6384-6390.
- ¹⁷² H. Dong, W. Tang, and K. Matyjaszewski. « Well-Defined High-Molecular-Weight Polyacrylonitrile via Activators Regenerated by Electron Transfer ATRP ». *Macromolecules*, **2007**, 40, p. 2974-2977.
- ¹⁷³ L. Mueller, W. Jakubowski, W. Tang, and K. Matyjaszewski. « Successful Chain Extension of Polyacrylate and Polystyrene Macroinitiators with Methacrylates in an ARGET and ICAR ATRP ». *Macromolecules*, **2007**, 40, p. 6464-6472.
- ¹⁷⁴ V. Percec, A. V. Popov, E. Ramirez-Castillo, M. Monteiro, B. Barboiu, O. Weichold, A. D. Asandei, and C. M. Mitchell. « Aqueous Room Temperature Metal-Catalyzed Living Radical Polymerization of Vinyl Chloride ». *Journal of the American Chemical Society*, **2002**, 124, p. 4940-4941.
- ¹⁷⁵ V. Percec, A. V. Popov, E. Ramirez-Castillo, and O. Weichold. « Living radical polymerization of vinyl chloride initiated with iodoform and catalyzed by nascent Cu⁰/tris(2-aminoethyl)amine or polyethyleneimine in water at 25 °C proceeds by a new competing pathways mechanism ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2003**, 41, p. 3283-3299.
- ¹⁷⁶ V. Percec, T. Guliashvili, J. S. Ladislaw, A. Wistrand, A. Stjern Dahl, M. J. Sienkowska, M. J. Monteiro, and S. Sahoo. « Ultrafast Synthesis of Ultrahigh Molar Mass Polymers by Metal-Catalyzed Living Radical Polymerization of Acrylates, Methacrylates, and Vinyl Chloride Mediated by SET at 25 °C ». *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, 128, p. 14156-14165.
- ¹⁷⁷ K. Matyjaszewski, N. V. Tsarevsky, W. A. Braunecker, H. Dong, J. Huang, W. Jakubowski, Y. Kwak, R. Nicolay, W. Tang, J. A. Yoon. « Role of Cu⁰ in Controlled/"Living" Radical Polymerization ». *Macromolecules*, **2007**, 40, p. 7795-7806.
- ¹⁷⁸ G. David, C. Boyer, J. Tonnar, B. Ameduri, P. Lacroix-Desmazes, and B. Boutevin. « Use of Iodocompounds in Radical Polymerization ». *Chemical Review*, **2006**, 106, p. 3936-3962.
- ¹⁷⁹ Y. Yutani, and M. Tatemoto, Patent EP 489370 A1 **1991**.
- ¹⁸⁰ M. C. Iovu, and K. Matyjaszewski. « Controlled/living radical polymerization of vinyl acetate by degenerative transfer with alkyl iodides ». *Macromolecules*, **2003**, 36, p. 9346-9354.
- ¹⁸¹ A. Goto, Y. Kwak, T. Fukuda, S. Yamago, K. Iida, M. Nakajima, et al. « Mechanism-based invention of high-speed living radical polymerization using organotellurium compounds and Azo-initiators ». *Journal of the American Chemical Society*, **2003**, 125, p. 8720-8721.
- ¹⁸² S. Yamago, B. Ray, K. Iida, J. Yoshida, T. Tada, K. Yoshizawa, et al. « Highly versatile organostibine mediators for living radical polymerization ». *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, 126, p. 13908-13909.
- ¹⁸³ Y. Kwak, A. Goto, T. Fukuda, S. Yamago, and B. Ray. « Mechanism and kinetics of organostibine-mediated living radical polymerization of styrene ». *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, **2005**, 219, p. 283-293.
- ¹⁸⁴ Y. Kwak, A. Goto, T. Fukuda, Y. Kobayashi, and S. Yamago. « A systematic study on activation processes in organotellurium-mediated living radical polymerizations of styrene, methyl methacrylate, methyl acrylate, and vinyl acetate ». *Macromolecules*, **2006**, 39, p. 4671-4679.
- ¹⁸⁵ P. Lacroix-Desmazes, R. Severac, and B. Boutevin. « Reverse Iodine Transfer Polymerization of Methyl Acrylate and n-Butyl Acrylate ». *Macromolecules*, **2005**, 38, p. 6299-6309.
- ¹⁸⁶ A. Goto, Y. Tsujii, and T. Fukuda. « Reversible chain transfer catalyzed polymerization (RTCP): A new class of living radical polymerization ». *Polymer*, **2008**, 49, p. 5177-5185.
- ¹⁸⁷ J. Krstina, G. Moad, E. Rizzardo, C. L. Winzor, C. T. Berge, and M. Fryd. « Narrow polydispersity block copolymers by freeradical polymerization in the presence of macromonomers ». *Macromolecules*, **1995**, 28, p. 5381-5385.

- ¹⁸⁸ J. Chiefari, Y. K. Chong, F. Ercole, J. Krstina, J. Jeffery, and *al.* « Living free-radical polymerization by reversible addition–fragmentation chain transfer: the RAFT process ». *Macromolecules*, **1998**, 31, p. 5559-562.
- ¹⁸⁹ G. Moad, E. Rizzardo, and S. H Thang. « Living radical polymerization by the RAFT process ». *Australian Journal of Chemistry*, **2005**, 58, p. 379-410.
- ¹⁹⁰ M. Destarac, D. Taton, S. Z. Zard, T. Saleh, and S. Yvan. « On the importance of xanthate substituents in the MADIX process ». *ACS Symposium Series*, **2003**, 854, p. 536-550.
- ¹⁹¹ L. Barner, T. P. Davis, M. H. Stenzel, and C. Barner-Kowollik. « Complex Macromolecular Architectures by Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer Chemistry: Theory and Practice ». *Macromolecular Rapid Communications*, **2007**, 28, p. 539-559.
- ¹⁹² A. Favier, M. T. Charreyre. « Experimental requirements for an efficient control of free-radical polymerizations via the reversible addition–fragmentation chain transfer (RAFT) process ». *Macromolecular Rapid Communications*, **2006**, 27, p. 653-692.
- ¹⁹³ J. Chiefari, R. T. A. Mayadunne, C. L. Moad, G. Moad, E. Rizzardo, and A. Postma. « Thiocarbonylthio compounds (S:C(Z)S-R) in free radical polymerization with reversible addition–fragmentation chain transfer (RAFT polymerization). Effect of the activating group Z ». *Macromolecules*, **2003**, 36, p. 2273-2283.
- ¹⁹⁴ S. Perrier, P. Takolpuckdee, J. Westwood, and D. M. Lewis « Versatile Chain Transfer Agents for Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer (RAFT) Polymerization to Synthesize Functional Polymeric Architectures ». *Macromolecules*, **2004**, 37, p. 2709-2717.
- ¹⁹⁵ D. Taton, M. Destarac, and S. Z. Zard. « Macromolecular design by interchange of xanthates : background, design, scope and applications » in *Handbook of RAFT polymerization*. C. Barner-Kowollik, Editor. **2008**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. p. 373-422.
- ¹⁹⁶ G. Moad, J. Chiefari, Y. K. Chong, J. Krstina, R. T. A. Mayadunne, and A. Postma. « Living free radical polymerization with reversible addition–fragmentation chain transfer (the life of RAFT) ». *Polymer International*, **2000**, 49, 993-1001.
- ¹⁹⁷ S. Perrier, C. Barner-Kowollik, J. F. Quinn, P. Vana, T. P. Davis. « Origin of inhibition effects in the reversible addition fragmentation chain transfer (RAFT) polymerization of methyl acrylate ». *Macromolecules* **2002**, 35, p. 8300-8306.
- ¹⁹⁸ C. Barner-Kowollik, P. Vana, J. F. Quinn, and T. P. Davis. « Long lived intermediates in reversible addition-fragmentation chain-transfer (RAFT) polymerization generated by gradiation ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2002**, 40, p. 1058-1063.
- ¹⁹⁹ K. Matyjaszewski. « Controlled/living radical polymerization : state of the art in 2002 ». *ACS Symposium Series*, **2003**, 854, p. 2-9.
- ²⁰⁰ W. A. Braunecker, and K. Matyjaszewski. « Controlled/living radical polymerization: Features, developments, and perspectives ». *Progress in Polymer Science*, **2007**, 32, p. 93-146.
- ²⁰¹ M. Wakioka, K. Y. Baek, T. Ando, M. Kamigaito, M. Sawamoto. « Possibility of living radical polymerization of vinyl acetate catalyzed by iron(I) complex ». *Macromolecules*, **2002**, 35, p. 330-333.
- ²⁰² E. J. Ashford, V. Naldi, R. O'Dell, N. C. Billingham, S. P. Armes. « First example of the atom transfer radical polymerization of an acidic monomer: direct synthesis of methacrylic acid copolymers in aqueous media ». *Chemical Communication*, **1999**, p. 1285–1286.
- ²⁰³ R. A. Dwek. « Glycobiology: Toward Understanding the Function of Sugars ». *Chemical Reviews*, **1996**, 96, p. 683-720.
- ²⁰⁴ M. Okada. « Molecular design and syntheses of glycopolymers ». *Progress in Polymer Science*, **2001**, 26, p. 67-104.
- ²⁰⁵ A. Narumi, and T. Kakuchi. « Synthesis of Glycoconjugated Branched Macromolecular Architectures ». *Polymer Journal*, **2008**, 40, p. 383-397.
- ²⁰⁶ V. Ladmiral, E. Melia, and D. M. Haddleton. « Synthetic glycopolymers: an overview ». *European Polymer Journal*, **2004**, 40, p. 431-449.
- ²⁰⁷ A. J. Varma, J. F. Kennedy, and P. Galgali. « Synthetic polymers functionalized by carbohydrates: a review ». *Carbohydrate Polymers*, **2004**, 56, p. 429-445.
- ²⁰⁸ Y. Kaneko, and J.-I. Kadokawa. « Synthesis of nanostructured bio-related materials by hybridization of synthetic polymers with polysaccharides or saccharide residues ». *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, **2006**, 17, p. 1269-1284.
- ²⁰⁹ S. G. Spain, M. I. Gibson, and N. R. Cameron. « Recent advances in the synthesis of well-defined glycopolymers ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2007**, 45, p. 2059-2072.
- ²¹⁰ S.-K. Choi, M. Mammen, and G. M. Whitesides. « Generation and in Situ Evaluation of Libraries of Poly(acrylic acid) Presenting Sialosides as Side Chains as Polyvalent Inhibitors of Influenza-Mediated Hemagglutination ». *Journal of the American Chemical Society*, **1997**, 119, p. 4103–4111.

- ²¹¹ T. Yoshida, T. Akasaka, Y. Choi, K. Hattori, B. Yu, T. Mimura, Y. Kaneko, H. Nakashima, E. Aragaki, M. Premanathan, N. Yamamoto, and T. Uryu. « Synthesis of polymethacrylate derivatives having sulfated maltoheptaose side chains with anti-HIV activities ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **1999**, 37, p. 789-800.
- ²¹² M. G. García-Martín, C. Jiménez-Hidalgo, S. S. J. Al-Kass, I. Caraballo, and M. V. de Paz. « Synthesis and characterization of some new homo- and co-poly(vinylsaccharides). Some preliminary studies as drug delivery ». *Polymer*, **2000**, 41, p. 821-826.
- ²¹³ Y. H. Yun, D. J. Goetz, P. Yellen, and W. Chen. « Hyaluronan microspheres for sustained gene delivery and site-specific targeting ». *Biomaterials*, **2004**, 25, p. 147-157.
- ²¹⁴ S. J. Novick, and J. S. Dordick. « Preparation of Active and Stable Biocatalytic Hydrogels for Use in Selective Transformations ». *Chemistry of Materials*, **1998**, 10, p. 955-958.
- ²¹⁵ T. Miyata, T. Urugami, and K. Nakamae. « Biomolecule-sensitive hydrogels ». *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2002**, 54, p. 79-98.
- ²¹⁶ T. Taguchi, A. Kishida, N. Sakamoto, and M. Akashi. « Preparation of a novel functional hydrogel consisting of sulfated glucoside-bearing polymer: Activation of basic fibroblast growth factor ». *Journal of Biomedical Materials Research*, **1998**, 41, p. 386-391.
- ²¹⁷ X.-C. Liu, and J. S. Dordick. « Sugar acrylate-based polymers as chiral molecularly imprintable hydrogels ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **1999**, 37, p. 1665-1671.
- ²¹⁸ Ambrosi, M.; Cameron, N. R.; Davis, B. G.; Stolnik, S. *Org Biomol Chem* 2005, 3, 1476–1480.
- ²¹⁹ D. M. Haddleton, and K. Ohno. « Well-Defined Oligosaccharide-Terminated Polymers from Living Radical Polymerization ». *Biomacromolecules*, **2000**, 1, p. 152-156.
- ²²⁰ C. Houga, J.-F. Le Meins, R. Borsali, D. Taton, and Y. Gnanou. « Synthesis of ATRP-induced dextran-b-polystyrene diblock copolymers and preliminary investigation of their self-assembly in water ». *Chemical Communications*, **2007**, p. 3063-3065.
- ²²¹ A. Narumi, Y. Miura, I. Otsuka, S. Yamane, Y. Kitajyo, T. Satoh, A. Hirao, N. Kaneko, H. Kaga, and T. Kakuchi. « End-functionalization of polystyrene by malto-oligosaccharide generating aggregation-tunable polymeric reverse micelle ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2006**, 44, p. 4864-4879.
- ²²² J. Bernard, M. Save, B. Arathoon, and B. Charleux. « Preparation of a xanthate-terminated dextran by click chemistry: Application to the synthesis of polysaccharide-coated nanoparticles via surfactant-free ab initio emulsion polymerization of vinyl acetate ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2008**, 46, p. 2845-2857.
- ²²³ A. Carlmark, and E. Malmström. « Atom Transfer Radical Polymerization from Cellulose Fibers at Ambient Temperature ». *Journal of the American Chemical Society*, **2002**, 124, p. 900-901.
- ²²⁴ A. Carlmark, and E. Malmström. « ATRP Grafting from Cellulose Fibers to Create Block-Copolymer Grafts ». *Biomacromolecules*, **2003**, 4, p. 1740-1745.
- ²²⁵ J. Lindqvist, and E. Malmström. « Surface modification of natural substrates by atom transfer radical polymerization ». *Journal of Applied Polymer Science*, **2006**, 100, p. 4155-4162.
- ²²⁶ J. Lindqvist, D. Nyström, E. Östmark, P. Antoni, A. Carlmark, M. Johansson, A. Hult, and E. Malmström. « Intelligent Dual-Responsive Cellulose Surfaces via Surface-Initiated ATRP ». *Biomacromolecules*, **2008**, 9, p. 2139-2145.
- ²²⁷ S. B. Lee, R. R. Koepsel, S. W. Morley, K. Matyjaszewski, Y. Sun, and A. J. Russell. « Permanent, Nonleaching Antibacterial Surfaces. 1. Synthesis by Atom Transfer Radical Polymerization ». *Biomacromolecules*, **2004**, 5, p. 877-882.
- ²²⁸ K. El Tahlawy, and S. M. Hudson. « Synthesis of a well-defined chitosan graft poly(methoxy polyethyleneglycol methacrylate) by atom transfer radical polymerization ». *Journal of Applied Polymer Science*, **2003**, 89, p. 901-912.
- ²²⁹ D. Shen, and Y. Huang. « The synthesis of CDA-g-PMMA copolymers through atom transfer radical polymerization ». *Polymer*, **2004**, 45, p. 7091-7097.
- ²³⁰ P. Vlček, M. Janata, P. Látalová, J. Kříž, E. Čadová, and L. Toman. « Controlled grafting of cellulose diacetate ». *Polymer*, **2006**, 47, p. 2587-2595.
- ²³¹ D. Shen, H. Yu, and Y. Huang. « Densely grafting copolymers of ethyl cellulose through atom transfer radical polymerization ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2005**, 43, p. 4099-4108.
- ²³² Y. Li, R. Liu, W. Liu, H. Kang, M. Wu, and Y. Huang. « Synthesis, self-assembly, and thermosensitive properties of ethyl cellulose-g-P(PEGMA) amphiphilic copolymers ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2008**, 46, p. 6907-6915.

- ²³³ H. Kang, W. Liu, B. He, D. Shen, L. Ma, and Y. Huang. « Synthesis of amphiphilic ethyl cellulose grafting poly(acrylic acid) copolymers and their self-assembly morphologies in water ». *Polymer*, **2006**, 47, p. 7927-7934.
- ²³⁴ H. Kang, W. Liu, R. Liu, and Y. Huang. « A Novel, Amphiphilic Ethyl Cellulose Grafting Copolymer with Poly(2-Hydroxyethyl Methacrylate) Side Chains and Its Micellization ». *Macromolecular Chemistry and Physics*, **2008**, 209, p. 424-430.
- ²³⁵ E. Östmark, S. Harrison, K. L. Wooley, and E. Malmström. « Comb Polymers Prepared by ATRP from Hydroxypropyl Cellulose ». *Biomacromolecules*, **2007**, 8, p. 1138-1148.
- ²³⁶ L. Nurmi, S. Holappa, H. Mikkonen, and J. Seppälä. « Controlled grafting of acetylated starch by atom transfer radical polymerization of MMA ». *European Polymer Journal*, **2007**, 43, p. 1372-1382.
- ²³⁷ X. Sui, J. Yuan, M. Zhou, J. Zhang, H. Yang, W. Yuan, Y. Wei, and C. Pan. « Synthesis of Cellulose-graft-Poly(N,N-dimethylamino-2-ethyl methacrylate) Copolymers via Homogeneous ATRP and Their Aggregates in Aqueous Media ». *Biomacromolecules*, **2008**, ASAP Article.
- ²³⁸ L. Yan, and K. Ishihara. « Graft copolymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine to cellulose in homogeneous media using atom transfer radical polymerization for providing new hemocompatible coating materials ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2008**, 46, p. 3306-3313.
- ²³⁹ D. Bontempo, G. Masci, P. De Leonardis, L. Mannina, D. Capitani, and V. Crescenzi. « Versatile Grafting of Polysaccharides in Homogeneous Mild Conditions by Using Atom Transfer Radical Polymerization ». *Biomacromolecules*, **2006**, 7, p. 2154-2161.
- ²⁴⁰ W. H. Daly, T. S. Evenson, S. T. Iacono, R. W. Jones. « Recent developments in cellulose grafting chemistry utilizing Barton ester intermediates and nitroxide mediation ». *Macromolecular Symposia*, **2001**, 174, p. 155-164.
- ²⁴¹ A. Narumi, K. Kawasaki, H. Kaga, T. Satoh, N. Sugimoto, and T. Kakuchi. « Glycoconjugated polymer 6. Synthesis of poly[styrene- block -(styrene- graft -amylose)] via potato phosphorylase-catalyzed polymerization ». *Polymer bulletin*, **2003**, 29, p. 405-410.
- ²⁴² M. Hernández-Guerrero, T. P. Davis, C. Barner-Kowollik, M. H. Stenzel. « Polystyrene comb polymers built on cellulose or poly(styrene-co-2-hydroxyethylmethacrylate) backbones as substrates for the preparation of structured honeycomb films ». *European Polymer Journal*, **2005**, 41, p. 2264-2277.
- ²⁴³ P. Takolpuckdee, J. Westwood, D. M. Lewis, and S. Perrier. « Polymer Architectures via Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer (RAFT) Polymerization ». *Macromolecular Symposia*, **2004**, 216, p. 23-36.
- ²⁴⁴ D. Roy, J. T. Guthrie, and S. Perrier. « Graft Polymerization: Grafting Poly(styrene) from Cellulose via Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer (RAFT) Polymerization ». *Macromolecules*, **2005**, 38, p. 10363-10372.
- ²⁴⁵ D. Roy, J. S. Knapp, J. T. Guthrie, and S. Perrier. « Antibacterial Cellulose Fiber via RAFT Surface Graft Polymerization ». *Biomacromolecules*, **2008**, 9, p. 91-99.
- ²⁴⁶ M. Barsbay, O. Güven, M. H. Stenzel, T. P. Davis, C. Barner-Kowollik, and L. Barner. « Verification of Controlled Grafting of Styrene from Cellulose via Radiation-Induced RAFT Polymerization ». *Macromolecules*, **2007**, 40, p. 7140-7147.
- ²⁴⁷ M. Hernández-Guerrero, T. P. Davis, C. B.-Kowollik, M. H. Stenzel. « Polystyrene comb polymers built on cellulose or poly(styrene-co-2-hydroxyethylmethacrylate) backbones as substrates for the preparation of structured honeycomb films ». *European Polymer Journal*, **2005**, 41, p. 2264-2277.
- ²⁴⁸ K. Ohno, B. Wong, and D. M. Haddleton. « Synthesis of well-defined cyclodextrin-core star polymers ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2001**, 39, p. 2206-2214.
- ²⁴⁹ J. Li, H. Xiao, Y. S. Kim, and T. L. Lowe. « Synthesis of water-soluble cationic polymers with star-like structure based on cyclodextrin core via ATRP ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2005**, 43, p. 6345-6354.
- ²⁵⁰ T. Kakuchi, A. Narumi, T. Matsuda, Y. Miura, N. Sugimoto, T. Satoh, and H. Kaga. « Glycoconjugated Polymer. 5. Synthesis and Characterization of a Seven-Arm Star Polystyrene with a -Cyclodextrin Core Based on TEMPO-Mediated Living Radical Polymerization ». *Macromolecules*, **2003**, 36, p. 3914-3920.
- ²⁵¹ T. Kakuchi, A. Narumi, T. Matsuda, Y. Miura, S. Matsuya, N. Sugimoto, T. Satoh, and H. Kaga. « Glycoconjugated Polymer. 4. Synthesis and Aggregation Property of Well-Defined End-Functionalized Polystyrene with -Cyclodextrin ». *Macromolecules*, **2003**, 36, p. 3909-3913.
- ²⁵² Y. Miura, A. Narumi, S. Matsuya, T. Satoh, Q. Duan, H. Kaga, and T. Kakuchi. « Synthesis of well-defined AB20-type star polymers with cyclodextrin-core by combination of NMP and ATRP ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2005**, 43, p. 4271-4279.

²⁵³ R. C. Petter, J. S. Salek, C. T. Sikorski, G. Kumaravel, and F. T. Lin. « Cooperative binding by aggregated mono-6-(alkylamino)-beta.-cyclodextrins ». *Journal of the American Chemical Society*, **1990**, 112, p. 3860-3868.

²⁵⁴ M. H. Stenzel, and T. P. Davis. « Star polymer synthesis using trithiocarbonate functional beta-cyclodextrin cores (reversible addition-fragmentation chain-transfer polymerization) ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2002**, 40, p. 4498-4512.

²⁵⁵ A. Narumi, T. Satoh, H. Kaga, and T. Kakuchi. « Glycoconjugated Polymer. 3. Synthesis and Amphiphilic Property of Core-Glycoconjugated Star-Shaped Polystyrene ». *Macromolecules*, **2002**, 35, p. 699-705.

²⁵⁶ A. Narumi, H. Kaga, Y. Miura, I. Otsuka, T. Satoh, N. Kaneko, and T. Kakuchi. « Polystyrene Microgel Amphiphiles with Maltotetraose. Synthesis, Characterization, and Potential Applications » *Biomacromolecules*, **2006**, 7, p. 1496-1501.

Partie II
Synthèse de glycopolymères
dextrane-g-poly(méthacrylate de
méthyle)

PARTIE II :

SYNTHESE DE GLYCOPOLYMERES

DEXTRANE-G-POLY(METHACRYLATE DE METHYLE)

OBJECTIFS ET STRATEGIE DE SYNTHESE

L'objectif de ces travaux de recherche est la synthèse de glycopolymères greffés dextrane-g-poly(méthacrylate de méthyle), d'architecture contrôlée et potentiellement biocompatibles, destinés à être employés dans certaines applications biomédicales. Ces copolymères sont constitués d'un tronc dextrane (polysaccharide hydrophile) et de greffons poly(méthacrylate de méthyle) (polymère hydrophobe). Cette association de parties hydrophile et hydrophobe devrait alors leur conférer un caractère tensioactif potentiel. Afin que le glycopolymère greffé final puisse effectivement stabiliser une émulsion et donc être suffisamment flexible pour se localiser à l'interface, nous avons pris le parti d'obtenir des copolymères avec un nombre modeste de greffons. Dans le but de pouvoir relier ultérieurement leurs propriétés physico-chimiques à leurs paramètres structuraux, il apparaît également nécessaire de contrôler au mieux leur architecture et par conséquent leur synthèse. Le contrôle de cette synthèse permettra effectivement de maîtriser à la fois le nombre et la longueur des greffons. Ainsi, la proportion relative de dextrane et de PMMA dans le copolymère sera modulable et, selon celle-ci, ces copolymères seront solubles en milieu aqueux ou en milieu organique moins polaire.

Comme cela a été décrit dans la partie bibliographique, la synthèse de polysaccharides (tels que l'hydroxyéthylcellulose, l'amidon acétylé ou le pullulane) à greffons PMMA par ATRP en milieu homogène a déjà été relatée, en employant une stratégie « grafting from ». Cependant, le contrôle de l'ATRP lors de ces synthèses a été obtenu uniquement en solution dans le toluène avec de faibles taux de conversion ^[1, 2] ou dans un mélange DMF/eau ^[3]. Dans

¹ D. Shen, H. Yu, and Y. Huang. « Densely grafting copolymers of ethyl cellulose through atom transfer radical polymerization ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2005**, 43, p. 4099-4108.

Partie II – Synthèse de glycopolymères dextrane-g-poly(méthacrylate de méthyle)

le cas de la synthèse de glycopolymères dextrane-g-PMMA, l'utilisation de ces solvants conduirait à mener l'ATRP du MMA en milieu hétérogène et donc à des conditions inappropriées au contrôle de l'architecture. Ainsi, afin d'effectuer la croissance des greffons PMMA en solution homogène, nous avons choisi de réaliser l'ATRP du MMA dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), lequel est un bon solvant du dextrane et du PMMA.

Deux voies de synthèse ont été développées lors de ces travaux de recherche (représentées dans le Schéma II-1). La première voie de synthèse (Voie A) comporte 4 étapes. Dans une première étape, le dextrane est modifié afin de l'hydrophobiser et de le rendre soluble dans des solvants peu polaires. Ceci permet l'introduction des groupements amorceurs dans le tétrahydrofurane (THF) par des méthodes classiques (étape 2). Le dérivé ainsi obtenu est utilisé pour amorcer l'ATRP du MMA en milieu homogène dans le DMSO. Enfin, une dernière étape de déprotection des fonctions alcool dans des conditions douces est nécessaire afin de rendre à la chaîne dextrane son caractère hydrophile.

Dans le but d'alléger le protocole de synthèse nous avons développé une seconde méthodologie (Voie B). L'enjeu est alors de déterminer les conditions de synthèse qui permettent l'introduction des groupements amorceurs dans un bon solvant du dextrane tel que l'eau, le DMSO ou encore une solution de diméthylformamide/chlorure de lithium (DMF/LiCl). Lors de la seconde étape, les greffons PMMA sont alors générés à partir des sites amorceurs *via* l'ATRP du MMA en solution homogène dans le DMSO. Ainsi, un copolymère amphiphile est obtenu sans étapes de protection/déprotection des fonctions hydroxyle.

Les différentes étapes des deux voies de synthèse vont être successivement examinées dans cette seconde partie du manuscrit. Une attention particulière sera portée au contrôle de chacune des étapes, ainsi qu'à la structure des copolymères obtenus.

Enfin, dans un dernier chapitre, le potentiel tensioactif de ces glycopolymères sera évalué au travers d'expériences préliminaires sur une sélection de produits obtenus.

² L. Nurmi, S. Holappa, H. Mikkonen, and J. Seppälä. « Controlled grafting of acetylated starch by atom transfer radical polymerization of MMA ». *European Polymer Journal*, **2007**, 43, p. 1372-1382.

³ D. Bontempo, G. Masci, P. De Leonardis, L. Mannina, D. Capitani, and V. Crescenzi. « Versatile Grafting of Polysaccharides in Homogeneous Mild Conditions by Using Atom Transfer Radical Polymerization ». *Biomacromolecules*, **2006**, 7, p. 2154-2161.

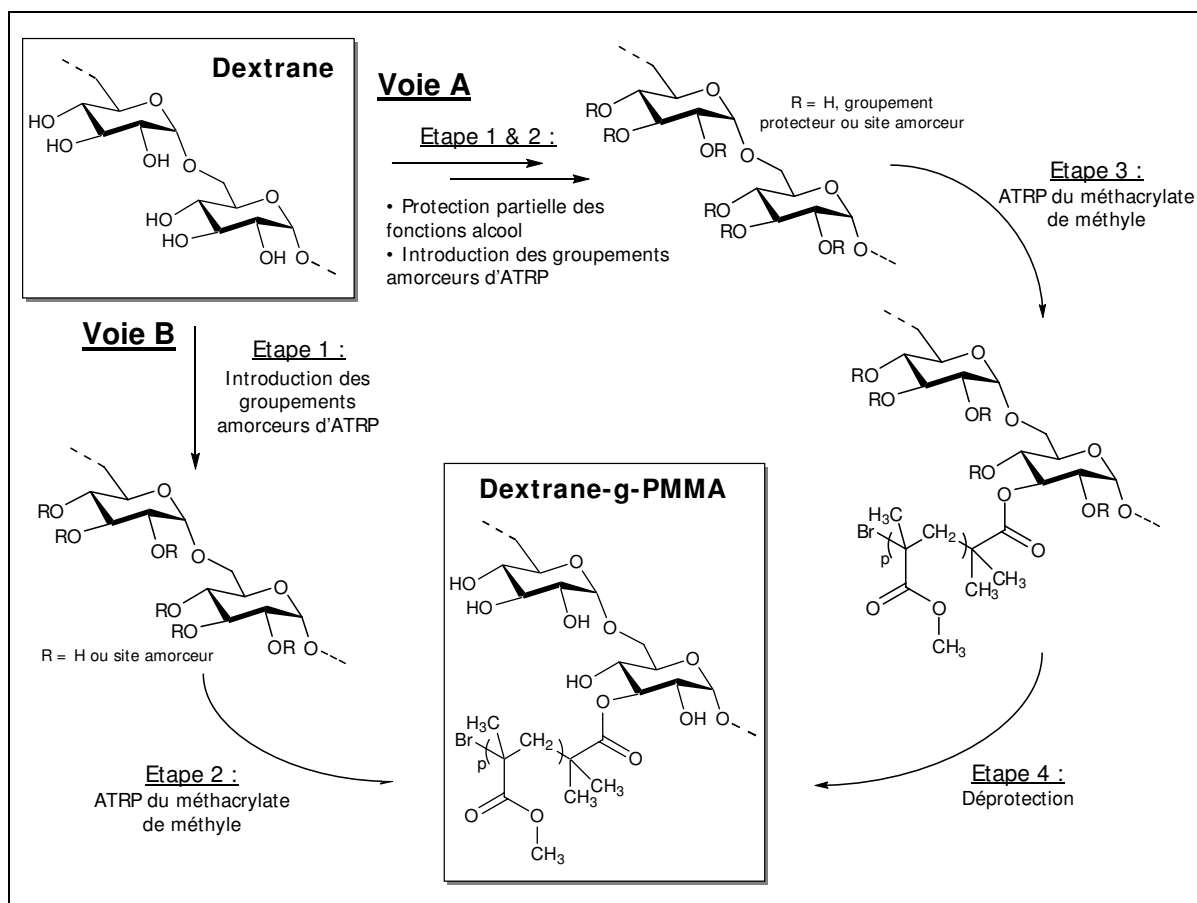


Schéma II-1: Stratégies de synthèse des copolymères dextrane-g-poly(méthacrylate de méthyle)

Chapitre I :

Modifications chimiques du dextrane : synthèse des macroamorceurs

**CHAPITRE I : MODIFICATIONS CHIMIQUES DU DEXTRANE : SYNTHÈSE DES
MACROAMORCEURS - 79 -**

I. SYNTHÈSE DE MACROAMORCEURS D'ATRP A BASE DE DEXTRANE VIA UNE « METHODE INDIRECTE » - 79 -	
I.A. CHOIX DE LA METHODE DE PROTECTION - 80 -	
I.A.1. Fonctions acétal - 80 -	
I.A.2. Fonctions éther - 81 -	
I.A.3. Fonctions ester - 82 -	
I.B. ESTERIFICATION DE POLYSACCHARIDES - 82 -	
I.B.1. Conditions hétérogènes - 82 -	
I.B.2. Conditions homogènes - 84 -	
a) Milieu aqueux - 84 -	
b) Solvants organiques - 85 -	
I.B.3. Activation d'acides carboxyliques <i>in situ</i> - 87 -	
a) Activation par l'acide chloro-sulfonique - 87 -	
b) Activation par un dialkylcarbodiimide - 88 -	
c) Activation par le N,N'-carbonyldiimidazole (CDI) - 91 -	
I.C. ACÉTYLATION PARTIELLE DU DEXTRANE - 93 -	
I.C.1. Conditions de synthèse - 93 -	
I.C.2. Etude du dextrane par RMN - 95 -	
I.C.3. Caractérisation qualitative de la modification chimique du dextrane - 97 -	
I.C.4. Effet de l'acétylation sur le déplacement chimique des protons et des carbones du dextrane - 98 -	
I.C.5. Détermination du taux de modification des DexAc - 101 -	
I.C.6. Influence de la quantité d'anhydride acétique utilisée sur le taux d'acétylation (τ_{Ac}) - 102 -	
I.C.7. Solubilité des DexAc - 102 -	
I.D. INTRODUCTION DES GROUPEMENTS AMORCEURS - 104 -	
I.D.1. Choix du groupement amorceur - 104 -	
I.D.2. Choix des conditions opératoires - 105 -	
I.D.3. Détermination du taux en groupements amorceurs (τ_{Br}) - 107 -	
a) Mise en évidence de l'introduction des groupements amorceurs par RMN ^1H et $^1H/^{13}C$ - HSQC - 107 -	
b) Détermination de τ_{Br} - 107 -	
I.D.4. Influence des conditions opératoires sur le taux en groupements amorceurs (τ_{Br}) - 114 -	
a) Quantité de bromure d'acyle (Br/BBr) utilisé - 114 -	

Partie II – Synthèse de glycopolymères dextrane-g-poly(méthacrylate de méthyle)

b) Quantité de NEt_3	- 115 -
I.D.5. Solubilité des macroamorceurs DexAcBr	- 116 -
II. SYNTHESE EN UNE ETAPE DE MACROAMORCEURS D’ATRP A BASE DE DEXTRANE: « METHODE DIRECTE »	- 117 -
II.A. CHOIX DES CONDITIONS DE SYNTHESE	- 117 -
II.A.1. Essais préliminaires.....	- 117 -
II.A.2. Utilisation d’un anhydride d’acide	- 119 -
II.B. MISE EN EVIDENCE DES GROUPEMENTS AMORCEURS SUR LE DEXTRANE	- 120 -
II.C. INFLUENCE DES CONDITIONS OPERATOIRES SUR LE TAUX DE MODIFICATION (τ_{Br})	- 122 -
II.D. SOLUBILITE DES MACROAMORCEURS DEXBr	- 124 -
III. ORDRE DE REACTIVITE DES DIFFERENTS OH DU DEXTRANE	- 124 -
IV. STABILITE CHIMIQUE DU DEXTRANE.....	- 128 -
IV.A. METHODES D’ANALYSES.....	- 128 -
IV.B. METHODES A « BLANCS ».....	- 128 -
IV.C. STABILITE APRES MODIFICATION CHIMIQUE DU DEXTRANE	- 129 -
IV.C.1. Stabilité du dextrane aux conditions expérimentales de déprotection	- 130 -
IV.C.2. Stabilité du dextrane lors de l’étape d’acétylation	- 131 -
IV.C.3. Stabilité du dextrane lors de l’introduction des groupements amorceurs	- 132 -
a) A partir d’un DexAc	- 132 -
b) A partir du dextrane natif	- 134 -
V. RESUME – CONCLUSION DU CHAPITRE	- 135 -

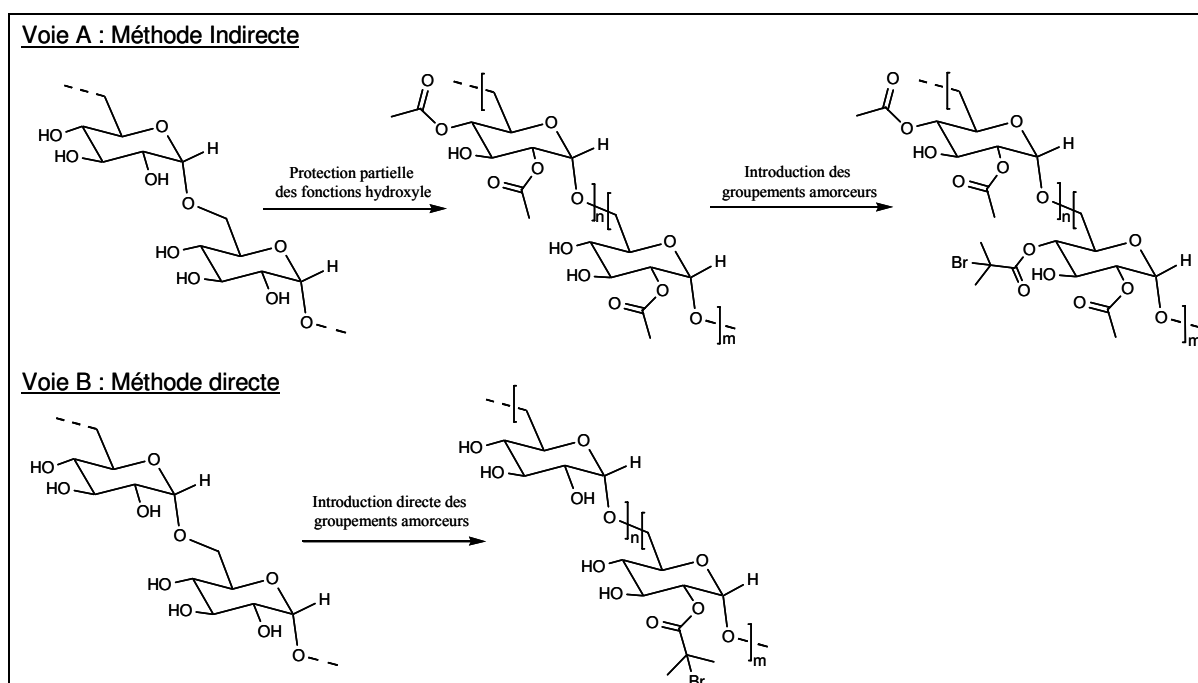


Schéma II-2 : Stratégies de synthèse (Voie A et B) utilisées pour synthétiser des macroamorceurs d'ATRP à base de dextrane.

CHAPITRE I : MODIFICATIONS CHIMIQUES DU DEXTRANE : SYNTHÈSE DES MACROAMORCEURS

Au cours de ce chapitre, nous nous intéresserons à la synthèse des macroamorceurs d'ATRP à base de dextrane, lesquels permettront ensuite la polymérisation du MMA.

Comme décrit précédemment dans la stratégie générale, deux voies de synthèse ont été développées afin d'obtenir des dérivés présentant un nombre réduit de groupements amorceurs (Schéma II-2). La première approche dite « méthode indirecte » comporte deux étapes (Étapes 1 & 2 de la Voie A). La première étape consiste à protéger partiellement les fonctions hydroxyle du dextrane afin de modifier sa solubilité. Ceci permet, dans une seconde étape, l'introduction des groupements amorceurs en milieu homogène dans des solvants aprotiques et « peu polaires » tels que le THF. La seconde voie, appelée « méthode directe » (Étape 1 de la Voie B), permet d'obtenir un macroamorceur dérivé du dextrane en une seule étape. L'enjeu est alors de trouver les conditions opératoires qui permet de réaliser cette modification directe sans réaction secondaire dans un bon solvant du dextrane tel que le DMSO. L'étude détaillée de chaque étape de ces deux stratégies fait l'objet de ce premier chapitre. Une étude bibliographique de la protection des fonctions hydroxyle des polysaccharides sera tout d'abord présentée, tout comme la caractérisation RMN détaillée du dextrane initial. Parallèlement à l'obtention des macroamorceurs d'ATRP, la stabilité de la chaîne dextrane lors de chacune des étapes a été vérifiée et sera également exposée en fin de chapitre.

I.SYNTHÈSE DE MACROAMORCEURS D'ATRP A BASE DE DEXTRANE VIA UNE « MÉTHODE INDIRECTE »

Cette première voie de synthèse de macroamorceurs s'effectue en deux étapes. Dans un premier temps, une protection partielle des fonctions hydroxyle du dextrane destinée à modifier sa solubilité et à le rendre soluble dans les solvants aprotique peu polaires où il est possible de réaliser la seconde étape: introduction des groupements amorceurs d'ATRP. Afin d'obtenir un dérivé présentant peu de groupements amorceurs, et au final un glycopolymère avec un nombre limité de greffons PMMA, une forte protection des fonctions hydroxyle est visée.

Au cours de ce paragraphe, il sera discuté du choix du groupement protecteur et des conditions de synthèse permettant de réaliser cette modification partielle des fonctions alcool tout en limitant la dégradation du dextrane. Les conditions réactionnelles permettant l'introduction des groupements amorceurs du type 2-bromoisobutanoate seront ensuite définies. Le choix de ce type de groupement amorceur sera justifié dans le paragraphe I.D.1 de ce chapitre. Par souci de clarté dans les schémas réactionnels, le dextrane ou autre polysaccharide pourront être représentés par une sphère grise.

I.A.CHOIX DE LA METHODE DE PROTECTION

La modification des fonctions alcool du dextrane doit satisfaire différentes contraintes imposées par la synthèse que nous avons choisie :

- ❖ Les groupements protecteurs doivent être hydrophobes afin de solubiliser le dextrane dans les solvants aprotiques peu polaires.
- ❖ La modification doit être effectuée dans des conditions suffisamment douces pour ne pas dégrader la chaîne de dextrane.
- ❖ La protection doit être réversible et permettre de restituer toutes les fonctions protégées dans des conditions douces, sans dommage pour le squelette polysaccharide. Cette déprotection est effectuée dans une dernière étape (étape 4 de la Voie A, Schéma II-1) après l'étape d'ATRP. C'est pourquoi ces conditions doivent également être compatibles avec les greffons de PMMA pour éviter toute lyse des différentes fonctions ester : d'une part celles assurant la jonction entre un greffon et la dorsale et d'autre part celles présentes sur les unités monomères du PMMA.
- ❖ Enfin, les groupements protecteurs doivent être stables dans les conditions employées pour l'introduction des groupements amorceurs (étape 2, Voie A) et lors de l'ATRP du MMA (étape 3, Voie A). Les groupements amorceurs sont introduits grâce à un bromure d'acide en présence d'une amine tertiaire comme la pyridine. L'ATRP est catalysée quant à elle par des sels métalliques tels que le bromure de cuivre en présence de ligands aminés. Une déprotection prématurée des fonctions hydroxyle entraînerait une modification de la solubilité du dérivé polysaccharide.

I.A.1. Fonctions acétal

Stables en milieu basique et labiles en milieu acide, les groupements acétal qui protègent simultanément deux fonctions alcool pourraient correspondre aux contraintes de

notre synthèse. Cependant dans le cas des polysaccharides, soit les acétals laissent libre une des trois fonctions hydroxyle de l'unité glucopyranose, soit ils conduisent à des réticulations inter- ou intramoléculaires entraînant une modification de la solubilité du composé.

I.A.2. Fonctions éther

Les éthers présentent l'avantage d'être stables à la fois en milieux basique et acide. Malheureusement, la plupart sont trop stables pour être facilement labiles, si bien qu'ils sont souvent utilisés comme modification permanente des polysaccharides ^[1, 2, 3]. Cependant, la protection des fonctions alcool par des éthers silylés est couramment employée car réversible. En effet, ceux-ci sont stables en milieu peu basique et en présence d'un réducteur ou d'un organométallique peu réactif. Facilement labiles en milieu acide, les éthers silylés peuvent être hydrolysés dans des conditions douces.

Des groupements protecteurs comme les triméthylsilyléthers (-OSiMe₃) ont ainsi été utilisés avec succès pour réaliser des architectures polysaccharidiques de types diblocs ^[4] ou greffés ^[5, 6, 7]. La polymérisation par ouverture de cycle du lactide ^[8] et de l' ϵ -caprolactone ^[9] à partir de macroamorceurs dextrane partiellement triméthylsilylés ont été réalisées au sein du LCPM et en collaboration avec le Laboratoire des Polymères et Matériaux Composites de l'Université de Mons-Hainaut en Belgique. Au cours de ces précédents travaux, l'utilisation d'éthers silylés comme groupements protecteurs avait été optimisée et nous avons tout naturellement choisi cette voie de synthèse pour initier notre projet. Malheureusement, des travaux préliminaires réalisés au LCPM ont démontré une élimination importante de ces éthers lors de l'introduction ultérieure des groupements amorceurs d'ATRP par estérification du dextrane partiellement silylé avec un bromure d'acide. Ce problème de déprotection prématurée des fonctions alcool entraîne une modification de la solubilité du dérivé polysaccharide. Aussi nous nous sommes orientés vers un autre type de groupement protecteur résistant lors des futures étapes du schéma de synthèse.

Une première possibilité consiste à utiliser un groupe protecteur éther silylé plus encombrant et donc plus stable tel que le -OSi^{*t*}Bu₃ qui est dix mille fois plus stable que le groupement-OSiMe₃ ^[10]. Ce groupe protecteur a été utilisé par l'équipe d'Haddleton pour protéger les fonctions hydroxyle primaire d'un oligosucres cyclique : la β -cyclodextrine ^[11]. La déprotection d'un tel groupement peut être effectuée en utilisant soit des sels de fluorure de tétrabutylammonium ^[12], une solution de BF₃ dans le diéthyléther ^[11], ou encore du fluorure de potassium avec un éther couronne ^[10].

L'utilisation du groupe protecteur $-\text{OSi}t\text{Bu}_3$ présente tout de même certains inconvénients :

- ❖ Sa réactivité est certes élevée avec les alcools primaires mais beaucoup moins avec les alcools secondaires. Par conséquent, il semble difficile d'obtenir des taux très élevés de protection du dextrane.
- ❖ Les conditions de déprotection sont plus contraignantes qu'avec le $-\text{OSiMe}_3$ et pourraient entraîner des réactions secondaires, notamment une dégradation de la chaîne dextrane.

Une seconde proposition consiste à protéger les fonctions alcool par le biais d'une fonction ester.

I.A.3. Fonctions ester

La protection des alcools par des fonctions ester est une méthode très employée dans le cadre des polysaccharides ^[13, 14, 15, 16]. Celle-ci peut être effectuée dans des conditions douces favorables à la stabilité du polysaccharide. La déprotection des OH peut également être réalisée dans des conditions douces basiques ou acides.

L'estérification de saccharides a déjà été utilisée lors de la synthèse de glycopolymères. Par exemple des dextranes porteurs de greffons PS ^[17], PMMA, PHEMA, polyacrylamide ou encore poly(acide acrylique) ^[16]; des celluloses greffées par du PMA ou PS ^[18] ou encore des oligosaccharide-b-PMMA ^[19] ont été publiés dans la littérature.

I.B. ESTERIFICATION DE POLYSACCHARIDES

I.B.1. Conditions hétérogènes

Les procédés industriels pour mener cette réaction sont exclusivement réalisés dans des conditions hétérogènes. Ceci s'explique notamment par le coût élevé des solvants et la viscosité élevée des solutions polysaccharides. Ainsi, la méthode la plus courante pour acétyler un polysaccharide est de le faire réagir avec un anhydride d'acide en milieu hétérogène.

L'acétate de cellulose est commercialement le polysaccharide estérifié le plus important. Celui-ci est préparé industriellement à l'aide d'un mélange d'acide et d'anhydride acétiques en présence d'acide sulfurique comme catalyseur (Schéma II-3) ^[20].

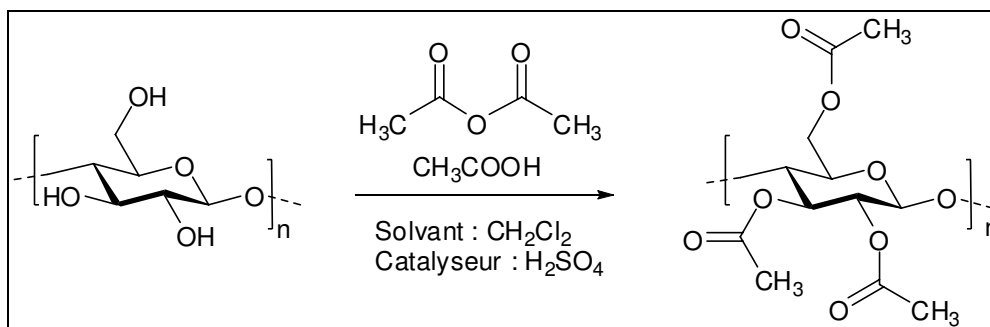


Schéma II-3 : Acétylation de la cellulose par un mélange d'anhydride acétique/acide acétique dans le dichlorométhane. ^[20]

Les réactions d'estérification avec des acides carboxyliques ou des anhydrides sont généralement accompagnées de dégradation des chaînes polysaccharides induite par le milieu acide. Ces réactions secondaires peuvent être utilisées pour ajuster le degré de polymérisation des produits. Néanmoins, afin de limiter cette dégradation, l'estérification en présence d'une base tertiaire comme la pyridine ou la triéthylamine (NEt_3) est recommandée. Ces bases jouent le rôle de capteur de proton mais également le rôle de catalyseur de réaction. La cellulose triacétylée peut ainsi être obtenue après un temps de réaction de 6 à 10 jours à 60°C ^[21]. L'addition de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) permet également de multiplier la réactivité de l'anhydride employé par un facteur de 10^4 . L'efficacité catalytique de la DMAP est probablement due à la stabilisation par effet mésomère de l'ion acylpyridinium formé *in situ* qui joue un rôle important dans le cycle catalytique (Schéma II-4). Le faible encombrement stérique et le caractère donneur d'électron de l'amine secondaire contribuent également à cet effet catalytique ^[22, 23].

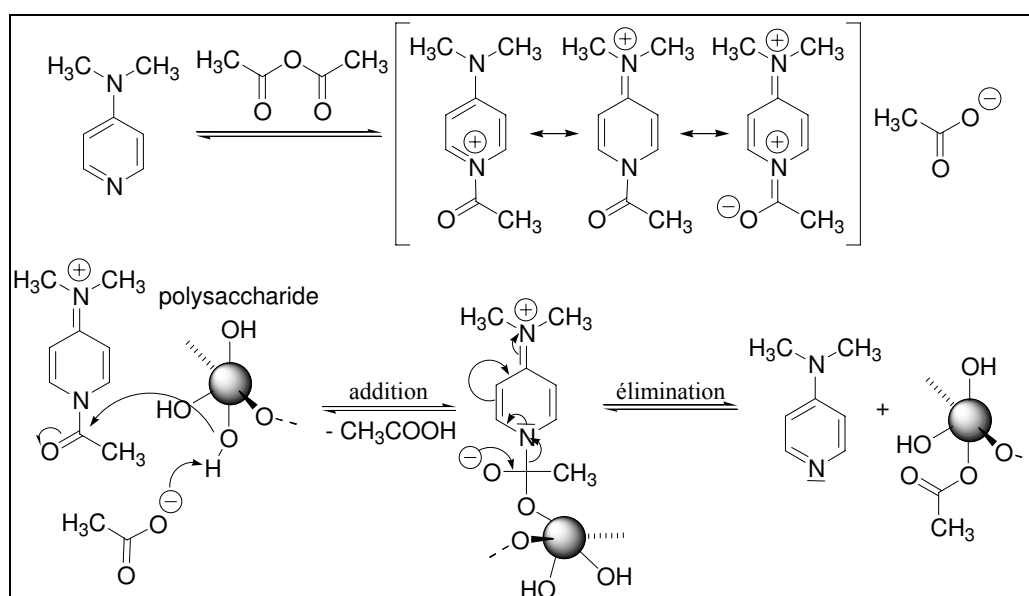


Schéma II-4 : Mécanisme des réactions d'estérification par l'anhydride acétique catalysées par la DMAP.

I.B.2. Conditions homogènes

Les réactions en milieu homogène sont indispensables pour introduire des groupements ester sensibles et complexes qui nécessitent l'emploi de conditions non-agressives. L'utilisation de conditions homogènes apporte également une meilleure efficacité de modification.

a) Milieu aqueux

L'eau peut dissoudre ou gonfler la plupart des polysaccharides. En dépit du fait que ce ne soit pas un solvant approprié pour les réactions d'estérification, l'eau a souvent été employée pour estérifier des polysaccharides tels que l'amidon ^[24, 25, 26], l'hémicellulose ^[27] ou la cellulose ^[28, 29]. A titre d'exemple, l'amidon 2-aminobenzoate a été obtenu après gonflement dans l'eau et par réaction avec de l'anhydride isatoïque en présence de soude (Schéma II-5) ^[24]. Cependant, en milieu aqueux, l'hydrolyse des réactifs (anhydride d'acide ou halogénure d'acyle) ou encore la compétition entre l'hydrolyse des esters formés et l'estérification (dans le cas de l'utilisation d'acide carboxylique) conduisent généralement à de faibles degrés de substitution (DS) ^{*}.

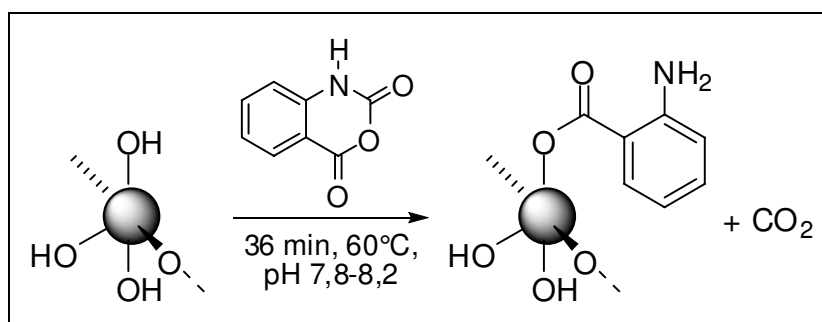


Schéma II-5: Synthèse de l'amidon 2-aminobenzoate en milieu aqueux.

Des sels inorganiques hydratés ont également été employés comme nouveaux solvants d'estérification de polysaccharides, notamment pour le cas de la cellulose. Ces composés fondus, de formule générale $\text{LiX} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($\text{X}^- = \text{I}^-, \text{NO}_3^-, \text{CH}_3\text{COO}^-, \text{ClO}_4^-$), dissolvent la cellulose de haute masse molaire ^[28, 29]. Ainsi, l'acétylation partielle (DS = 2,4) de la cellulose est par exemple obtenue dans $\text{NaSCN}/\text{KSCN}/\text{LiSCN} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ à 130°C grâce à l'utilisation de l'anhydride acétique ^[30]. Cependant, ces hautes températures pourraient

^{*} Degré de substitution (DS) = nombre de fonctions OH substituées par unité glucopyranose (au maximum égal à 3).

entraîner la dégradation de certains polysaccharides. De plus, la modification chimique dans ce type de solvant semble non-sélective. Ainsi l'ordre de réactivité reconnu des trois fonctions hydroxyle d'une unité glucopyranose n'est pas respecté ^[91].

b) Solvants organiques

L'utilisation du DMSO comme solvant est relativement intéressante puisque celui-ci permet de solubiliser de nombreux polysaccharides ^[30]. C'est un solvant peu toxique (LD₅₀[†] du rat par voie orale = 14 500 mg/kg) et généralement considéré inerte chimiquement. Cependant, pour certaines conditions opératoires, le DMSO peut agir comme un agent oxydant du nucléophile employé et former des composés sulfurés. Ces réactions sont illustrées dans le Schéma II-6 dans le cas de l'oxydation via le DMSO et de l'oxydation de Swern ^[31, 32].

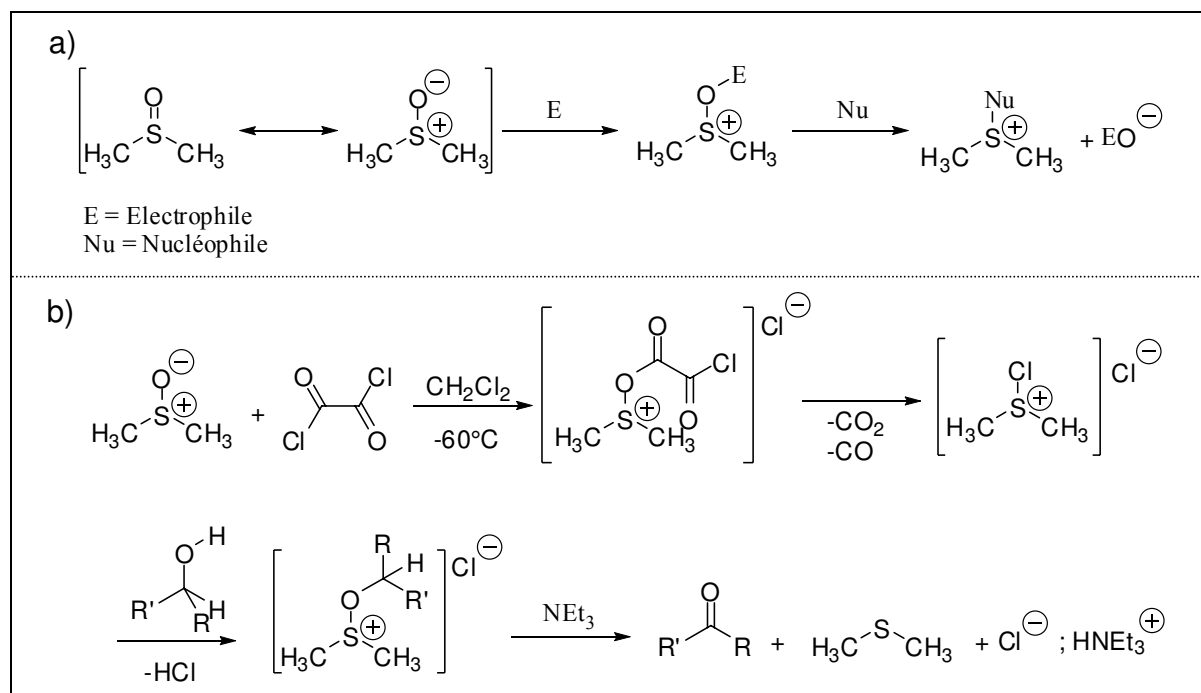


Schéma II-6: Mécanismes généraux d'une oxydation d'un nucléophile via le DMSO (a) et de l'oxydation de Swern (b).

[†] La dose létale 50 (LD50 en anglais pour Lethal Dose 50) ou CL50 (concentration létale 50) est un indicateur quantitatif de la toxicité d'une substance. C'est la masse de substance nécessaire pour tuer 50 % des animaux d'un lot. Elle s'exprime en milligrammes de matière active par kilogramme d'animal. Cette dose n'est valable que pour une espèce précise (le plus souvent le rat) et un mode d'introduction précis dans l'organisme (ingestion, inhalation, application cutanée).

L'estérification d'un polysaccharide dissout dans le DMSO par réaction avec un anhydride et activée par un catalyseur nucléophile est l'une des méthodes les plus simples à mettre en œuvre à l'échelle du laboratoire. Ainsi, l'amidon^[33, 34], le pullulane^[35] et le dextrane^[36] ont été estérifiés dans le DMSO par l'anhydride succinique en présence de DMAP.

Quelques cas particuliers d'estérification de polysaccharide ont été menés dans des solvants tels que le formamide^[15, 37], le mélange formamide/DMF^[16, 38, 39] la *N*-méthyl-2-pyrrolidone^[37, 40] et la pyridine^[41]. Plus récemment, des liquides ioniques (Figure II-1) ont été utilisés comme solvants, notamment lors de l'acétylation de la cellulose^[42, 43, 44] ou de l'hémicellulose^[45]. Ces solvants, considérés comme respectueux de l'environnement, ont des propriétés intéressantes telles qu'une haute stabilité thermique, une pression de vapeur négligeable et une polarité ajustable. Ainsi, après réaction à 100°C, il est possible d'atteindre des DS proches de 2,7^[45, 46, 47].

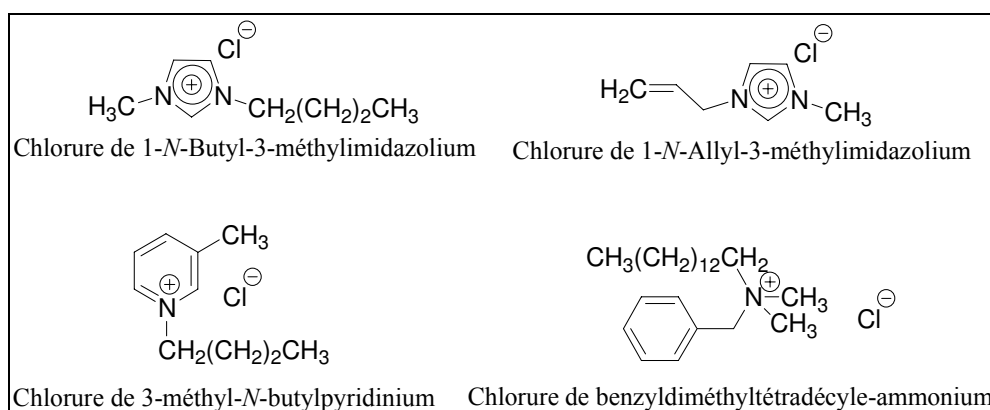


Figure II-1 : Structures de quelques liquides ioniques.

Des solvants multi-composants, composés d'un sel dissout dans un solvant aprotique dipolaire, peuvent être utilisés pour solubiliser les polysaccharides. Ainsi, une combinaison LiCl avec le DMF^[14, 48], la 1,3-diméthyl-2-imidazolidinone (DMI)^[49, 50] ou encore le DMAc^[51, 52, 53] a été testée. Le mélange DMSO/TBAF est souvent utilisé pour l'estérification de polysaccharides après activation *in situ*^[54, 55, 56] (cf. le paragraphe I.B.3). L'acétylation par des chlorures d'acides ou des anhydrides dans ce mélange est cependant limitée puisque la solution contient une quantité non négligeable d'eau provenant de l'utilisation du TBAF, 3 H₂O disponible commercialement. La cellulose y a pourtant été estérifiée avec un DS de 1,3^[57].

I.B.3. Activation d'acides carboxyliques *in situ*

L'activation *in situ* d'un acide carboxylique consiste à former un intermédiaire beaucoup plus réactif que l'acide lui-même. Précédemment, nous avons discuté de l'utilisation de la DMAP ou de la pyridine comme catalyseur de l'estérification par un anhydride d'acide (cf. paragraphe I.B.1). Nous présenterons ici les principaux exemples d'activation *in situ* des acides carboxyliques, notamment grâce à l'utilisation d'un tiers composé tel que l'acide chlorosulfonique, un dialkylcarbodiimide (comme le *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide) ou encore le *N,N'*-carbonyldiimidazole.

a) Activation par l'acide chloro-sulfonique

Le chlorure de *p*-toluènesulfonyl (TsCl) et le chlorure d'acide méthanesulfonique (MesCl), initialement employés pour estérifier la cellulose dans des conditions hétérogènes, ont été utilisés pour activer *in situ* et dans des conditions homogènes des acides carboxyliques [58]. Le mécanisme d'activation de l'acide carboxylique par le TsCl est représenté dans le Schéma II-7. Des études RMN ¹H ont permis d'expliquer la haute réactivité de ce système par la formation *in situ* d'un mélange de chlorure d'acyle et d'anhydrides dérivés de l'acide carboxylique employé [59, 60]. La cellulose [61, 62], l'amidon [60, 63, 64] et le pullulane [65] ont également été estérifiés grâce à cette technique. Par cette méthode, des molécules bioactives (l'acide α -naphtylacétique, le naproxène et l'acide nicotinique) ont pu être reliées au dextrane (Schéma II-8) [66].

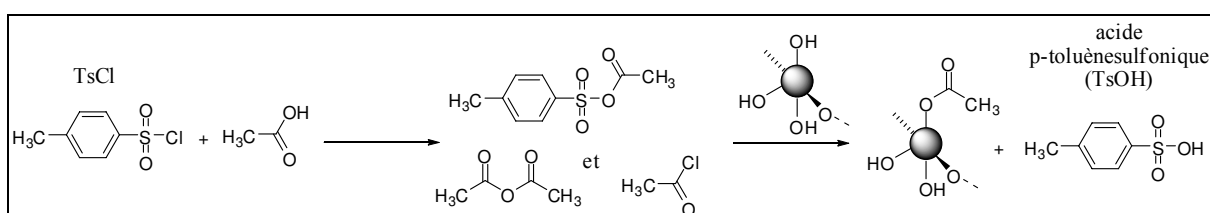


Schéma II-7 : Réaction d'estérification par activation *in situ* de l'acide acétique avec le TsCl.

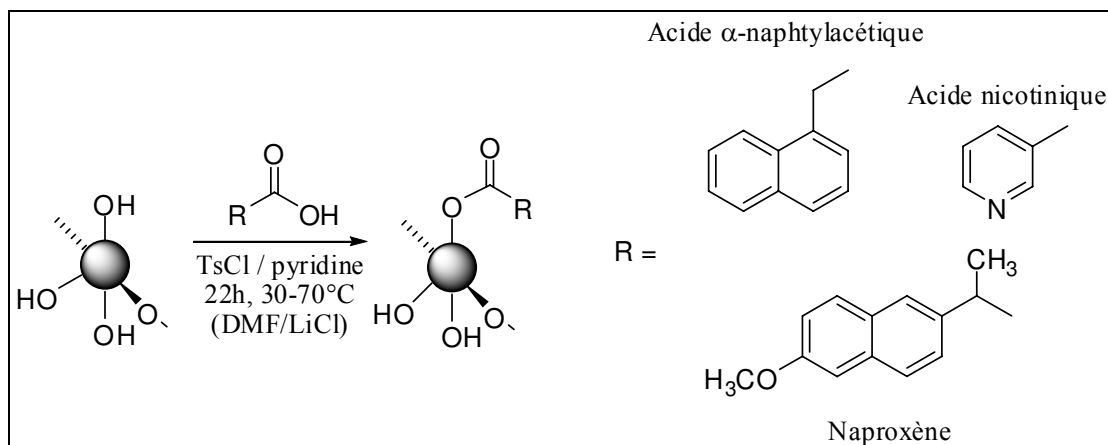


Schéma II-8 : Structures des dérivés du dextrane obtenus par réaction avec l'acide α -naphtylacétique, l'acide nicotinique et le naproxène.

L'activation *in situ* d'un acide carboxylique est une approche facile à appliquer pour modifier les polysaccharides avec de longues chaînes aliphatiques. Si le DMF ou le DMAc sont utilisés comme solvant, l'emploi d'une base n'est pas nécessaire ^[67]. Cependant la réaction est généralement accompagnée d'une dégradation de chaîne prononcée. De plus, une attention particulière doit être appliquée à l'élimination des sous-produits soufrés (ex. $TsOH$).

b) Activation par un dialkylcarbodiimide

Les carbodiimides sont les réactifs les plus utilisés pour estérifier des polysaccharides par réaction avec un acide carboxylique ^[68]. Le plus utilisé est le N,N -dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (Schéma II-9) ^[69]. Néanmoins, le DCC peut réagir directement sur le dextrane (Schéma II-10) pour conduire à la formation d'un éther iso-urée.

Cependant des précautions sont à prendre lors de l'emploi de carbodiimides puisque ceux-ci sont hautement toxiques, tout particulièrement au contact de la peau. En effet, le LD_{50} (rat, application cutanée) du DCC est de 71mg/kg. Ce critère doit être pris en compte dans le cas où cette molécule rentre dans la préparation de matériaux destinés à une application biomédicale. De plus, la N,N' -dialkylurée formée au cours de la réaction est difficile à éliminer par filtration, sauf si le DMF ou le DMSO sont utilisés comme solvant.

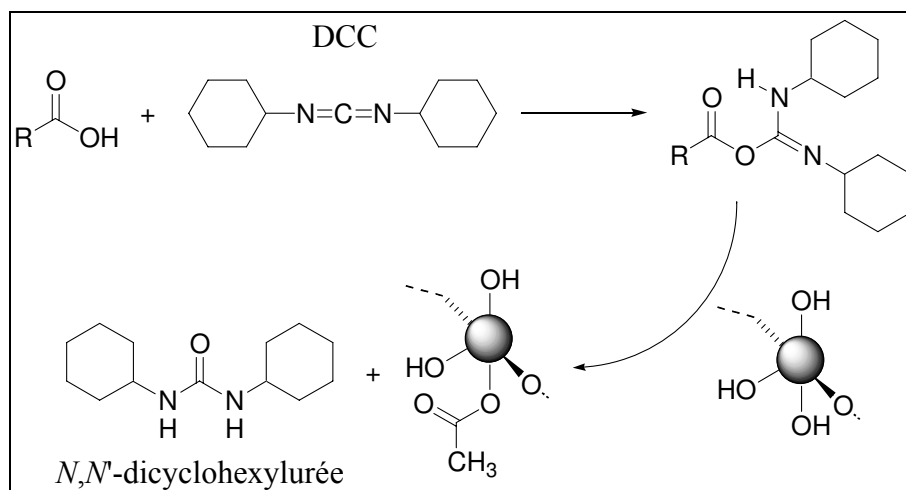


Schéma II-9 : Estérification de polysaccharides avec un acide carboxylique activé *in situ* par le DCC.

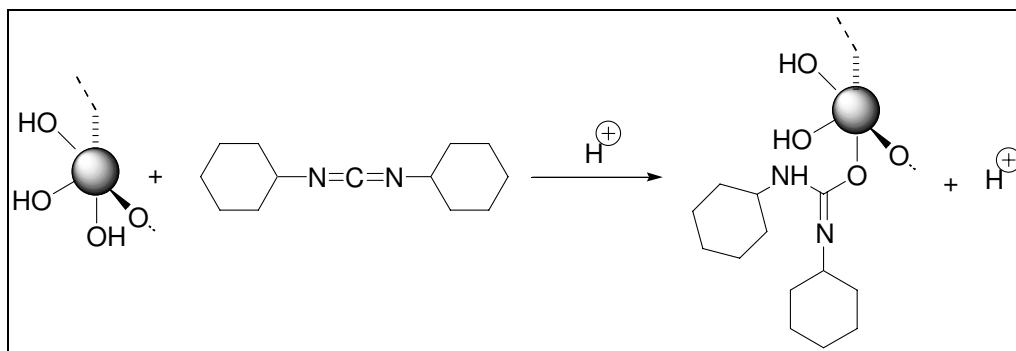


Schéma II-10 : Formation d'éther iso-urée au cours de l'estérification du dextrane avec le DCC comme agent d'activation.

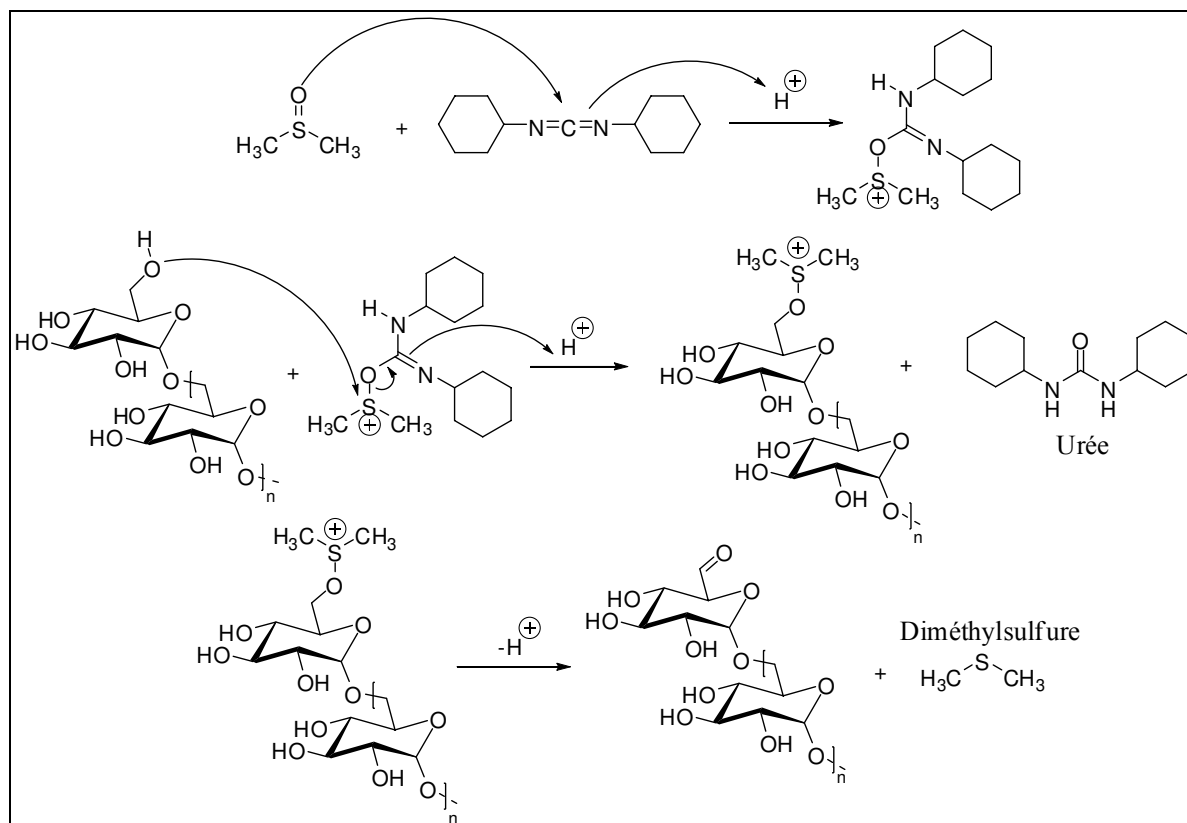


Schéma II-11 : Réaction de Moffatt sur l'extrémité non-réduite du dextrane.

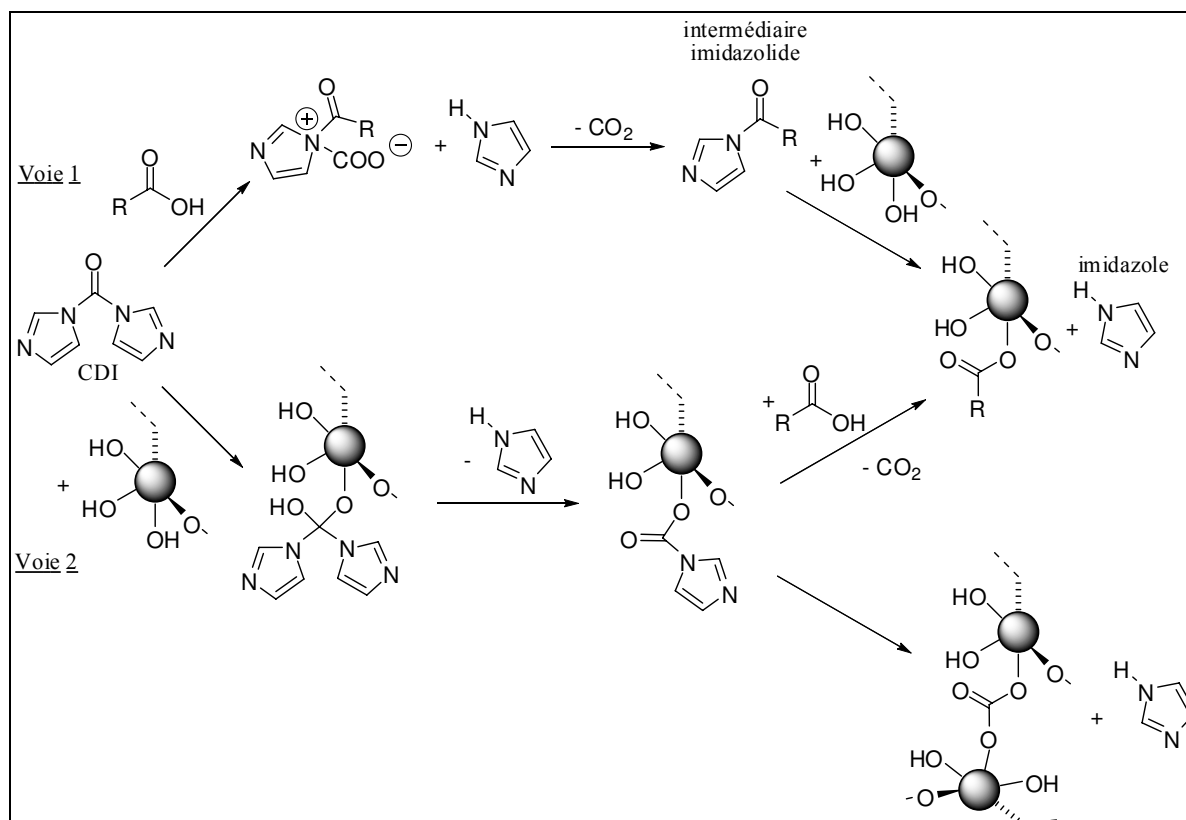


Schéma II-12 : Estérification d'un polysaccharide par un acide carboxylique activé par le CDI.

Dans le cas de l'estérification du dextrane dans le DMSO en présence de carbodiimides, l'oxydation de la fonction hydroxyle primaire située sur l'extrémité non réduite du dextrane peut avoir lieu selon la réaction de Moffatt (Schéma II-11) ^[70]. Notons que le DMSO se décompose en sulfure de diméthyle lors de cette réaction, ce qui peut provoquer l'apparition d'une odeur acre.

Malgré ces inconvénients, les carbodiimides sont encore largement utilisés dans les réactions d'estérification du dextrane. Ainsi, un polysaccharide bioactif, le dextrane métronidazole monosuccinate (Figure II-2-a), a été obtenu *via* l'utilisation du DCC dans le DMSO. L'acide biliaire a également été lié de cette façon au dextrane dans le but d'obtenir un polymère amphiphile (Figure II-2-b). D'autres polysaccharides tels que le pullulane ^[71, 72, 73], l'amidon ^[74] ou la cellulose ^[75, 76] ont également été estérifiés en utilisant cette technique

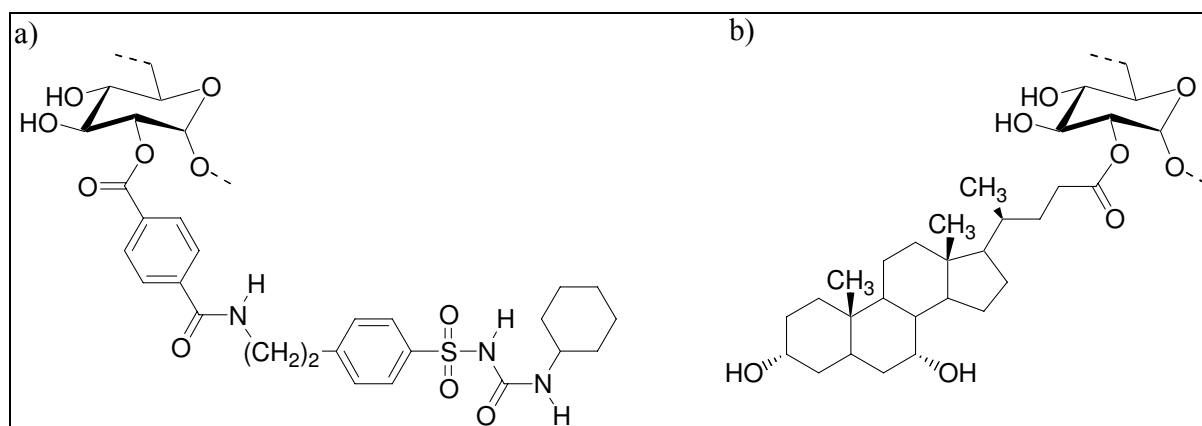


Figure II-2 : Structures du a) dextrane métronidazole monosuccinate et du b) dextrane estérifié par l'acide biliaire.

c) Activation par le N,N'-carbonyldiimidazole (CDI)

L'estérification par activation de l'acide carboxylique avec le CDI est une technique reconnue ^[77]. Elle est particulièrement appréciée pour la fonctionnalisation de biopolymères, puisque les seuls sous-produits de la réaction sont du CO₂ et de l'imidazole, lesquels ne sont pas toxiques. L'imidazole est soluble dans une large gamme de solvants tels que l'eau, les alcools, les éthers et le chloroforme. De plus, le pH varie faiblement au cours de la modification, ce qui permet de ne pas dégrader la chaîne polysaccharide. Contrairement au DCC, l'utilisation du CDI évite la plupart des réactions secondaires. Il permet l'utilisation du DMSO puisqu'aucune oxydation ou décomposition de ce solvant n'est observée.

La modification peut généralement s'effectuer par deux voies réactionnelles (Schéma II-12) ^[78]. Au cours de la première voie (Voie 1), l'acide réagit avec le CDI pour donner un

composé intermédiaire imidazolide qui permet d'estérifier les fonctions alcool du polysaccharide. En revanche, la seconde voie (Voie 2), qui consiste tout d'abord à activer les fonctions alcool du polysaccharide par le CDI, aboutit certes à la même modification du polysaccharide mais peut également conduire *in fine* à des réticulations indésirables, via la formation de ponts carbonate intra- ou intermoléculaires entre deux unités glucopyranose. Ces réactions de réticulation, pouvant conduire à un produit insoluble, peuvent être évitées par l'activation préalable de l'acide carboxylique en intermédiaire imidazolide (Voie 1).

Afin d'assurer la complète réaction du CDI avec l'acide, la réaction est généralement effectuée avec un rapport équimolaire acide/CDI. L'intermédiaire imidazolide formé est ensuite ajouté à la solution de polysaccharide pour donner l'ester correspondant. Cette réaction peut s'effectuer sans ajout de catalyseur ou avec une quantité catalytique de 4-pyrrolidinopyridine, de DMAP ou d'un alcoolate (comme par exemple le méthanolate de potassium). Néanmoins, l'efficacité de la synthèse est influencée par le solvant employé ^[16].

L'activation des acides carboxyliques par le CDI a également permis de greffer des aminoacides sur le dextrane ou l'acide cromoglycique, lequel est un composé anti-asthmatique (Schéma II-13) ^[79].

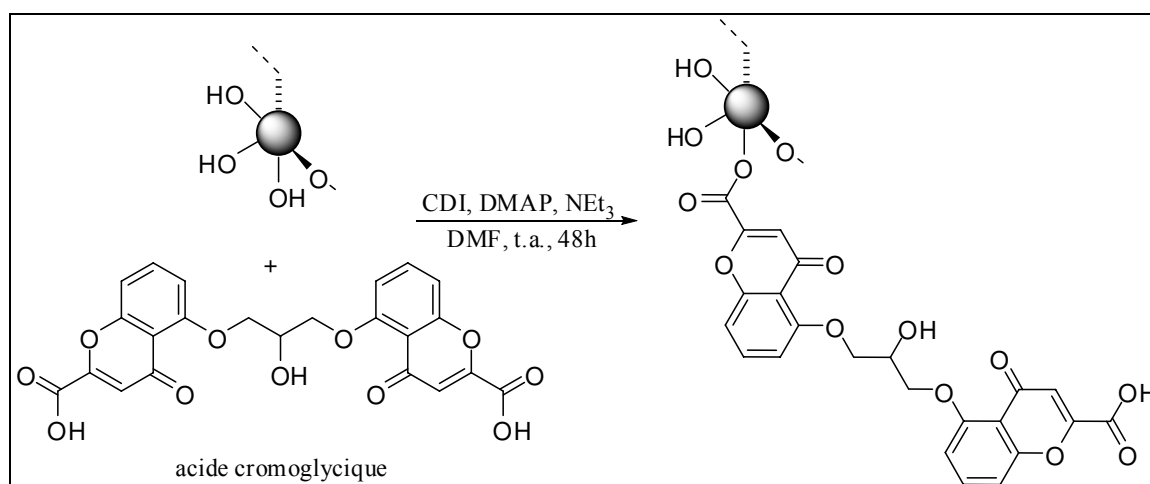


Schéma II-13 : Estérification du dextrane par l'acide cromoglycique utilisant l'activation *in situ* par le CDI.

I.C.ACÉTYLATION PARTIELLE DU DEXTRANE

L'acétylation partielle du dextrane T₄₀ consiste à fixer des groupements acétate hydrophobes sur les fonctions hydroxyle du polysaccharide. Pour rappel, cette étape permet de rendre le dextrane soluble dans le THF afin d'y effectuer ultérieurement l'introduction des groupements amorceurs.

I.C.1. Conditions de synthèse

Dans notre étude, nous avons sélectionné le DMSO comme solvant d'estérification en milieu homogène. En effet, même à des DS relativement élevés, Sánchez-Chaves et Arranz ont pu réaliser l'étude de dextrans acétylés par RMN dans le DMSO-*d*₆^[91], ce qui atteste de leur solubilité dans ce solvant. De plus, comme mentionné dans le paragraphe I.B.3.c, l'estérification du dextrane dans le DMSO a été relatée après activation d'un acide par le CDI^[16, 80]. Parmi les différents agents acétylants possibles, les anhydrides d'acide ont été utilisés de nombreuses fois pour estérifier divers polysaccharides^[34, 81, 82]. Dans le cas particulier du dextrane, Gagnaire et Vignon avaient employé l'anhydride acétique^[83].

Dans notre cas, nous avons choisi de réaliser l'estérification du dextrane dans le DMSO à 50°C pendant 24h, par réaction de l'anhydride acétique activé par une quantité catalytique de DMAP (Schéma II-14). Rappelons que l'utilisation d'un anhydride d'acide activé par une amine tertiaire permet d'éviter les réactions secondaires observées lors de l'emploi d'un halogénure d'acide dans le DMSO (cf. paragraphe I.B.2.b) ou lors de l'activation d'un acide carboxylique par le DCC ou le CDI (cf. paragraphe I.B.3). L'ajout nécessaire de DMAP a été révélé après des essais préliminaires d'acétylation. En effet, l'acétylation du dextrane par l'anhydride acétique a été effectuée en présence de pyridine, avec et sans DMAP. Les taux d'acétylation obtenus étaient de 6,9% sans DMAP et de 70,1% en utilisant une quantité catalytique de DMAP.

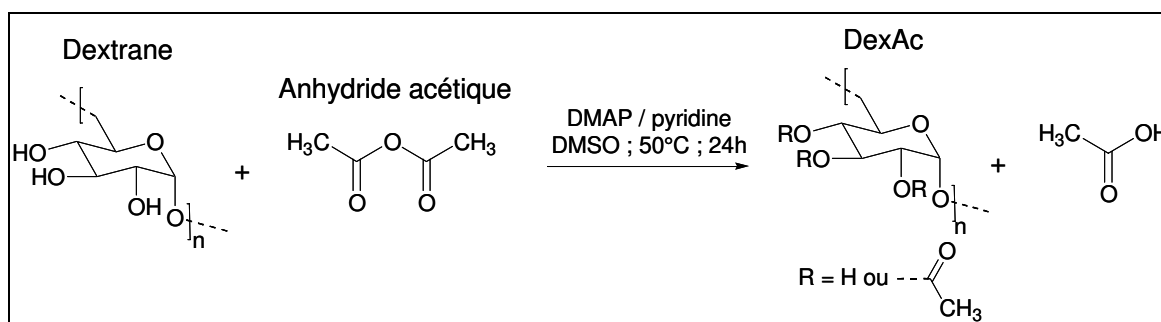


Schéma II-14 : Introduction de groupements acétate sur le dextrane.

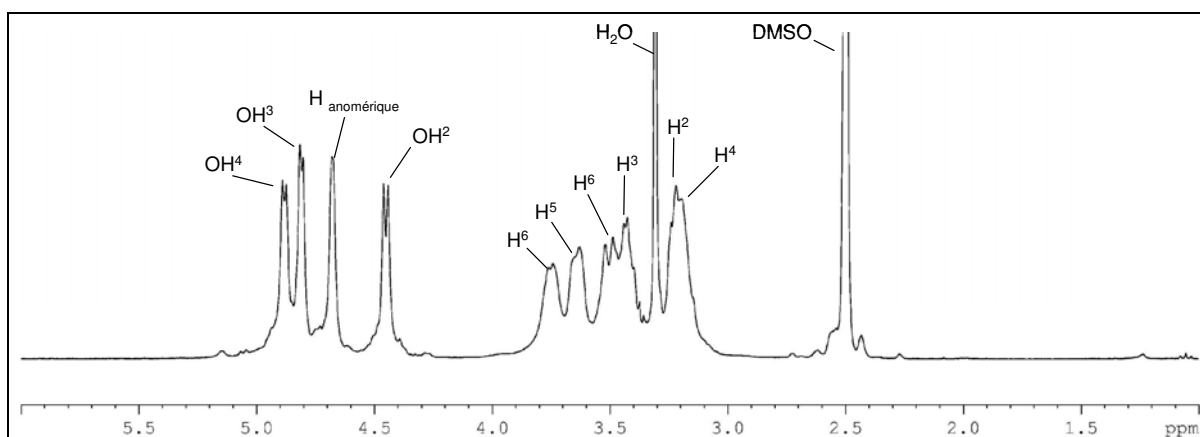


Figure II-4 : Spectre RMN ^1H du dextrane T₄₀ (DMSO- d_6).

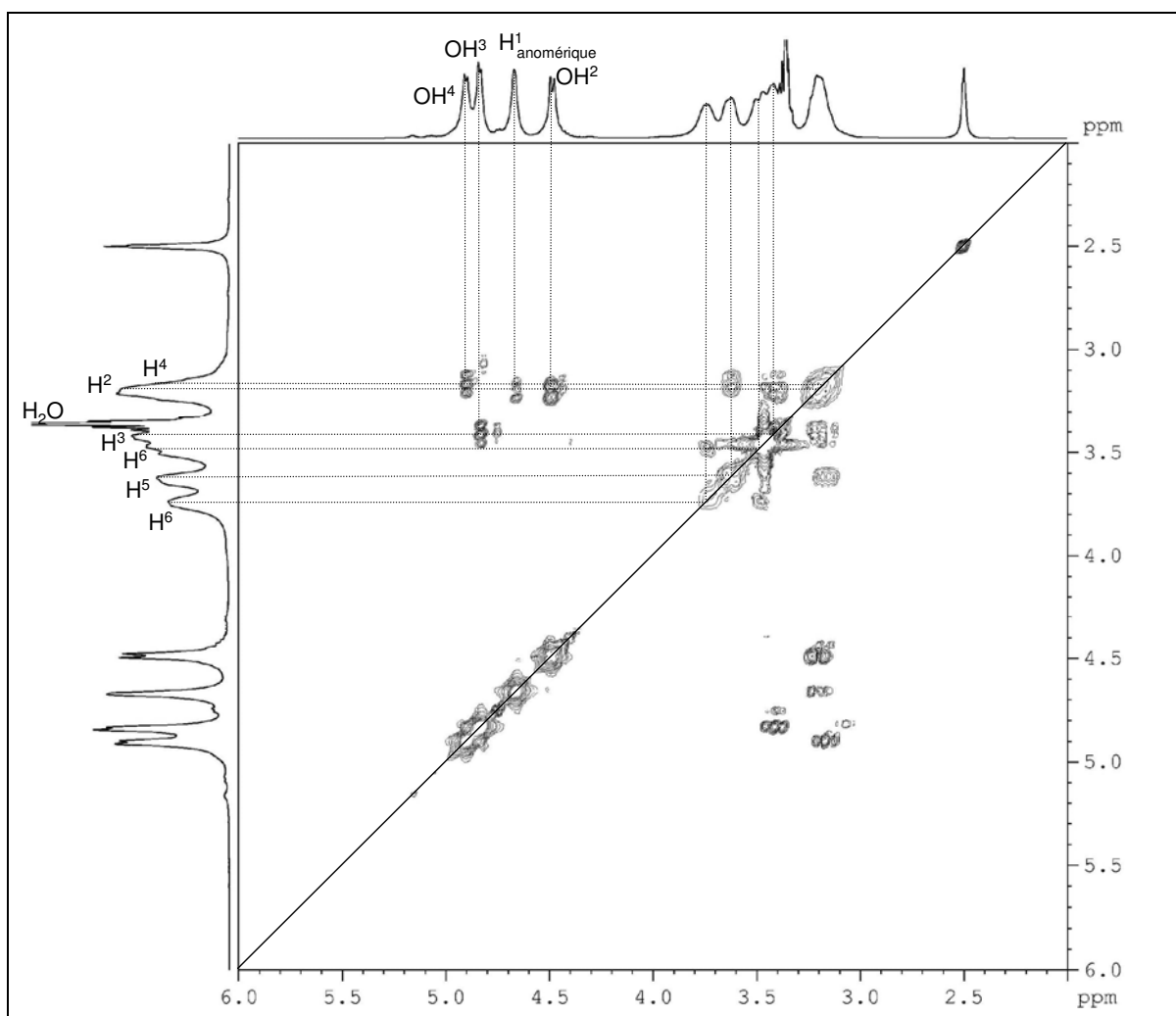


Figure II-5 : Spectre RMN $^1\text{H}/^1\text{H}$ -COSY 45° du dextrane T₄₀ (DMSO- d_6).

Les dextrans partiellement acétylés que nous avons obtenus seront nommés par la suite DexAc ou plus particulièrement DexAct τ_{Ac} avec τ_{Ac} le taux d'acétylation (τ_{Ac} = nombre moyen de groupements acétate pour 100 fonctions alcool du dextrane initial). Pour mémoire, dans ces conditions $DS = 3 \times \tau_{Ac} / 100$ (voir paragraphe I.B.2.a pour la définition de DS). Avant de caractériser les DexAct τ_{Ac} par RMN ^1H dans le DMSO- d_6 afin d'évaluer leur taux d'acétylation, la caractérisation RMN détaillée du dextrane est présentée.

I.C.2. Etude du dextrane par RMN

La spectroscopie RMN est l'une des techniques les plus employées pour obtenir des informations sur la structure des polysaccharides et de leurs dérivés. Quelques articles concernent spécifiquement le dextrane [84, 85, 86, 87, 88]. Malgré une précision relative (5% d'erreur sur l'intégration d'un pic), son utilisation rapide et aisée en ont fait une technique de choix pour notre étude.

La structure de l'unité répétitive du dextrane est rappelée dans la Figure II-3. Dans le cas du spectre RMN ^1H analysé dans le DMSO- d_6 [84] (Figure II-4), le pic correspondant au proton anomérique ($H_{anomérique}$) est situé vers 4,7 ppm. Les fonctions hydroxyle (OH^2 , OH^3 et OH^4 situées respectivement sur les carbones 2, 3 et 4) résonnent sous la forme de doublets localisés à 4,45 ppm, 4,82 ppm et 4,88 ppm. Un large massif entre 3,0 ppm et 3,9 ppm est attribué aux six protons glucosidiques (H^2 à H^5 ainsi que les deux protons H^6).

Cependant, la position exacte de chaque proton glucosidique (H^2 à H^6) n'était pas connue jusqu'à récemment [89, 90]. Afin d'étudier ultérieurement en détails les spectres RMN ^1H des dextrans modifiés, l'attribution exacte d'un spectre RMN 2D du dextrane, plus précisément un spectre $^1H/^1H$ -COSY 45° (two-dimensional COrelated SpectroscopY) (Figure II-5), a été effectuée. Ce type d'analyse fait apparaître des taches de corrélation qui traduisent les couplages entre des hydrogènes voisins. A partir de l'attribution globale du spectre RMN ^1H (Figure II-4) et du déplacement chimique connu du $H_{anomérique}$, il est alors possible d'attribuer, de proche en proche, les différents pics du spectre RMN ^1H

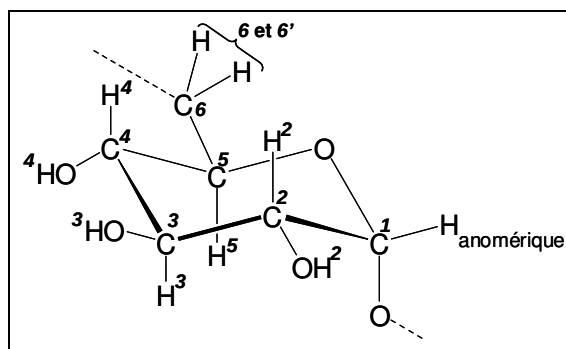


Figure II-3: Unité répétitive glucopyranose du dextrane.

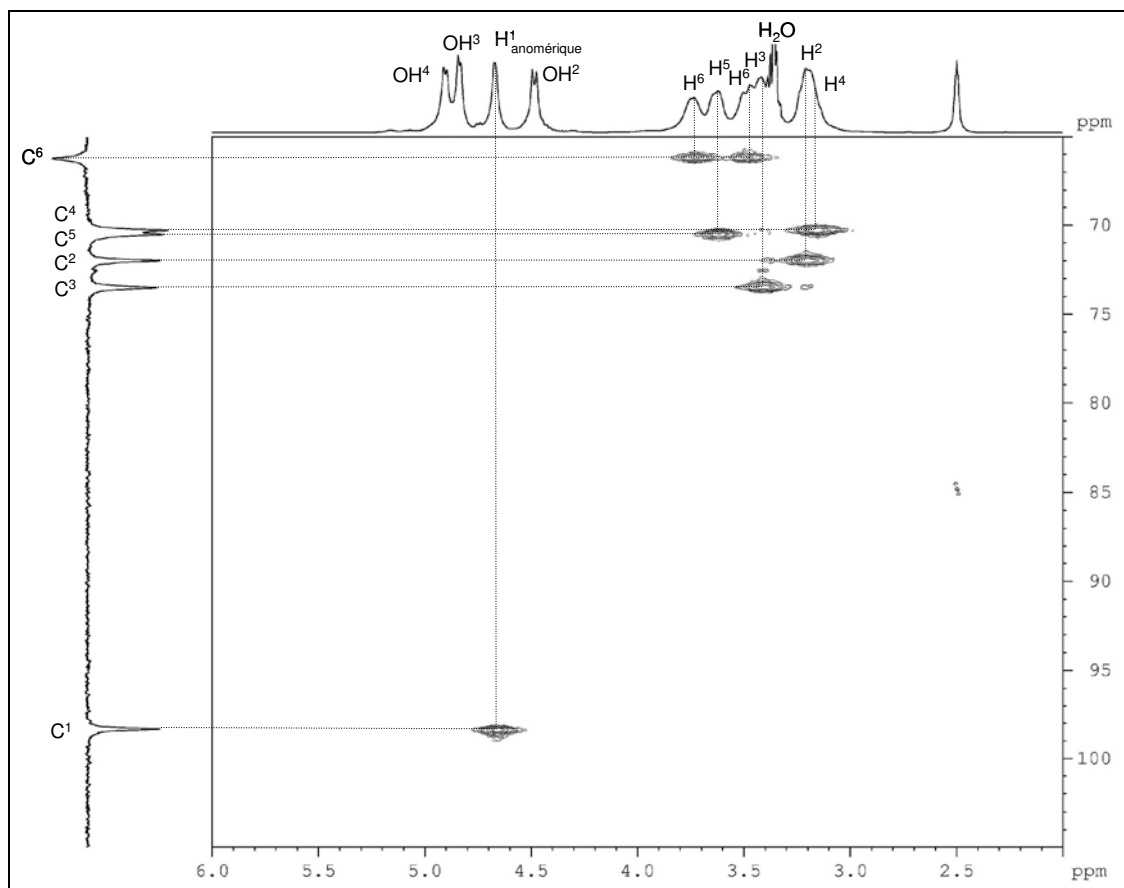


Figure II-6 : RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC du dextrane natif T₄₀ (DMSO- d_6).

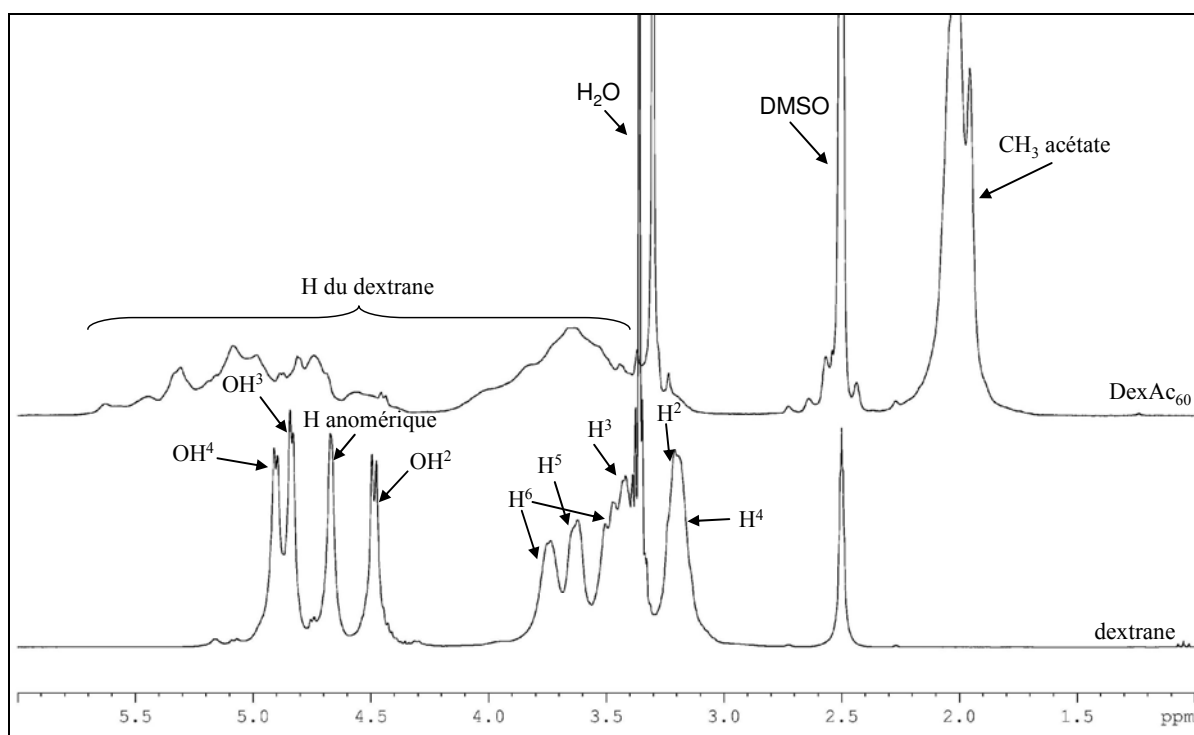


Figure II-7 : Spectres RMN ^1H du dextrane T₄₀ (en bas) et du DexAc₆₀ (en haut) dans le DMSO- d_6 .

Une autre analyse RMN 2D, cette fois-ci du type $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence), a également permis de mettre en évidence les corrélations entre un atome d'hydrogène et le carbone qui le porte. A partir du spectre RMN ^1H détaillé, les différents pics du spectre RMN ^{13}C du dextrane ont été attribués (Figure II-6). Les résultats, résumés dans le Tableau II-1, sont en accord avec la littérature ^[91, 92].

Tableau II-1: Déplacements chimiques (ppm) du dextrane T₄₀ dans le DMSO-*d*₆.

	Position 1	2	3	4	5	6	6'
^1H	4,60 - 4,70	3,10 - 3,29	3,38 - 3,45	3,10 - 3,29	3,63 - 3,65	3,68 - 3,80	3,45 - 3,55
^{13}C	98,3	72,0	73,5	70,3	70,5	66,2	66,2

I.C.3. Caractérisation qualitative de la modification chimique du dextrane

L'acétylation partielle du dextrane a été vérifiée par RMN ^1H et par spectroscopie InfraRouge par Transformée de Fourier en mode Réflection Totale Atténuée (IRTF-ATR).

La comparaison des spectres RMN ^1H des dextrans partiellement acétylés (DexAc) à celui du dextrane T₄₀ (Figure II-7) nous a permis d'observer l'apparition d'un pic situé à 2,0 ppm, caractéristique des protons méthyle des fonctions acétate ^[91]. Ce pic apparaît sous la forme d'un singulet pour des taux de modification inférieurs à 55% environ, et sous la forme d'un doublet pour des taux supérieurs. De plus, nous avons observé une modification du massif correspondant aux protons glucosidiques qui sera plus amplement détaillée dans le paragraphe I.C.4 de ce chapitre.

La spectroscopie IRTF-ATR a également permis de mettre en évidence l'acétylation effective du dextrane (Figure II-8). Comme décrit dans la littérature ^[82, 95], de nouvelles bandes caractéristiques des groupements acétate ont été observées.

- A 1736 cm^{-1} se situent les bandes de vibration correspondant à la liaison C=O des fonctions ester.
- A 1371 cm^{-1} la bande de vibration de la liaison C-O des fonctions ester peut être observée.
- A 1248 cm^{-1} apparaît la bande de déformation des groupements CH₃ des fonctions acétate.

D'autre part, la bande correspondant aux fonctions alcool résiduelles sur le dextrane modifié, située à 3000-3750 cm^{-1} , disparaît progressivement lorsque le taux de modification augmente (Figure II-8).

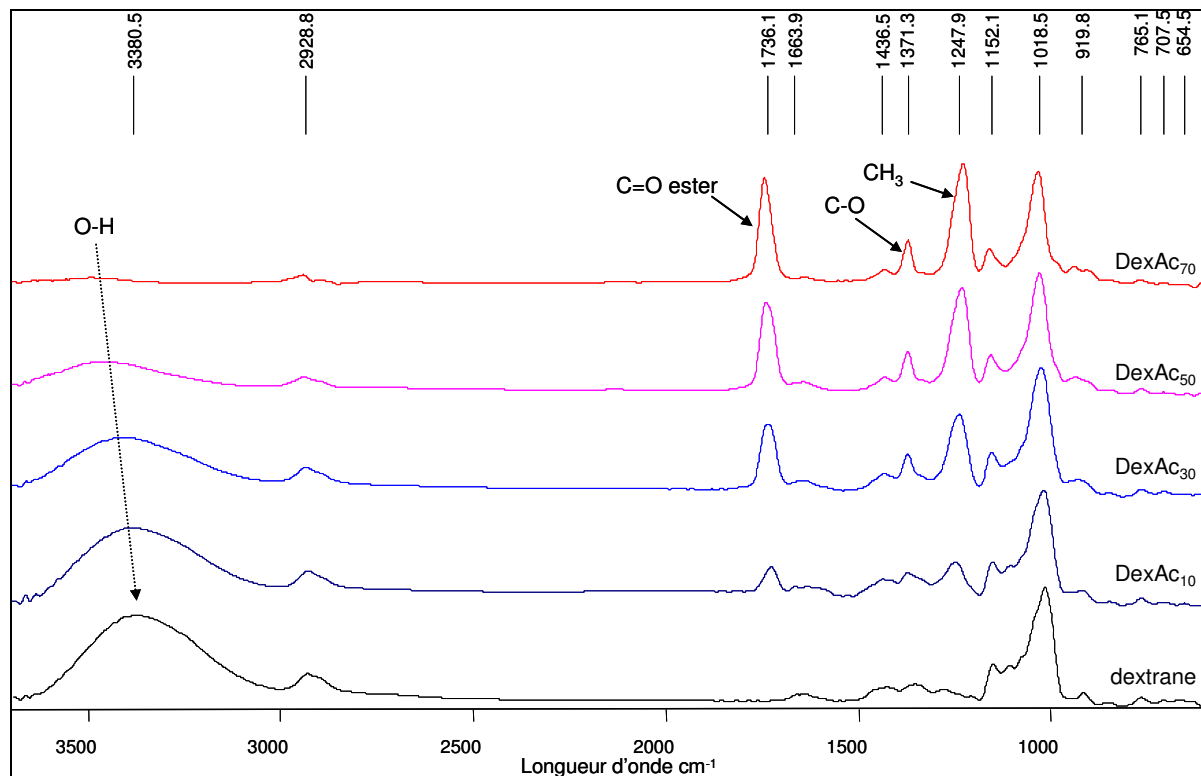


Figure II-8 : Spectres IRTF-ATR du dextrane T₄₀ et de différents DexAc.

I.C.4. Effet de l'acétylation sur le déplacement chimique des protons et des carbones du dextrane

Dans le cas des spectres RMN ^1H des dextrans partiellement acétylés (Figure II-7), nous avons pu observer une influence des fonctions ester sur les déplacements chimiques des protons glucosidiques (H^2 , H^3 , H^4 , H^5 et $\text{H}^{6-6'}$). Dans le cas du dextrane, les pics correspondant aux protons glucosidiques sont situés dans la zone [3,0-4,2] ppm (Figure II-7). Mais, lorsqu'une fonction OH est modifiée (par exemple OH^2), le proton C-H^2 voit son déplacement chimique évoluer vers la zone [4,2-5,7] ppm. Les protons voisins (ex : C-H^3 et $\text{H}_{\text{anomérique}}$) subissent eux aussi une variation de leur déplacement chimique, mais dans une moindre mesure. Le massif situé dans la zone [4,2-5,7] ppm n'est donc plus représentatif uniquement de l'hydrogène anomérique et des fonctions hydroxyle résiduelles, mais également des hydrogènes glucosidique situés sur des carbones porteurs de fonctions acétate. En effet, il est connu que l'estérification de composés hydroxylés induit un déplacement

chimique des hydrogènes en α des fonctions alcool, ce qui conduit souvent à un étalement des pics ^[93]. Divers auteurs ont d'ailleurs relaté ce phénomène lors de l'estérification du dextrane ^[13, 91, 92]. Tout particulièrement, Sánchez-Chaves et Arranz ont étudié en détail les spectres RMN ¹H et ¹³C de dextrans estérifiés. Ils ont pu démontrer que le déplacement chimique des protons glucosidiques étaient modifiés de 1 à 1,5 ppm vers la zone blindée du spectre RMN ¹H ^[91, 92] lors de l'estérification.

La variation du déplacement chimique des protons glucosidiques est d'autant plus visible sur un spectre RMN ¹H/¹³C-HSQC d'un dextrane partiellement acétylé comme présenté dans la Figure II-9. Contrairement au dextrane natif (Figure II-6), le spectre RMN ¹H/¹³C d'un DexAc présente de nouvelles taches de corrélation dans la zone [4,2-5,7] ppm en ¹H et [60-80] ppm en ¹³C qui traduisent les liaisons C-H des cycles glucopyranose fonctionnalisés par 1, 2 ou 3 fonctions acétate ^[91].

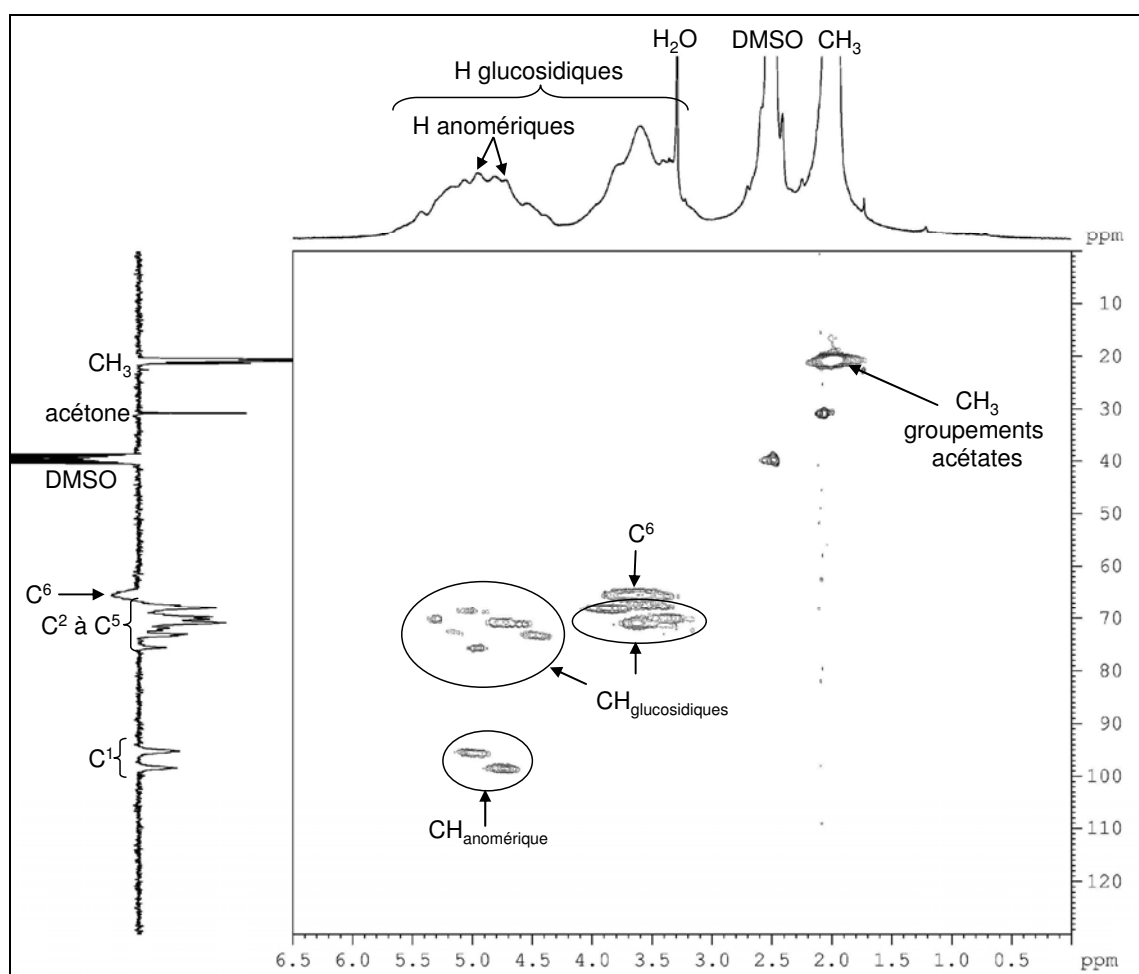


Figure II-9 : RMN ¹H/¹³C-HSQC d'un DexAc₅₅ dans le DMSO-*d*₆.

Afin d'attribuer entièrement le spectre RMN ^{13}C des DexAc, l'attribution des différents pics (Figure II-10) a été effectuée grâce à la RMN ^{13}C J-mode qui permet de différencier les carbones selon le nombre de protons qu'ils portent. Dans ce type d'analyse, les carbones primaires et tertiaires ont un signal négatif, contrairement aux carbones quaternaires et secondaires qui ont un signal positif. Ainsi, l'attribution des pics correspondant au CH_2 du dextrane (C^6) et au $\text{C}=\text{O}$ de la liaison ester devient évidente. Ceux-ci se situent respectivement à 65 ppm et 170 ppm. L'attribution du CH_3 des groupements acétate, à 20 ppm, a été effectuée grâce à l'analyse par RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HSQC (Figure II-9). En revanche, les signaux correspondants aux carbones 1 à 5 du cycle glucosidique restent plus difficiles à assigner. Sánchez-Chaves et Arranz sont tout de même parvenus à attribuer les différents pics de ce massif^[91] et nous avons repris la même attribution dans la Figure II-10. Ainsi, par exemple, les pics à 98,4 et 95,1 ppm correspondent respectivement au C^1 d'un cycle glucopyranose non modifié et au C^1 présent sur un cycle acétylé en position 2.

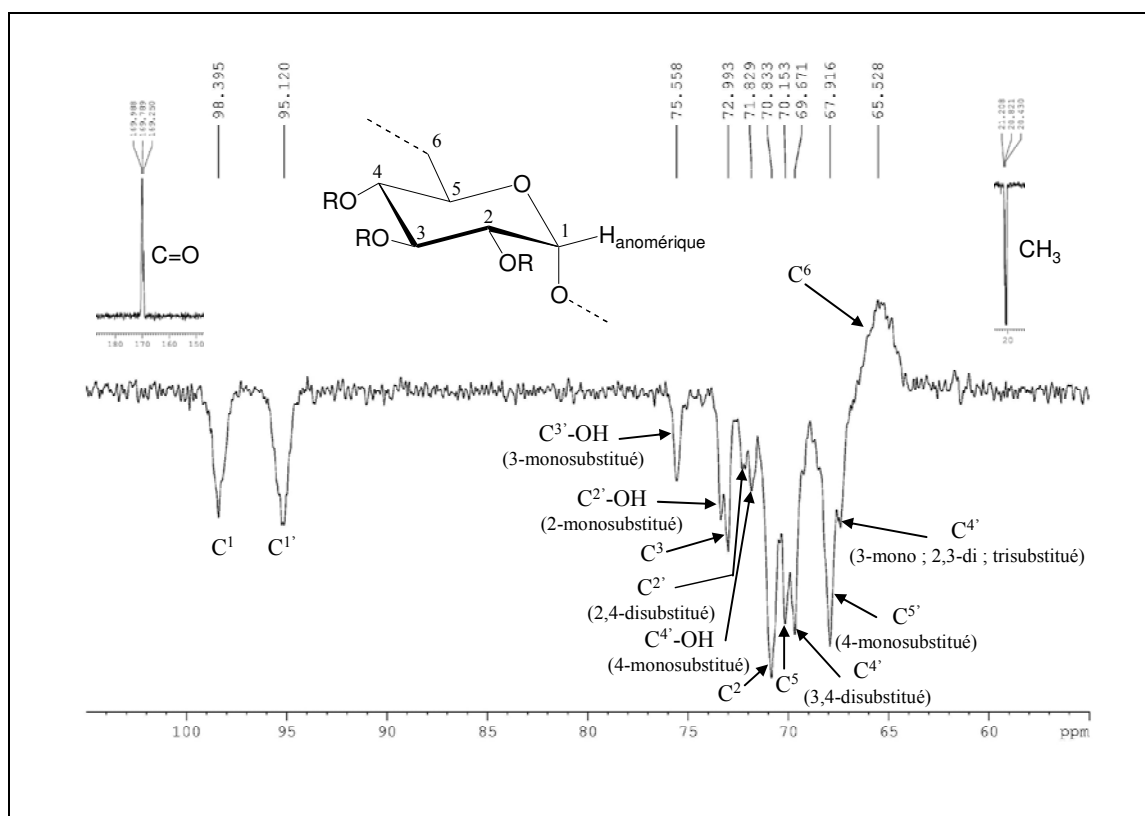


Figure II-10 : Spectre RMN ^{13}C (J-mode) du DexAc₅₅ dans le DMSO- d_6 . R représente une fonction acétate ou un hydrogène. C^x représente le carbone x d'un cycle glucopyranose non modifié. $\text{C}^{x'}$ est le carbone d'un cycle mono-, di- ou trisubstitué en position indiquée entre parenthèses.

I.C.5. Détermination du taux de modification des DexAc

Les taux de modification des dextrans partiellement acétylés ont été déterminés par RMN ^1H à partir des spectres obtenus dans le CDCl_3 et le $\text{DMSO}-d_6$ (Figure II-11). Les taux d'acétylation (τ_{Ac}) ont été estimés à l'aide de l'équation II-1 dans le cas du $\text{DMSO}-d_6$ ou de l'équation II-2 lorsque CDCl_3 a été utilisé. Le calcul est effectué à partir de l'aire du pic correspondant aux 3 protons méthyle des groupements acétate (A_{Ac}), de l'aire (A_1) du massif (M_1) qui correspond au proton anomérique, aux fonctions alcool non modifiées et aux protons glucosidiques « déplacés », et de l'aire (A_2) du massif (M_2) attribué aux protons glucosidiques « non-déplacés » (cf. paragraphe I.C.4).

$$\tau_{\text{Ac}} (\%) = \frac{A_{\text{Ac}}}{A_1} \times \frac{4 \times 100}{9} \quad \text{Équation II-1}$$

ou

$$\tau_{\text{Ac}} (\%) = \frac{A_{\text{Ac}}}{A_1 + A_2} \times \frac{7 \times 100}{9} \quad \text{Équation II-2}$$

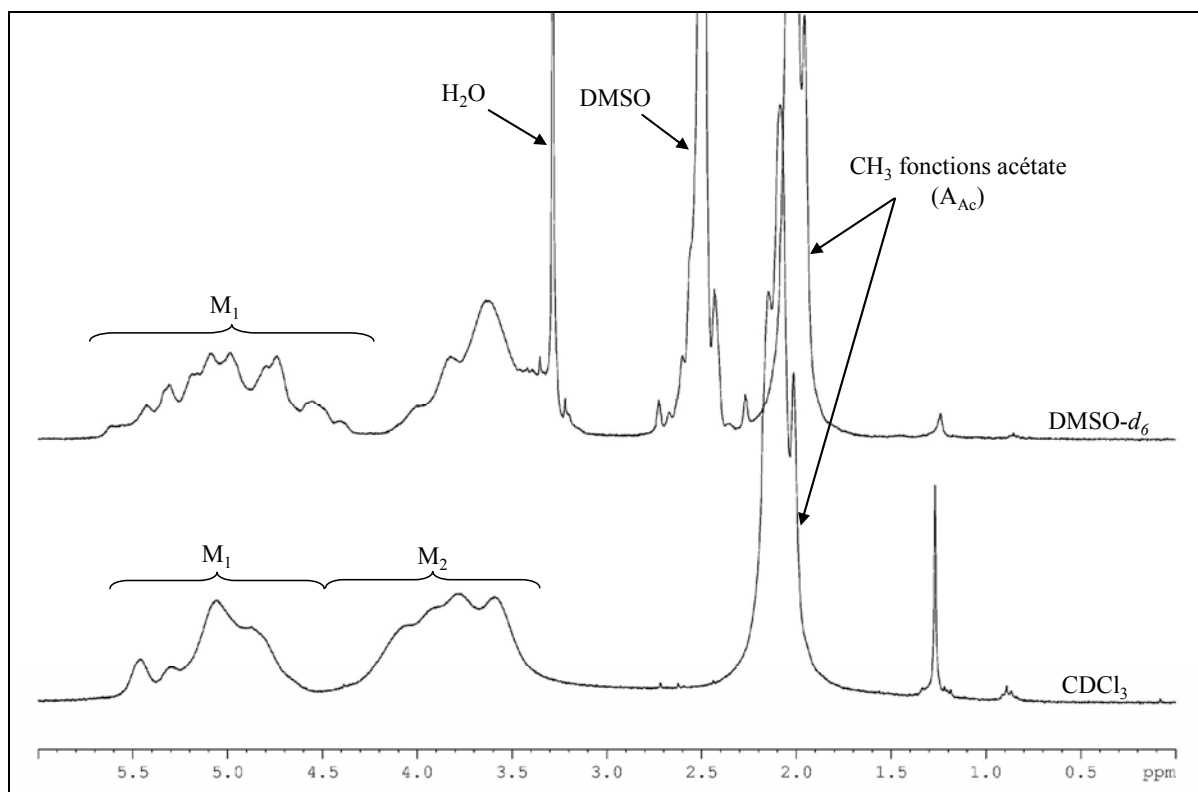


Figure II-11 : Spectres RMN ^1H d'un DexAc dans le $\text{DMSO}-d_6$ (en haut) et dans le CDCl_3 (en bas).

Concernant les analyses menées dans le CDCl_3 , l'ensemble des massifs M_1 et M_2 sont pris en considération dans l'équation II-2. En effet, quel que soit le taux de modification, l'aire totale $A_1 + A_2$ correspond toujours à 7 protons ($H_{\text{anomérique}}$ et 6 $H_{\text{glucosidiques}}$). En effet, les OH des dextrans partiellement modifiés ne sont jamais observés sur les spectres RMN ^1H effectués dans le CDCl_3 [94].

A l'opposé, dans le cas des analyses RMN effectuées dans le $\text{DMSO}-d_6$, la présence du pic de l'eau (contenue dans le solvant deutéré) situé à 3,3 ppm ne nous a pas permis de prendre en compte le massif de 3,0 à 4,2 ppm. Cependant, comme montré dans le paragraphe I.C.4, l'acétylation d'une fonction hydroxyle (par ex. OH^2) entraîne certes la disparition du proton OH résonnant sous le massif M_1 , mais provoque en même temps une modification du déplacement chimique du proton glucosidique associé (ici H^2) de la zone [3,0-4,2] ppm à la zone [4,2-5,3] ppm. En conséquence, l'aire A_1 reste invariable et correspond toujours à 4 protons, quel que soit le taux de modification.

Les équations II-1 et II-2 fournissent des résultats comparables dès lors que les produits sont suffisamment purifiés. Les taux indiqués dans les pages suivantes ont été évalués par l'équation II-1.

I.C.6. Influence de la quantité d'anhydride acétique utilisée sur le taux d'acétylation (τ_{Ac})

A température, temps de réaction et rapport molaire OH/DMAP/pyridine fixés, l'influence de la quantité d'anhydride acétique sur le rendement de la réaction d'acétylation a été étudiée. Comme le montre la Figure II-12, le taux d'acétylation (τ_{Ac}) obtenu augmente linéairement et quasi-quantitativement avec le rapport molaire initial entre la quantité d'anhydride acétique employée et le nombre de fonctions hydroxyle du dextrane initial (anhydride/OH). L'efficacité moyenne de l'acétylation (rapport molaire en groupements acétate fixés par rapport à la quantité d'anhydride acétique introduit) obtenue dans ces conditions est de 94%. Ce résultat est comparable, voire supérieur, à ceux observés pour d'autres estérifications du dextrane. En effet, lors de l'estérification du dextrane dans le DMSO par l'anhydride propionique activé par le couple DMAP/pyridine, Heinze n'avait modifié que 57% des fonctions OH du dextrane avec une efficacité de 85% [95].

I.C.7. Solubilité des DexAc

Cette évolution linéaire et quasi-quantitative du taux d'acétylation permet de le contrôler et ainsi de modifier la solubilité du polysaccharide protégé, comme indiqué dans le Tableau II-2. L'estérification du dextrane par l'anhydride acétique permet d'obtenir des dérivés hydrosolubles jusqu'à des taux d'acétylation de 50% (ce qui correspond à un DS de

1,5). Il faut savoir que le DS maximum permettant la solubilisation dans l'eau d'un dextrane hydrophobisé varie avec la longueur du groupement hydrophobe fixé. En effet, Zhang et coll. ont observé un DS limite de 0,50 et 0,26 pour des groupements hydrophobes comportant respectivement 4 et 6 carbones ^[38]. Au-delà de 50% de modification, les dextrans partiellement acétylés ont une bonne solubilité dans des solvants moins polaires tels que l'acétone et le chloroforme, voire encore moins polaire comme le THF ou le toluène. Seul le DMSO permet de solubiliser les DexAc sur toute une plage de taux d'acétylation ; cependant un léger chauffage à 40°C est nécessaire pour des taux de modification supérieurs à 80%.

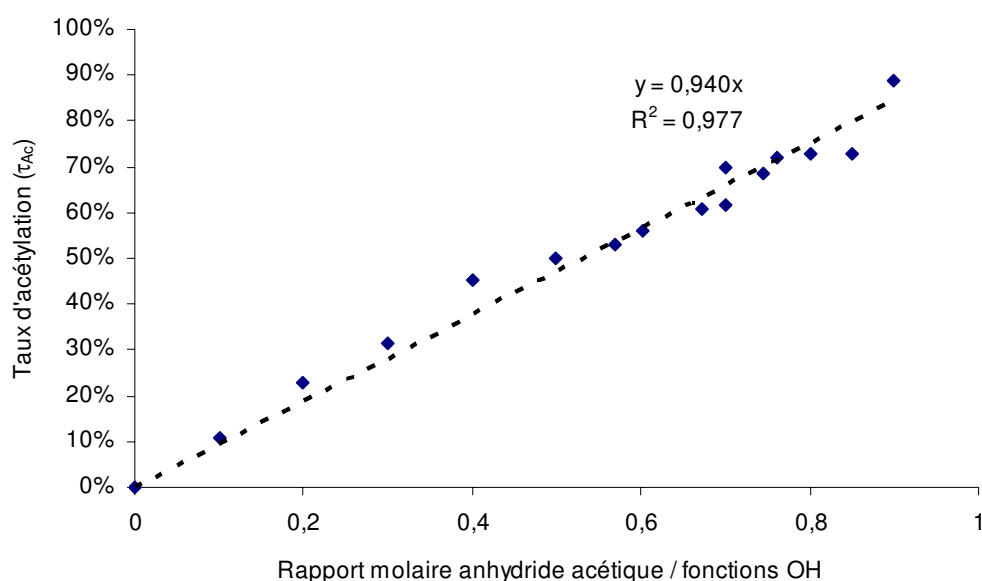


Figure II-12 : Influence de la quantité initiale d'anhydride acétique employée sur le taux d'acétylation obtenu. Réactions effectuées pendant 20h à 50°C avec le rapport molaire suivant OH/DMAP/pyridine = 1/0,05/3.

Tableau II-2 : Influence du taux d'acétylation d'un dextrane sur sa solubilité. [DexAc] = 1mg/ml à 25°C.

Solvant	E _T (kcal mol ⁻¹)	Taux d'acétylation (τ _{Ac})									
		0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%
Eau	63,1	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Ethanol	51,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DMSO	45,1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Acétone	42,2	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
THF	37,4	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Chloroforme	39,1	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Toluène	34,3	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+

E_T = paramètre de polarité de Reichard ^[96]

I.D.INTRODUCTION DES GROUPEMENTS AMORCEURS

Le but de cette seconde étape est d'introduire sur le dextrane partiellement acétylé (DexAc) quelques fonctions chimiques susceptibles d'amorcer une polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP). Ainsi, le réactif à utiliser au cours de cette étape doit posséder à la fois une fonction chimique capable de réagir avec les fonctions hydroxyle résiduelles sur le dextrane, et un atome halogène, chlore ou brome, susceptible d'amorcer la polymérisation. Un nombre réduit de groupements amorceurs est, rappelons le, visé.

I.D.1. Choix du groupement amorceur

Le groupement amorceur choisi pour amorcer l'ATRP du MMA appartient à la famille des α -halogénoesters. Parmi tous les amorceurs d'ATRP, les α -halogénoesters semblent être les plus efficaces pour la polymérisation du MMA ^[97, 98]. Néanmoins, la structure chimique de ces groupements amorceurs influence la valeur de la constante cinétique d'activation. Il a été démontré que plus le radical formé est stable plus la constante cinétique d'activation était élevée, et ceci quelle que soit la polarité du solvant, la nature du monomère, des ligands et de l'halogène utilisé ^[99, 100, 101]. Ainsi, les halogénoisobutanoate d'alkyles permettent d'obtenir une bonne efficacité de l'étape d'amorçage ^[102]. Par exemple, le 2-bromoisobutanoate de méthyle est 10 fois plus actif que le 2-bromopropanoate de méthyle. Comme décrit précédemment (cf. paragraphe III.E.3.e de la partie bibliographique), la liaison C-Br est plus faible que C-Cl ^[103], aussi les α -bromoesters permettent un amorçage plus efficace que leurs correspondants chlorés ^[104, 105, 106]. C'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser des groupements amorceurs du type 2-bromoisobutanoate, dont la structure est représentée dans la Figure II-13.

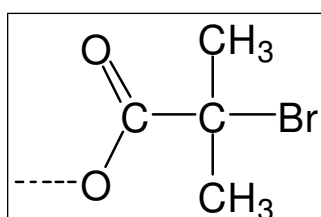


Figure II-13 : Formule du groupement amorceur 2-bromoisobutanoate choisi pour la polymérisation du MMA par ATRP.

Afin d'introduire ce type de groupement amorceur sur le dextrane partiellement acétylé et donc de le lier par une fonction ester au squelette polysaccharide, il est nécessaire d'utiliser un dérivé d'acide pouvant réagir avec les fonctions hydroxyle du dextrane. L'ordre de réactivité de ces dérivés est le suivant : $\text{Br}-\text{C}(\text{O})-\text{R} > \text{Cl}-\text{C}(\text{O})-\text{R} > \text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R} > \text{HO}-\text{C}(\text{O})-\text{R} > \text{NH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ ^[107]. Notre choix s'est donc naturellement arrêté sur le bromure

d'acyle correspondant au groupement amorceur sélectionné, à savoir le bromure de 2-bromoisobutanoyl (Br₂IBr).

I.D.2. Choix des conditions opératoires

La synthèse de macroamorceurs d'ATRP par réaction avec le Br₂IBr est couramment relatée dans la littérature. Elle est le plus souvent réalisée dans des solvants peu polaires comme le THF et le CH₂Cl₂. Concernant les polysaccharides ou les oligosucres, la réaction de Br₂IBr sur les fonctions hydroxyle des unités glucopyranose a déjà été effectuée en milieu homogène et hétérogène. Ainsi, en solution homogène, la β-cyclodextrine a été modifiée dans le CH₂Cl₂ [19]. Le DMF a quant à lui permis la réaction avec le pullulane [108] ou l'iminochitosane [109], tandis que ces groupements amorceurs ont été introduits sur l'acétate de cellulose dans le THF [110]. En milieu hétérogène, des fibres de cellulose ont été modifiées par le Br₂IBr dans le THF [18, 111, 112].

Les DexAc utilisés au cours de cette deuxième étape présentent un taux d'acétylation compris entre 50% et 80%, et sont donc solubles dans le THF. Ce solvant a donc été choisi afin de réaliser l'introduction des groupements amorceurs sur les DexAc en solution homogène. La réaction est menée à température ambiante et en présence de NEt₃ qui joue ici le rôle d'activateur et de capteur de proton (Schéma II-15). Employer une base qui limite l'acidité du milieu et réaliser la réaction à une température modérée semblent être des conditions nécessaires pour éviter la dégradation des chaînes polysaccharides.

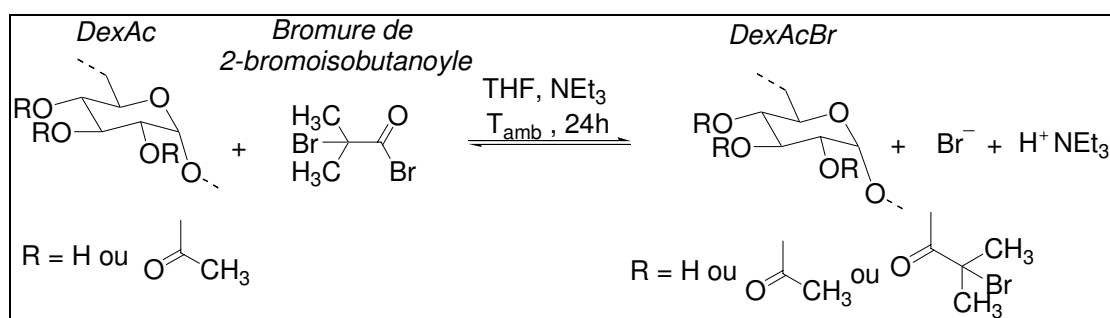


Schéma II-15 : Introduction de groupements amorceurs sur le dextrane acétylé.

La triéthylamine a été sélectionnée comme base au lieu de la pyridine en raison de son pK_a plus élevé. Les formes mésomères de la pyridine diminuent en effet son caractère basique, limitant ainsi son pK_a à 5,2 alors que celui de la NEt₃ est de 10,2. La neutralisation de l'acide bromohydrique libéré au cours de la réaction est ainsi plus efficace.

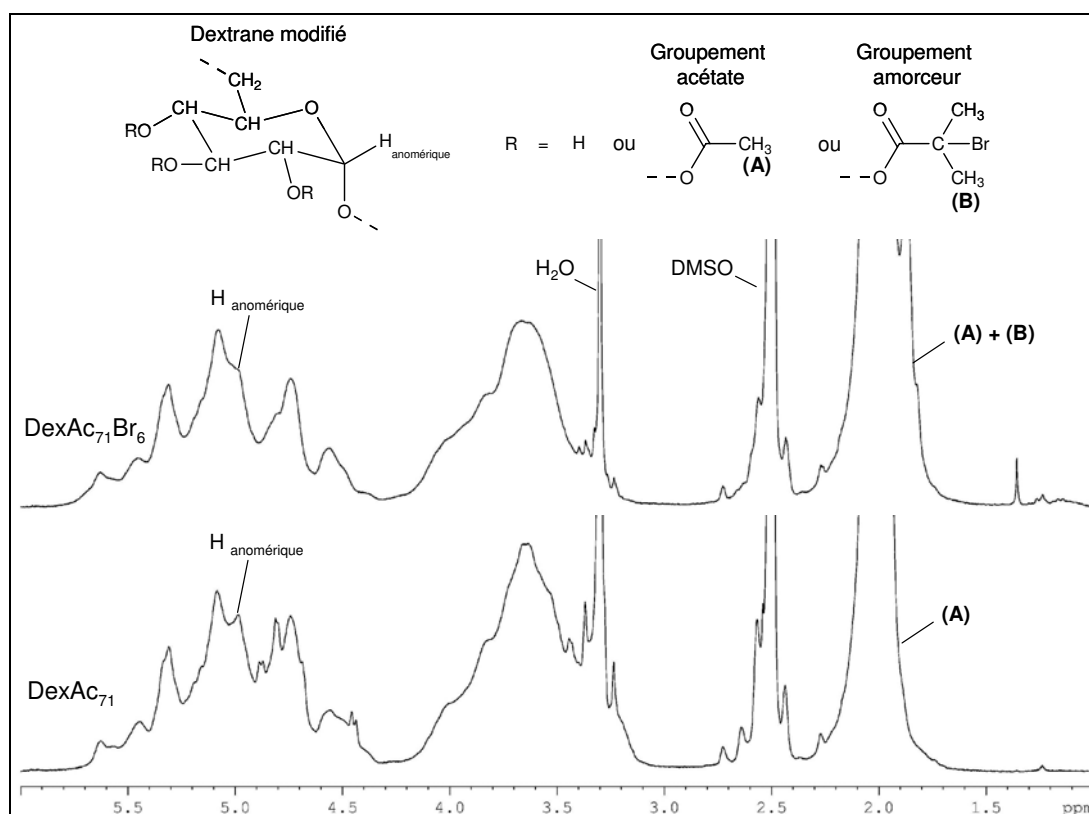


Figure II-14 : Spectres RMN¹H d'un DexAc₇₁ et du macroamorceur associé DexAc₇₁Br₆ dans le DMSO-*d*₆.

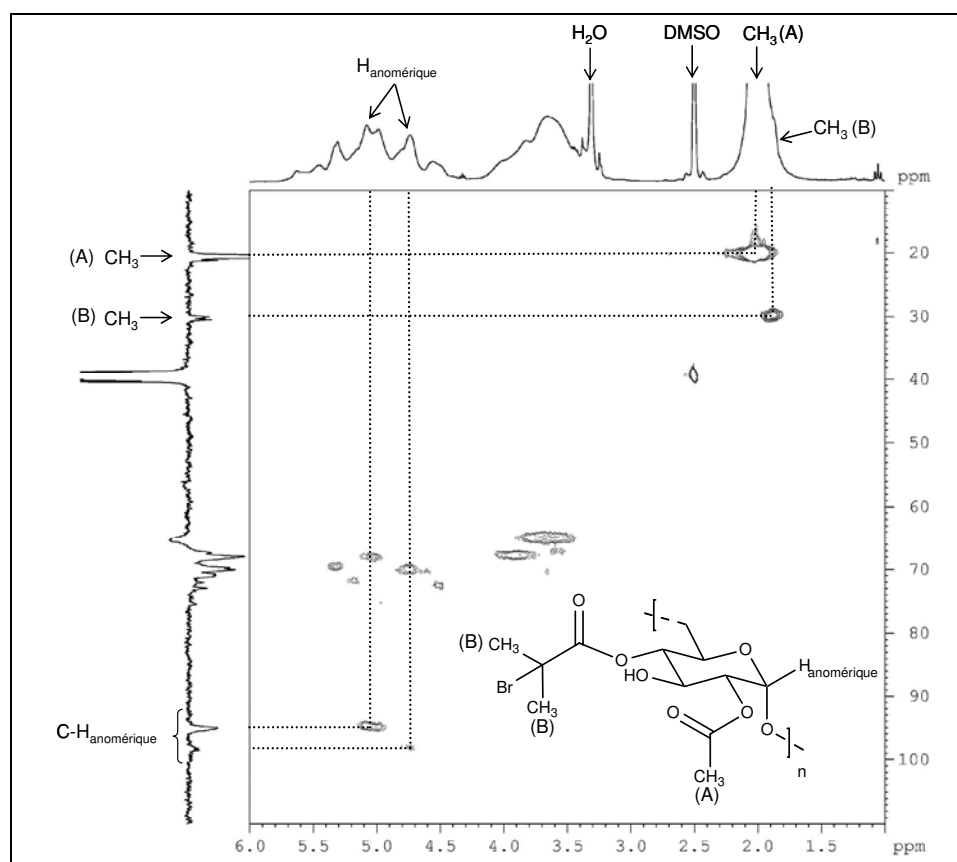


Figure II-15 : RMN ¹H/¹³C-HSQC du DexAc₇₁Br₆ dans le DMSO-*d*₆.

Les dextrans acétylés et fonctionnalisés par des groupements amorceurs 2-bromoisobutanoate seront nommés DexAcBr ou, de façon plus précise, $\text{DexAc}\tau_{\text{Ac}}\text{Br}\tau_{\text{Br}}$ avec τ_{Ac} le taux d'acétylation et τ_{Br} le taux de groupements amorceurs (τ_{Br} = nombre moyen de groupements amorceurs pour 100 fonctions hydroxyle du dextrane initial).

I.D.3. Détermination du taux en groupements amorceurs (τ_{Br})

Afin d'observer qualitativement la modification des DexAc et d'évaluer le taux de substitution des fonctions OH du dextrane par les groupements amorceurs, nous avons réalisé une analyse fine en cumulant différentes techniques de spectroscopies RMN (RMN ^1H , RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC, RMN ^{13}C quantitative) et une analyse élémentaire. Une analyse IRTF-ATR est ici inutile puisque les fonctions présentes sur un DexAc et un DexAcBr sont constituées des mêmes liaisons, à l'exception de la liaison C-Br qui, après vérification, n'est malheureusement pas identifiable pour de faibles τ_{Br} .

a) Mise en évidence de l'introduction des groupements amorceurs par RMN ^1H et $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC

A première vue, le spectre RMN ^1H dans le $\text{DMSO-}d_6$ du produit obtenu après réaction ne semble pas réellement différent de celui d'un dextrane acétylé (Figure II-14). Seule l'aire du pic situé entre 1,8 et 2,2 ppm apparaît légèrement plus importante. En effet, les protons méthyle des groupements acétate (A) et ceux présents dans les groupes amorceurs (B) ont un déplacement chimique relativement proches, respectivement 2,0 ppm et 1,9 ppm ^[110]. Une analyse plus précise des DexAcBr a donc été menée pour attester de la présence des groupements amorceurs sur le DexAc.

Grâce à une analyse par RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC, une tâche de corrélation localisée à 1,9 ppm en ^1H et à 31 ppm en ^{13}C a été mise en évidence (Figure II-15). Par comparaison avec le spectre RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC des DexAc (Figure II-9), l'apparition de cette tâche est le témoin des protons méthyle des groupements amorceurs ^[19, 108, 110, 113]. Ceci prouve l'introduction des groupements amorceurs sur le squelette dextrane.

b) Détermination de τ_{Br}

Les taux de modification en groupements amorceurs (τ_{Br}) des dextrans acétylés ont tout d'abord été déterminés par RMN ^1H dans le $\text{DMSO-}d_6$. Cependant, puisque les protons méthyle des groupements acétate et amorceurs ont un déplacement chimique très proches, des analyses complémentaires ont également été menées afin de confirmer les résultats obtenus par RMN ^1H . Ainsi, un dosage indirect des fonctions hydroxyle résiduelles sur le DexAcBr a

été effectué par réaction avec le trichloroacétylisocyanate. La quantité de fonctions alcool résiduelles, transformées en fonctions uréthane, a alors été évaluée par RMN ^1H dans le CDCl_3 . Deux autres techniques d'analyse que sont la RMN ^{13}C quantitative et l'analyse élémentaire, nous ont permis de quantifier et confirmer le taux de groupements amorceurs présent sur les DexAcBr.

RMN ^1H

Comme dans le cas des DexAc, les taux en groupements amorceurs des dextrans partiellement acétylés (τ_{Br}) ont été déterminés à l'aide des spectres RMN ^1H (Figure II-16) dans le $\text{DMSO}-d_6$ (équation II-3) et dans le CDCl_3 (l'équation II-4), en prenant en compte le taux d'acétylation (τ_{Ac}) préalablement estimé du DexAc précurseur.

$$\tau_{\text{Br}} (\%) = \left(\frac{4(A_{\text{Ac}} + A_{\text{Br}})}{A_1} - 9 \times \tau_{\text{Ac}} \right) \times \frac{100}{18} \quad \text{Équation II-3}$$

ou

$$\tau_{\text{Br}} (\%) = \left(\frac{7(A_{\text{Ac}} + A_{\text{Br}})}{A_1 + A_2} - 9 \times \tau_{\text{Ac}} \right) \times \frac{100}{18} \quad \text{Équation II-4}$$

Ces équations font intervenir les aires des pics correspondants aux 9 protons méthyle des groupements acétate et amorceurs ($A_{\text{Ac}} + A_{\text{Br}}$), l'aire (A_1) du massif (M_1), et l'aire (A_2) du massif (M_2). Dans le cas du $\text{DMSO}-d_6$, A_1 est encore une fois considérée comme invariable et correspond à 4 protons. Dans le cas du CDCl_3 , la somme des aires $A_1 + A_2$ représente 7 protons.

Détermination indirecte de τ_{Br}

Un dosage des OH résiduels sur le DexAcBr par réaction avec un isocyanate permet d'estimer de façon indirecte le taux de modification τ_{Br} . En effet, la grande réactivité du trichloroacétylisocyanate permet de transformer quantitativement les alcools résiduels en fonctions uréthane ^[93] (Schéma II-16).

Le spectre RMN ^1H dans le CDCl_3 d'un DexAcBr ayant réagi avec cet isocyanate (Figure II-17) laisse apparaître ses protons uréthane sous la forme d'un massif s'étalant de 8 à 10 ppm. De plus, deux pics à 5,9 et 6,6 ppm caractéristiques des fonctions amide obtenues par réaction du trichloroacétylisocyanate avec des traces d'eau selon le Schéma II-17 sont observés ^[93].

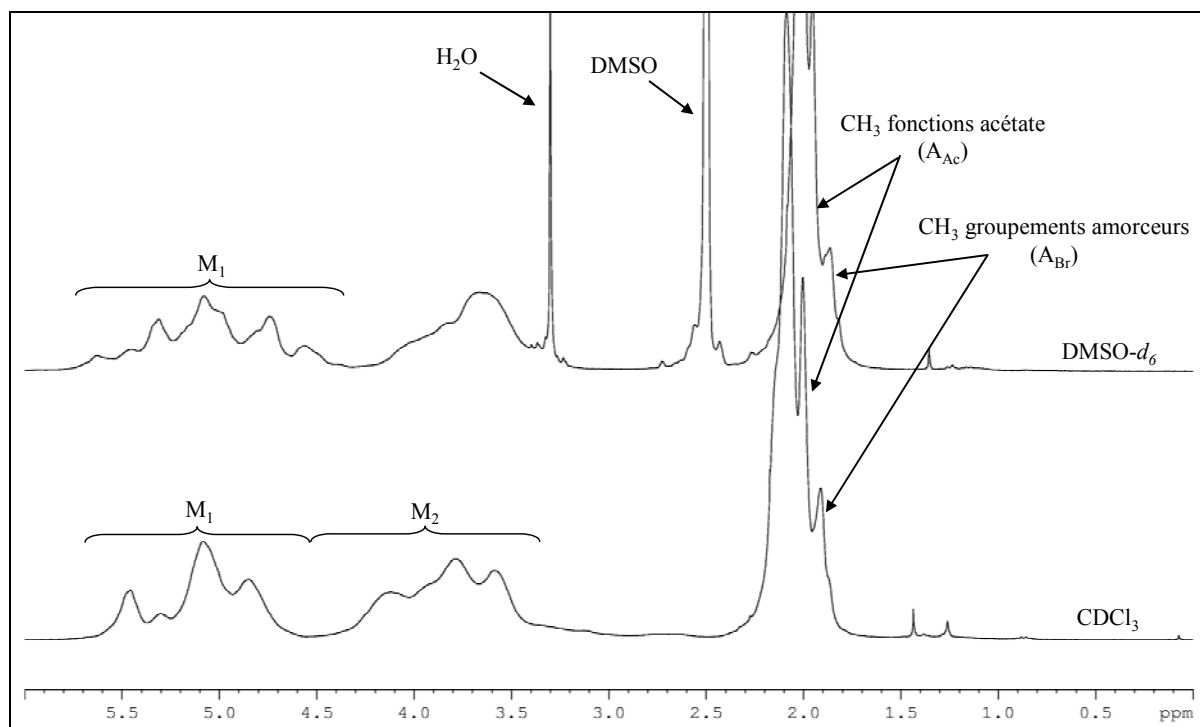


Figure II-16 : Spectres RMN ^1H d'un DexAcBr dans le $\text{DMSO-}d_6$ (haut) et dans le CDCl_3 (bas).

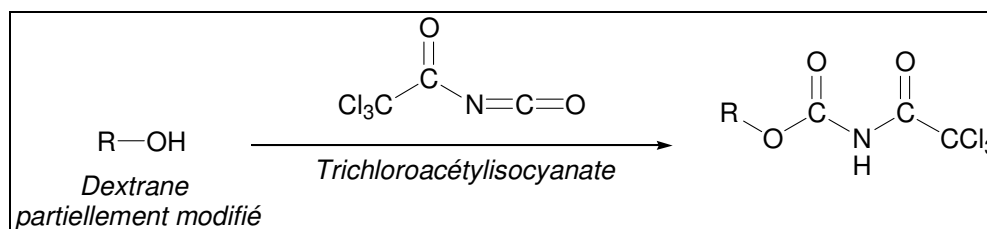


Schéma II-16: Transformation des fonctions hydroxyle en fonctions uréthane.

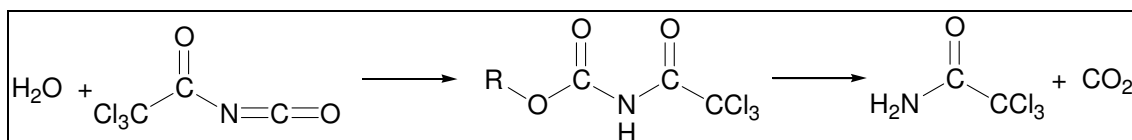


Schéma II-17: Réaction entre l'eau et le trichloroacétylisocyanate.

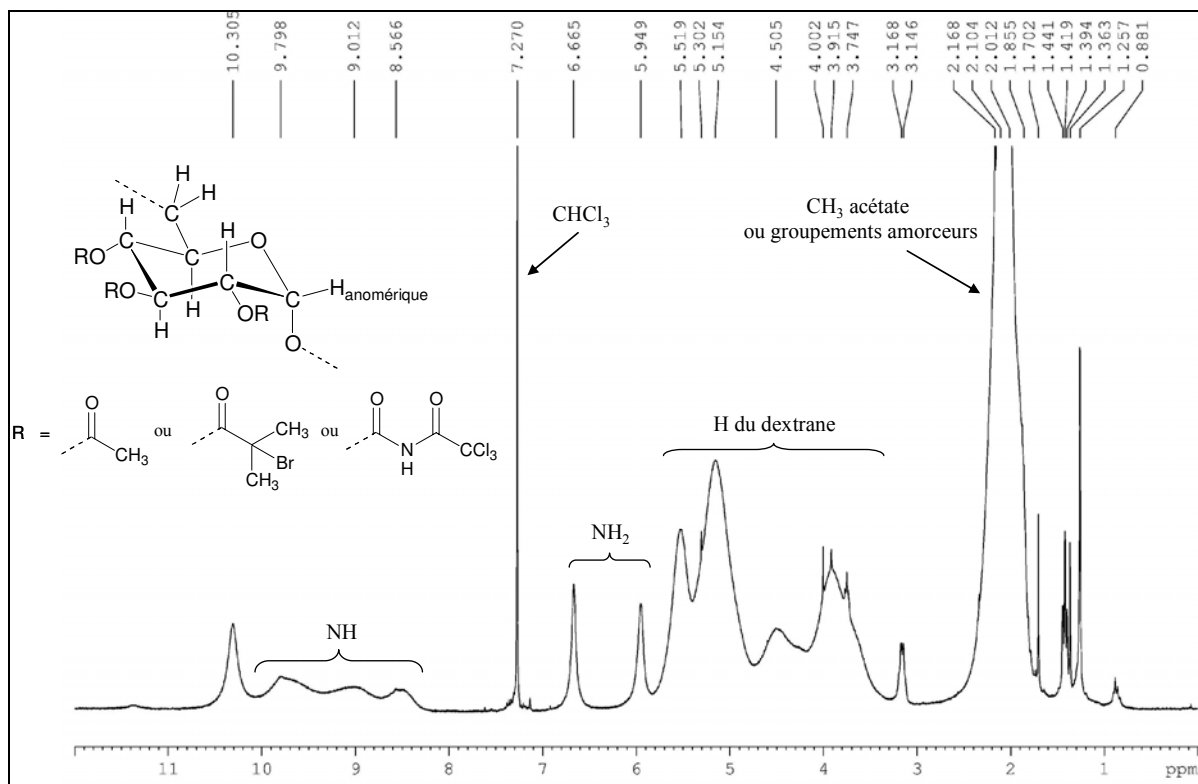


Figure II-17 : Spectre RMN ^1H dans CDCl_3 de $\text{DexAc}_{61}\text{Br}_{5.7}$ après réaction avec le trichloroacétylisocyanate.

Le taux de fonctions uréthane sur le dérivé peut alors être obtenu à l'aide de l'équation II-5. La totalité des aires des pics situés entre 3,5 et 5 ppm ($A_{\text{Hanomérique}} + A_{\text{Hglucosidiques}}$) correspond à l'ensemble des hydrogènes des cycles glucopyranose, soit les 6 protons glucosidiques plus l' $\text{H}_{\text{anomérique}}$. L'aire du massif compris entre 8 et 11 ppm et correspondant au proton des fonctions uréthane est noté A_{NH} .

$$\text{Taux Uréthane (\%)} = \frac{A_{\text{NH}}}{(A_{\text{Hanomérique}} + A_{\text{Hglucosidiques}})} \times \frac{7 \times 100}{3} \quad \text{Équation II-5}$$

Le taux de modification τ_{Br} peut être obtenu de façon indirecte connaissant τ_{Ac} par l'équation II-6.

$$\text{Taux de modification totale (\%)} = \tau_{\text{Ac}} + \tau_{\text{Br}} = 100 - \frac{A_{\text{NH}}}{(A_{\text{Hanomérique}} + A_{\text{Hglucosidiques}})} \times \frac{7 \times 100}{3} \quad \text{Équation II-6}$$

Analyse élémentaire

Cette analyse est couramment utilisée pour déterminer les taux massiques en carbone, hydrogène, oxygène ou même en brome dans un échantillon donné. Les mesures ont été effectuées au Service Central d'Analyse de Solaize (69).

Grâce au taux massique en brome d'un DexAcBr, il est possible de calculer le taux de modification en groupement amorceur (τ_{Br}). En considérant une unité glucopyranose, le pourcentage massique en brome (%Br) présent sur cette unité partiellement acétylée est donné par l'équation II-7 où 80 est la masse molaire d'un atome de Brome, 162 est la masse molaire d'une unité glucopyranose, 3 est le nombre de fonctions hydroxyle modifiables par unité glucopyranose, 149 (150-1) est la masse molaire d'un groupement amorceur moins le proton d'une fonction alcool, et 42 (43-1) est la masse molaire d'un groupement acétate moins le proton d'une fonction alcool.

$$\% \text{ Br} = \frac{80 \times \tau_{Br}}{162 + (3 \times 149 \times \tau_{Br}) + (3 \times 42 \times \tau_{Ac})} \times 100 \quad \text{Équation II-7}$$

Cette équation est alors transformée en équation II-8 où %Br est le pourcentage massique en brome et τ_{Ac} représente le taux d'acétylation du DexAc précurseur.

$$\tau_{Br} (\%) = \frac{162 \times \%Br + 126 \times \%Br \times \tau_{Ac}}{239,7 - 447 \times \%Br} \quad \text{Équation II-8}$$

RMN ^{13}C quantitative

La RMN ^{13}C quantitative permet également de déterminer un taux de modification, puisque l'aire des pics obtenus est proportionnelle à la quantité de carbone que représente un pic donné. Ceci est possible en augmentant le temps de relaxation au cours d'une analyse (cf. partie expérimentale). En effet, contrairement aux atomes d'hydrogène qui ne nécessitent que quelques secondes au maximum pour pouvoir relaxer entièrement, les atomes de carbones ont besoin de plusieurs dizaines de secondes à quelques minutes pour retrouver leur niveau d'énergie initial.

Les taux de modification (τ_{Ac} et τ_{Br}) ont donc également été estimés par RMN ^{13}C quantitative des DexAcBr. Les spectres obtenus, dont un exemple est donné dans la Figure II-18, présentent les pics caractéristiques du dextrane (C^1 à C^6), notamment ceux correspondant au carbone C^1 à 96,0 et 98,5 ppm, mais également ceux des CH_3 des groupements acétate (A ; 21,4 ppm) et des groupements amorceurs (B ; 31,1 ppm).

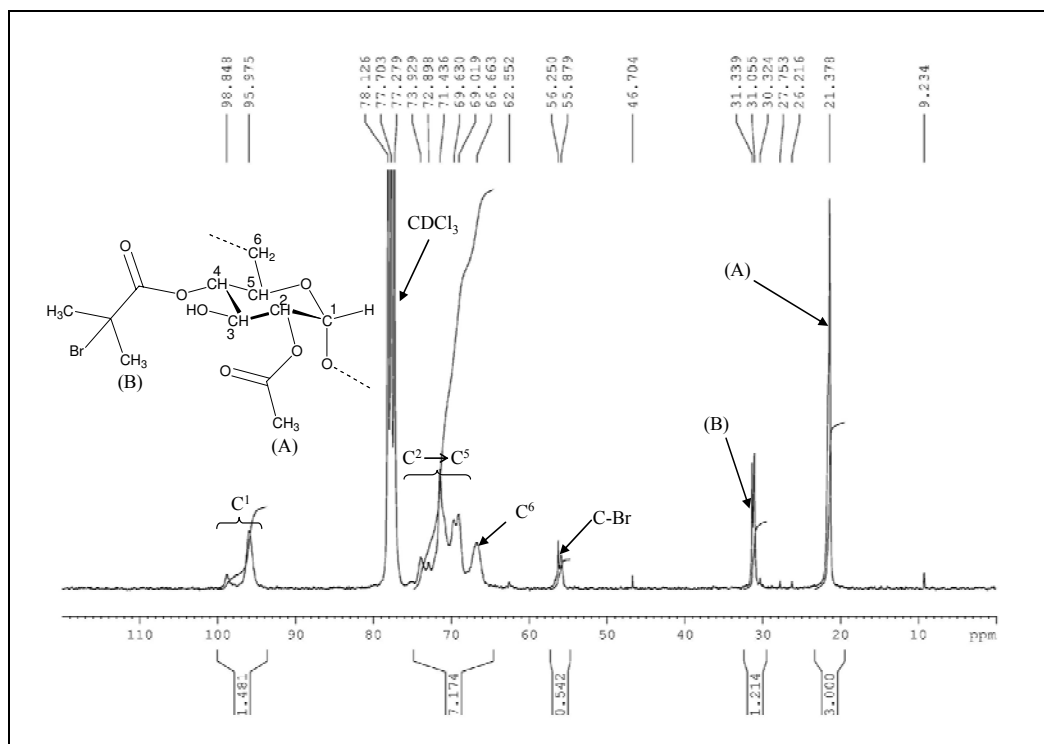


Figure II-18 : Spectre RMN ^{13}C quantitative du DexAc $_{70}$ Br $_{12,7}$ dans le CDCl_3 .

Ces taux de modification τ_{Ac} et τ_{Br} peuvent être obtenus respectivement à l'aide des équations II-9, II-10 ou II-11. Ces équations mettent en jeu les aires des deux pics correspondant au C^1 (A_{C^1}) situés à 96,0 ppm et 98,8 ppm, du pic du CH_3 des groupements acétates (A_{A}) à 21,4 ppm, celle du pic des CH_3 des groupements amorceurs (A_{B}) à 31,1 ppm, et enfin celle du pic du carbone porteur de l'atome Br ($A_{\text{C-Br}}$) à 55,9 ppm.

$$\tau_{\text{Ac}} (\%) = \frac{A_{\text{A}}}{A_{\text{C}^1}} \times \frac{100}{3} \quad \text{Équation II-9}$$

$$\tau_{\text{Br}} (\%) = \frac{A_{\text{B}}}{A_{\text{C}^1}} \times \frac{100}{6} \quad \text{Équation II-10} \quad \text{ou} \quad \tau_{\text{Br}} (\%) = \frac{A_{\text{C-Br}}}{A_{\text{C}^1}} \times \frac{100}{3} \quad \text{Équation II-11}$$

A titre indicatif, les τ_{Ac} déterminés par cette technique (équation II-9) coïncident parfaitement avec ceux estimés par RMN ^1H .

Comparaison des τ_{Br} obtenus par les différentes techniques d'analyse

Les études effectuées sur les différents DexAcBr obtenus ont permis de comparer les méthodes d'analyse employées (Tableau II-3). Ainsi, nous avons observé une très bonne corrélation des résultats obtenus par RMN ^1H , que ce soit par mesure directe ou indirectement après réaction avec le trichloroacétylisocyanate. En effet, dans le cas du dérivé nommé DexAc₆₁Br_{5,7}, nous avons obtenu le même taux de groupements amorceurs via ces deux techniques et des résultats très proches ont été obtenus dans le cas du DexAc₇₀Br_{4,4}.

L'utilisation d'une RMN ^{13}C quantitative permet également de confirmer les valeurs obtenues par RMN ^1H . La similitude est d'autant plus forte que les taux de groupements amorceurs sont élevés. Ainsi, pour des taux de 3,2% et 12,7% déterminés par RMN ^1H dans le DMSO- d_6 , des taux respectifs de 2,2 et 12,9% ont été obtenus par RMN ^{13}C quantitative dans le CDCl₃.

Tableau II-3 : Comparaison des taux de groupements amorceurs (τ_{Br}) évalués par spectroscopies RMN et par analyse élémentaire.

	Méthode d'analyse				
	Spectroscopies RMN			Analyse élémentaire	
	^1H	méthode indirecte	^{13}C quantitative		
Dextrane modifié	τ_{Br}	τ_{Br}	τ_{Br}	%Br	τ_{Br}
DexAc ₆₁ Br _{5,7}	5,7	5,7	-	-	-
DexAc ₇₀ Br _{4,4}	4,4	4,2	-	-	-
DexAc ₇₀ Br _{3,2}	3,2	-	2,2	2,8	3,1
DexAc ₇₁ Br ₆	6,0	-	-	4,6	5,5
DexAc ₆₂ Br _{12,8}	12,8	-	12,9	-	-

Comme décrit dans le Tableau II-3, les résultats obtenus par analyse élémentaire sont également en parfaite corrélation avec ceux déterminés par RMN ^1H dans le DMSO- d_6 . Par exemple, l'étude par analyse élémentaire du macroamorceur noté DexAc₇₀Br_{3,2} a révélé un taux massique de 2,8% en Br correspondant à un τ_{Br} de 3,1%. Par la suite, les dérivés DexAc $\tau_{Ac}Br\tau_{Br}$ seront nommés avec la valeur τ_{Br} déterminée par RMN ^1H .

I.D.4. Influence des conditions opératoires sur le taux en groupements amorceurs (τ_{Br})

a) Quantité de bromure d'acyle (Br_iBBr) utilisé

D'après les résultats obtenus (Figure II-19), le taux de groupements amorceurs (τ_{Br}) fixés sur un DexAc (ici le DexAc₇₀) dépend de la quantité de Br_iBBr employée ou plus exactement du rapport molaire initial en Br_iBBr par fonction OR du dextrane partiellement acétylé (Br_iBBr/OR), OR étant soit une fonction hydroxyle résiduelle soit un groupement acétate. Cette évolution linéaire permet de contrôler τ_{Br} en ajustant le rapport molaire Br_iBBr/OR utilisé. Néanmoins, cette modification n'est pas quantitative car l'efficacité de réaction est seulement de 68%. Cependant, il est possible de remarquer qu'après 20h de réaction à température ambiante et en utilisant un rapport molaire Br_iBBr/OR égal à 0,4, la quasi-totalité des fonctions OH résiduelles sur le DexAc₇₀ ont été modifiées par l'introduction de groupements amorceurs sur la chaîne dextrane.

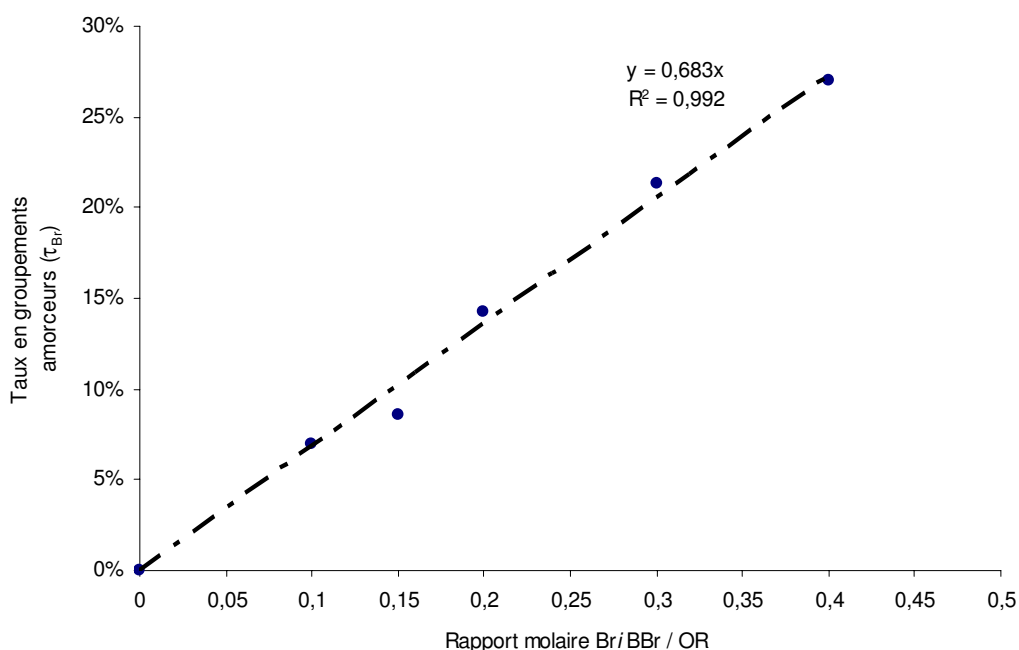


Figure II-19 : Influence du rapport molaire Br_iBBr/OR (avec OR une fonction OH ou un groupement acétate) sur le taux en groupement amorceur (τ_{Br}). Expériences réalisées sur DexAc₇₀, à 25°C pendant 20h dans le THF, 3 eq. de NEt₃ par mole de fonctions OH résiduelles sur le DexAc₇₀.

L'efficacité que nous avons déterminée dans nos conditions expérimentales (68%) peut être comparée à celle de la même réaction effectuée sur l'amidon acétylé^[110] ou la diéthylcellulose^[114] dans le THF et catalysée par la pyridine (Figure II-20). En effet, dans le cas de l'amidon acétylé une grande quantité de Br_iBBr (rapport molaire Br_iBBr/OH résiduels

= 3,8) et de pyridine (7,6 équivalents par rapport aux OH résiduels) est nécessaire pour modifier la totalité des OH résiduels. Dans le cas de la diéthylcellulose, Shen n'a pu obtenir qu'un maximum de 50% de modification des fonctions OH résiduelles. Dans notre cas, seuls 1,4 équivalents de Br_iBBr par rapport aux OH résiduels sur le DexAc₇₀ permettent d'atteindre leur modification quasi-quantitative.

Cependant, même si ces 3 expériences ont été réalisées à température ambiante en solution homogène dans le THF, les polysaccharides ne sont pas identiques, tout comme les catalyseurs employés (NEt₃ dans notre cas, pyridine dans les autres cas). Les différences de réactivités peuvent être dues au caractère basique plus prononcé de la triéthylamine.

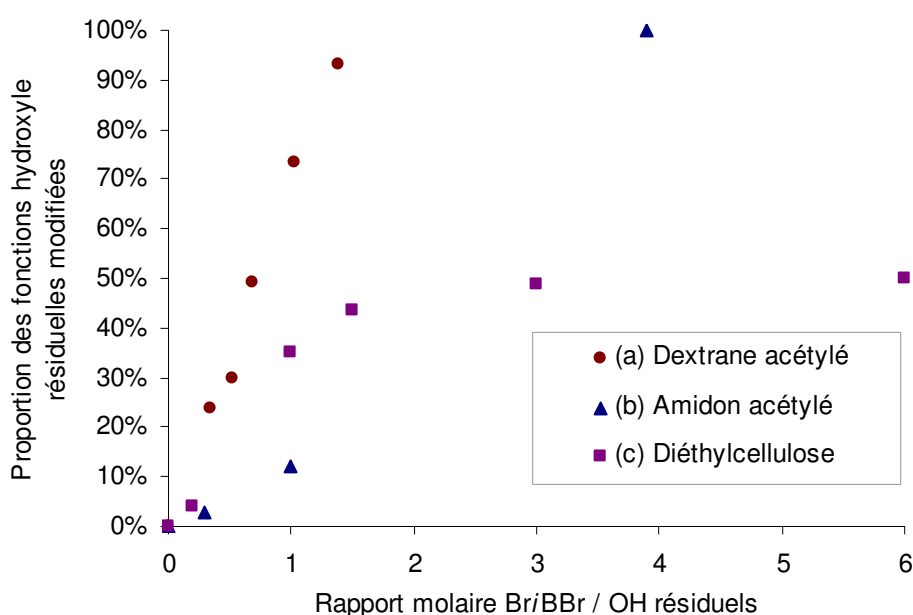


Figure II-20 : Comparaison de la modification des fonctions hydroxyle résiduelles sur différents dérivés polysaccharides. Expériences réalisées à température ambiante dans le THF. (a) sur un DexAc₇₀ pendant 20h avec 3eq. NEt₃/OH résiduels ; (b) pendant une nuit avec 2eq. pyridine/Br_iBBr ^[110]; (c) pendant 2 jours avec 2eq. pyridine/Br_iBBr ^[114].

b) Quantité de NEt₃

L'effet de la quantité de NEt₃ introduite par rapport aux fonctions hydroxyle résiduelles a également été étudié. Les résultats obtenus lors de deux expériences effectuées sur le même DexAc₇₀ (Figure II-21) démontrent qu'une augmentation de la quantité de la triéthylamine permet d'améliorer l'efficacité de la réaction d'estérification, pour un temps de réaction et une température définis. Ainsi, l'efficacité d'introduction des groupements amorceurs sur un dextrane partiellement acétylé passe de 51% lorsqu'un équivalent de NEt₃ est employé par OH résiduels à 68% lorsque 3 équivalents de NEt₃ sont utilisés.

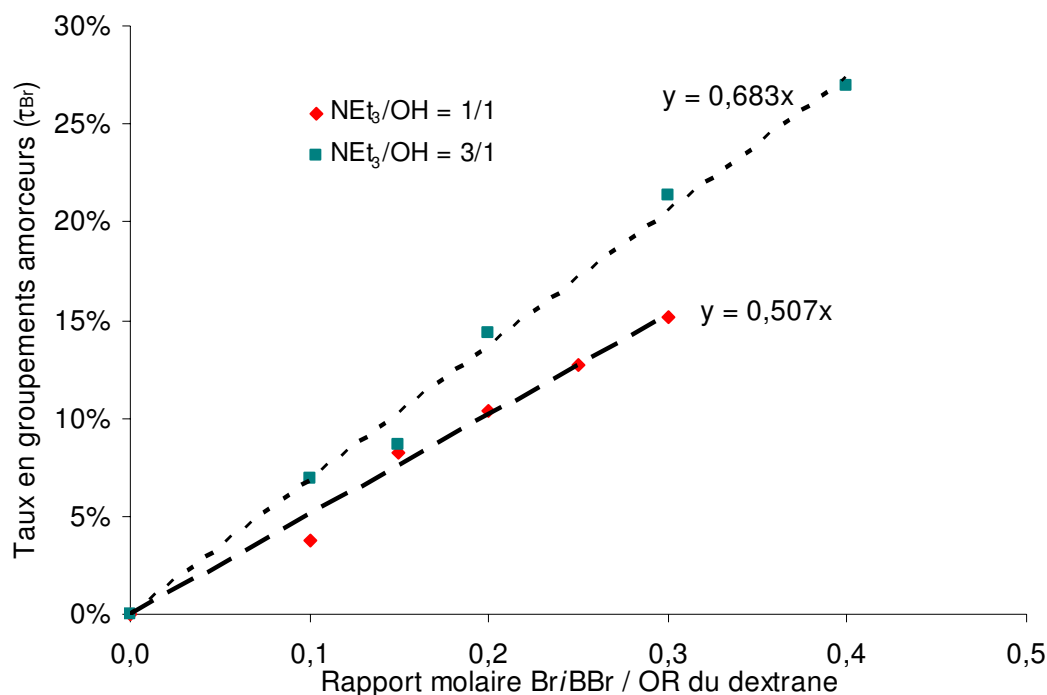


Figure II-21 : Influence du rapport molaire NEt₃/OH sur le taux de substitution en groupements amorceurs. Expériences réalisées sur un DexAc₇₀ à température ambiante pendant 20h dans le THF.

I.D.5. Solubilité des macroamorceurs DexAcBr

La solubilité de quelques macroamorceurs DexAcBr obtenus est indiquée dans le Tableau II-4. Au regard de l'évolution de la solubilité des DexAc avec la valeur de τ_{Ac} (cf. paragraphe I.C.7) et des résultats observés pour différents macroamorceurs issus d'un même DexAc₇₀, il apparaît qu'un macroamorceur obtenu à partir d'un précurseur hautement acétylé reste soluble dans les mêmes solvants que son précurseur, dans la gamme des τ_{Br} étudiés.

Tableau II-4 : Test de solubilité à température ambiante de différents macroamorceurs issus d'un DexAc₇₀. [DexAcBr] = 1 mg/ml.

Solvant	E _T (kcal mol ⁻¹)	Taux en groupements amorceurs (τ _{Br})			Rappel DexAc ₇₀
		4%	10%	15%	
Eau	63,1	-	-	-	-
DMSO	45,1	+	+	+	+
Ethanol	51,9	-	-	-	-
Acétone	42,2	+	+	+	+
THF	37,4	+	+	+	+
Chloroforme	39,1	+	+	+	+
Toluène	34,3	+	+	+	+

E_T = paramètre de polarité de Reichard ^[96]

II.SYNTHESE EN UNE ETAPE DE MACROAMORCEURS D'ATRP A BASE DE DEXTRANE: « METHODE DIRECTE »

Cette voie de synthèse (Voie B, Schéma II-2) a été développée dans le but de diminuer le nombre d'étapes nécessaires pour obtenir un macroamorceur d'ATRP dérivé du dextrane. De ce fait, le nombre d'étapes dans la synthèse générale de glycopolymères dextrane-g-PMMA sera également réduit. L'enjeu de cette « méthode indirecte » est de déterminer des conditions opératoires permettant l'introduction de quelques groupements amorceurs sur le dextrane en milieu homogène, tout en limitant les réactions secondaires liées à l'utilisation du DMSO ou de certains agents de couplage (cf. paragraphes I.B.2.b et I.B.3). Toujours dans l'objectif de polymériser ultérieurement le MMA par ATRP, nous avons maintenu notre choix sur le groupe 2-bromoisobutanoate comme groupement amorceur. Après purification, les produits synthétisés ont été analysés par RMN ^1H dans le DMSO- d_6 afin de déterminer le taux de groupements amorceurs (τ_{Br}). Comme précédemment, τ_{Br} est défini comme le nombre moyen de groupements amorceurs pour 100 fonctions OH du dextrane initial.

II.A.CHOIX DES CONDITIONS DE SYNTHESE

II.A.1. Essais préliminaires

Sur la base de la réaction décrite précédemment (introduction des groupements amorceurs sur un dextrane partiellement acétylé), le Br i BBBr a tout d'abord été employé pour modifier les fonctions hydroxyle du dextrane dans le DMSO en présence de NEt $_3$ comme base et agent activant (Entrée 1, Tableau II-5). L'effet de la DMAP combinée à la NEt $_3$ a également été étudié (Entrée 2, Tableau II-5). Malheureusement, ces conditions réactionnelles n'ont abouti qu'à de très faibles taux de modification (τ_{Br} inférieurs à 0,5%), et ceci même en présence de DMAP. Comme discuté dans le paragraphe I.B.2.b, des réactions secondaires peuvent avoir lieu dans le DMSO. Dans ce cas précis, le mécanisme proposé, basé sur les travaux de Swern, est représenté dans le Schéma II-18. Corey et Kim ont décrit la réaction instantanée d'un bromure d'acide sur le DMSO formant un composé intermédiaire [R-C(O)-O-S $^+$ (CH $_3$)]Br $^-$ (**1**)^[115, 116]. En présence de base telle que NEt $_3$, cet intermédiaire peut réagir avec les fonctions hydroxyle du dextrane aboutissant à la formation d'une fonction cétone sur les cycles glucopyranose (**2**). Malgré des analyses par RMN ^{13}C et par IRTF, cette fonction cétone n'a jamais pu être observée dans notre cas. Cependant, nous

pensons que la présence du DMSO était suffisante pour désactiver la totalité du bromure d'acyle employé et ainsi limiter la réaction d'estérification.

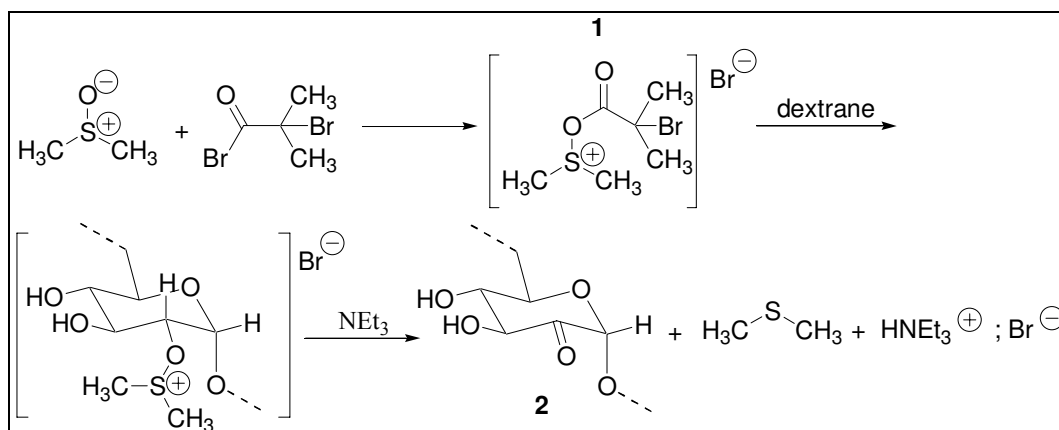


Schéma II-18 : Réaction de Swern dans le cadre d'une introduction directe des groupements amorceurs sur le dextrane.

A cause des faibles τ_{Br} observés, nous avons cherché à réaliser cette modification chimique dans un autre solvant afin d'éviter ces réactions secondaires. Sur la base des travaux de Bamford ^[16], un mélange formamide/DMF/CH₂Cl₂ (rapport volumique = 50/45/5) a été testé pour solubiliser le dextrane et réaliser l'introduction des groupements amorceurs à température ambiante par réaction avec le Br_iBBr (Entrée 3, Tableau II-5) ou avec l'acide 2-bromoisobutanoïque (HOOC*i*PrBr) activé par le CDI (Entrée 4, Tableau II-5). Dans le second cas, l'acide a été activé pendant 2h par le CDI avant son introduction dans la solution de dextrane afin d'éviter les réticulations intermoléculaires entre les chaînes polysaccharide. Les résultats obtenus après purification ont démontré de très faibles taux de modification dans les deux cas, équivalents à ceux des synthèses menées dans le DMSO. Contrairement à Bamford ^[16], l'estérification des fonctions hydroxyle du dextrane par activation d'acide carboxylique à l'aide du CDI ne nous a pas permis d'obtenir une introduction suffisante de groupements macroamorceurs. Malgré la présence de DMAP, de NEt₃ et une durée de réaction plus importante (Entrée 5 et 6, Tableau II-5), le Br_iBBr ne permet pas l'obtention d'un taux en groupements amorceurs sur le dextrane supérieur à 1,5% (soit un DS de 0,05).

Bontempo a réalisé l'introduction directe de groupements amorceurs d'ATRP en milieu hétérogène dans une solution de DMF sur le pullulane et le dextrane ^[108]. Dans le cas particulier du dextrane, la réaction avec le chlorure de 2-chloropropanoyle (2CPCl), catalysée par la DMAP, avait conduit à un DS de 0,1 (c'est-à-dire un taux de modification de 3,3%). Des essais d'introduction du groupement amorceur d'ATRP ont été réalisés dans le DMF en employant soit le Br_iBBr, soit le 2CPCl comme réactifs (respectivement Entrées 7 et 8,

Tableau II-5) en présence de DMAP. Malheureusement, après 24h, les analyses par RMN ^1H dans le DMSO- d_6 n'ont pas permis d'observer le pic à 1,9 ppm, caractéristique des CH_3 des groupements amorceurs.

Tableau II-5: Recherche des conditions permettant l'introduction directe des groupements amorceurs sur le dextrane T₄₀. Réactions effectuées à 25°C.

Entrée	Solvant	Réactif (mol / mol OH)	Activateur (mol / mol OH)	Base (mol / mol OH)	Temps de réaction	τ_{Br} (%) ^a
1	DMSO	BrIBr (0.6)	-	NEt ₃ (1)	24h	0.1
2	DMSO	BrIBr (0.6)	DMAP (0.05)	NEt ₃ (1)	24h	0.3
3	Formamide/DMF/CH ₂ Cl ₂	BrIBr (0.6)	-	-	24h	0.2
4	Formamide/DMF/CH ₂ Cl ₂	HOOC <i>i</i> PrBr (2)	CDI (1)	-	24h	0.2
5	Formamide/DMF/CH ₂ Cl ₂	BrIBr (1)	-	NEt ₃ (1)	96h	1.4
6	Formamide/DMF/CH ₂ Cl ₂	BrIBr (1)	DMAP (1)	NEt ₃ (1)	96h	1.5
7	DMF	BrIBr (0.6)	DMAP (1)	-	24h	0
8	DMF	2CPCI (0.6)	DMAP (1)	-	24h	0

a : calculé à partir de l'équation (I-12) (cf. paragraphe III.A.2)

II.A.2. Utilisation d'un anhydride d'acide

Compte-tenu des résultats précédents, nous avons décidé de remplacer le BrIBr par l'anhydride d'acide correspondant (Figure II-22) afin de réaliser la modification du dextrane en milieu homogène dans le DMSO.

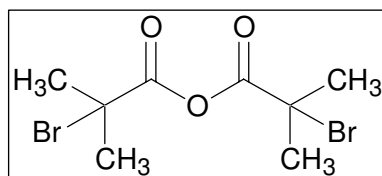


Figure II-22 : Structure chimique de l'anhydride 2-bromoisobutanoïque.

Cet anhydride a déjà été utilisé pour la synthèse de macroamorceurs d'ATRP. Ainsi, des macroamorceurs à base de β -cyclodextrine ont été obtenus par Haddleton par réaction de l'anhydride 2-bromoisobutanoïque activé par une quantité catalytique de DMAP, en solution homogène dans la pyridine. Après 96 heures de réaction à température ambiante, une modification totale des OH avait été obtenue ^[113]. Malmström a également utilisé cet anhydride pour obtenir des macroamorceurs d'ATRP à partir de l'hydroxy propylcellulose ^[117]. La réaction avait été effectuée pendant 12h à température ambiante dans le DMF, en présence de DMAP et de pyridine.

Compte-tenu de nos études précédentes, nous avons adapté les conditions d'acétylation du dextrane en utilisant cet anhydride à la place de l'anhydride acétique. La synthèse de l'anhydride 2-bromoisobutanoïque a tout d'abord été réalisée ^[113] (cf. partie

expérimentale). Après purification, cet anhydride est ajouté au dextrane solubilisé dans le DMSO à température ambiante. Le mélange DMAP/pyridine est utilisé comme catalyseur/capteur de proton (Schéma II-19). Dans ces conditions, une gamme de DexBr a été produite avec des taux en groupements amorceurs compris entre 0.5% et 15%. Les macroamorceurs seront nommés DexBr et plus précisément DexBr τ_{Br} avec τ_{Br} le nombre moyen de groupements amorceurs pour 100 fonctions hydroxyle du dextrane initial.

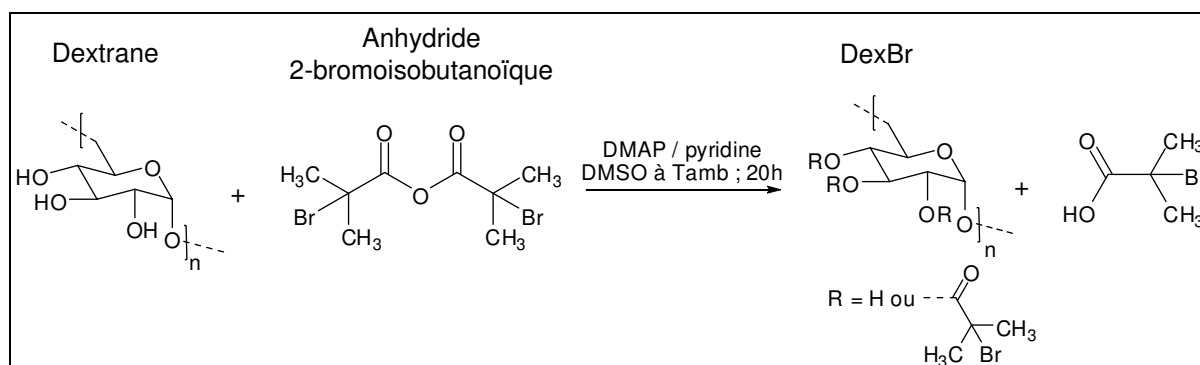


Schéma II-19 : Introduction directe de groupements amorceurs 2-bromoisobutanoate sur le dextrane.

II.B.MISE EN EVIDENCE DES GROUPEMENTS AMORCEURS SUR LE DEXTRANE

L'introduction de groupements amorceurs d'ATRP sur le dextrane a été vérifiée par RMN et par spectroscopie IRTF-ATR.

Ainsi, les analyses par RMN ^1H et par RMN ^{13}C , ont permis d'observer l'apparition d'un pic résonnant à 1,9 ppm en proton et à 31 ppm en carbone, caractéristique des CH_3 des groupements amorceurs^[19, 110, 113] (Figure II-23). Comme dans le cas des fonctions acétate, la présence de ces fonctions esters sur le cycle dextrane induit également le déplacement chimique des hydrogènes glucosidiques et des fonctions hydroxyle dans la zone [4,2 – 5,7] ppm.

Les taux de substitution (τ_{Br}) en groupements amorceurs des dextrans ont été estimés par RMN ^1H dans le DMSO- d_6 à l'aide de l'équation II-12.

$$\tau_{Br} (\%) = \frac{A_{Br}}{A_1} \times \frac{4 \times 100}{18} \quad \text{Équation II-12}$$

Cette équation fait intervenir les aires des pics correspondants aux 6 protons des groupements amorceurs (A_{Br}) situés à 1,9 ppm, l'aire (A_1) du massif situé entre 4,0 et 5,7 ppm correspondant aux protons du $H_{anomérique}$ et à ceux des OH résiduels et des $H_{glucosidiques}$ « déplacés » (Figure II-24). Comme précédemment, l'aire située entre 4,0 et 5,7 ppm est considérée comme invariable et égale à 4 protons.

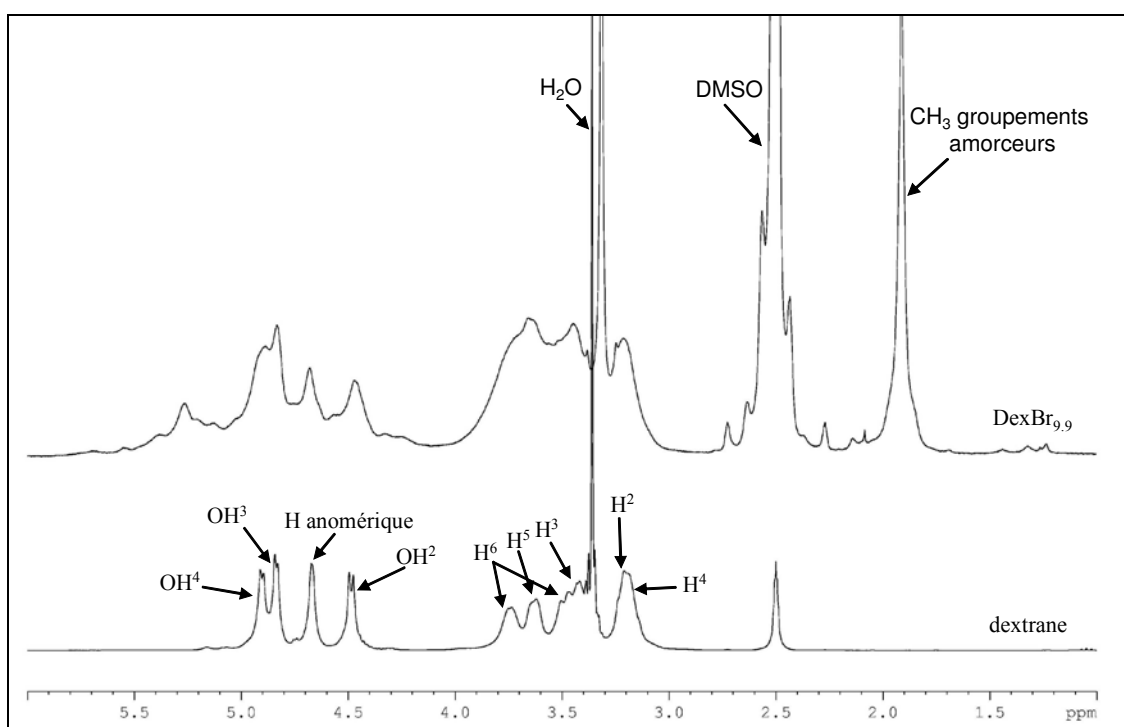


Figure II-23: Spectres RMN ^1H du dextrane T_{40} (en bas) et du $\text{DexBr}_{9.9}$ (en haut) dans le $\text{DMSO}-d_6$.

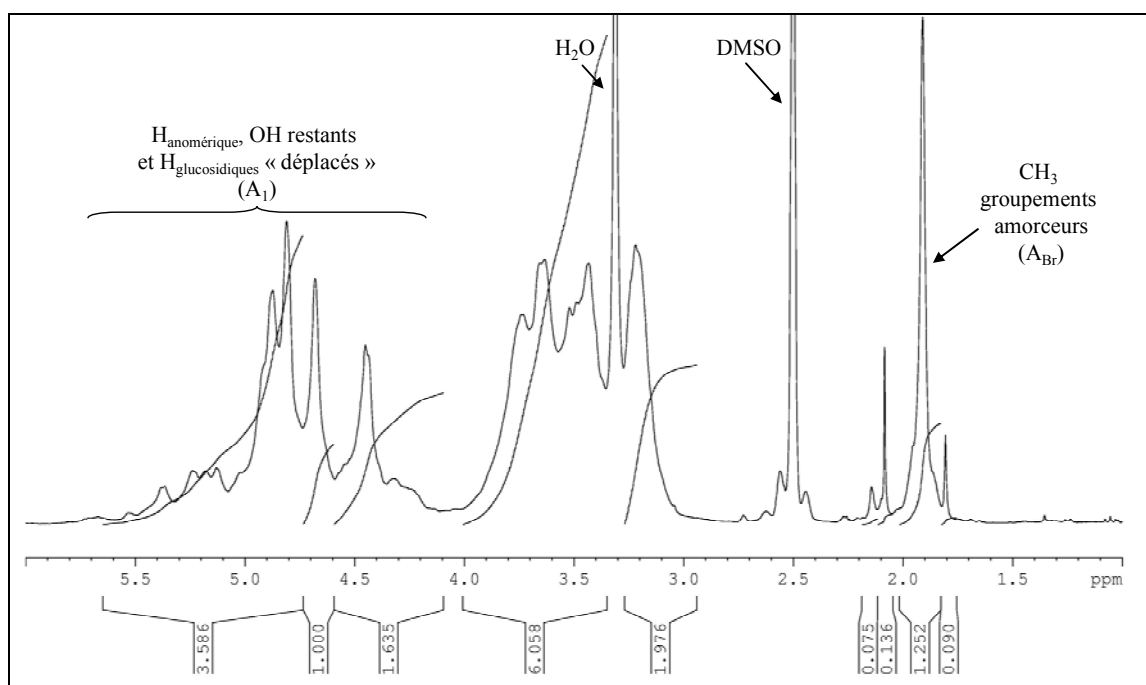


Figure II-24 : Spectre RMN ^1H du $\text{DexBr}_{4.5}$ dans le $\text{DMSO}-d_6$.

L'introduction des groupements amorceurs sur le dextrane a également été observée par spectroscopie IRTF-ATR (Figure II-25). Ainsi, de nouveaux pics caractéristiques sont apparus :

- A 1734 cm^{-1} se situent les bandes de vibration correspondant à la liaison C=O des fonctions ester, ce qui prouve leur présence sur les unités glucopyranose.
- A 1279 cm^{-1} apparaît la bande de déformation des CH_3 des groupements amorceurs.

D'autre part, la bande correspondant aux fonctions alcool, située à $3000\text{-}3750\text{ cm}^{-1}$, disparaît progressivement lorsque le taux de modification augmente. Ces observations sont en accord avec la littérature ^[19, 108].

II.C.INFLUENCE DES CONDITIONS OPERATOIRES SUR LE TAUX DE MODIFICATION (τ_{BR})

A température ambiante, le rapport molaire OH/DMAP/pyridine étant fixé à 1/0,05/3, l'influence de la quantité d'anhydride 2-bromoisobutanoïque sur le rendement de la réaction d'estérification a été étudiée. Comme le montre la Figure II-26, et bien que non-quantitative, cette évolution est linéaire et permet donc d'obtenir un DexBr avec un taux en groupements amorceurs variable, donc facilement maîtrisable.

L'efficacité obtenue est de 24%, ce qui est plus faible que dans le cas de l'acétylation avec l'anhydride acétique (cf. paragraphe I.C.6). Cependant, l'introduction directe des groupements amorceurs sur le dextrane s'effectue à température ambiante alors que l'acétylation était menée à 50°C , ce qui rend le système réactionnel moins réactif. Ces résultats sont tout à fait convenables compte tenu de nos objectifs, qui étaient d'atteindre un faible taux en groupements amorceurs. Toutefois, l'efficacité peut être améliorée en modifiant quelques facteurs : 1) augmenter la quantité de DMAP ; 2) utiliser la triéthylamine au lieu de la pyridine (activité catalytique plus importante) ^[14]; 3) augmenter le temps de réaction ; ou encore 4) accroître la température de réaction.

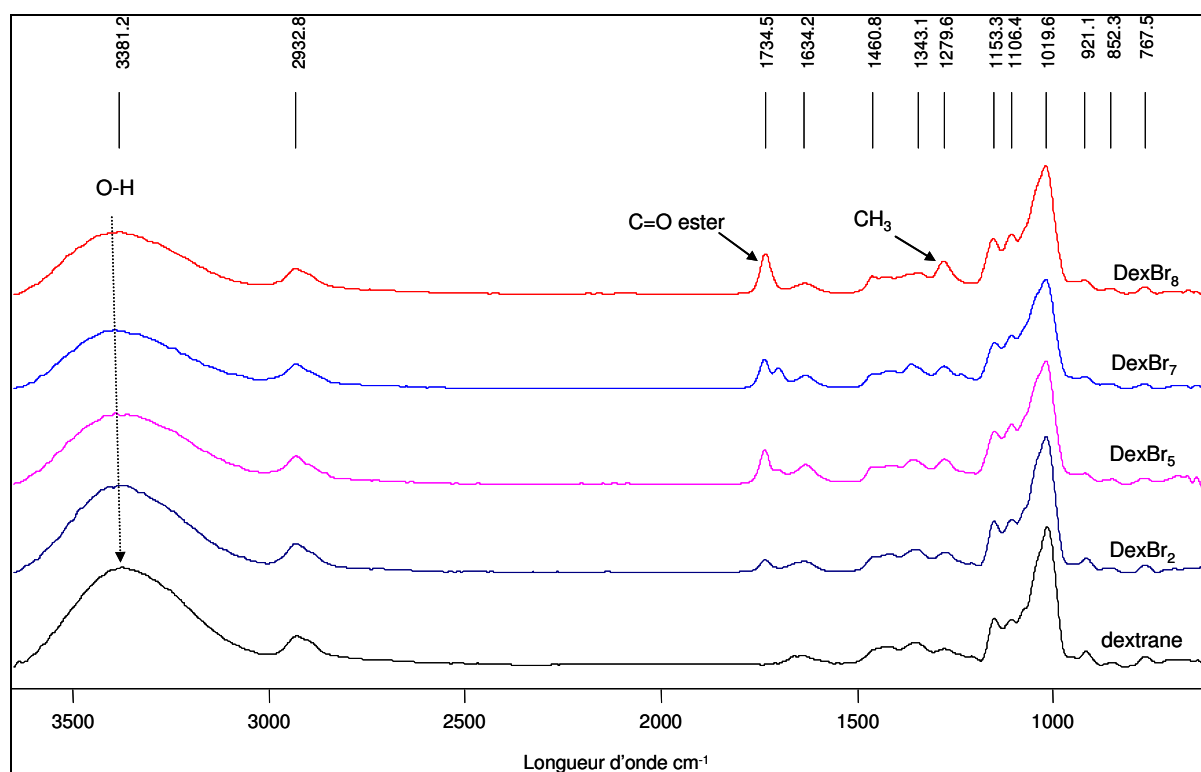


Figure II-25 : Spectres IRTF-ATR du dextrane T₄₀ et de différents DexBr.

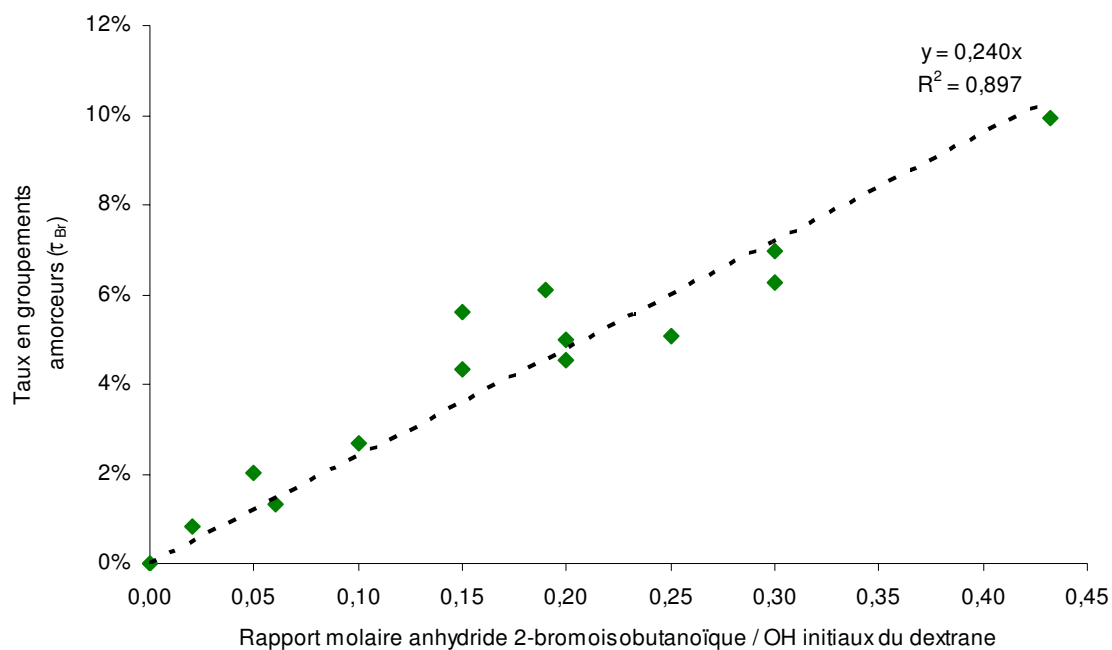


Figure II-26 : Influence de la quantité d'anhydride 2-bromoisobutanoïque employée sur le taux en groupements amorceurs. Synthèses réalisées à température ambiante pendant 20h avec OH/DMAP/pyridine de 1/0,05/3.

II.D.SOLUBILITE DES MACROAMORCEURS DEXBR

Comme le dextrane natif, ces macroamorceurs ont une bonne solubilité dans le DMSO et dans l'eau pour les taux de modification obtenus, à savoir inférieurs à 10% par rapport aux fonctions hydroxyle initiales du dextrane initial (Tableau II-6).

Tableau II-6 : Solubilité de macroamorceurs DexBr dans différents solvants. Essais effectués à température ambiante. [DexBr] = 1 mg/ml.

Solvant	E _T (kcal mol ⁻¹)	Taux en groupements amorceurs (τ _{Br})				
		2%	3%	5%	7%	9%
Eau	63,1	+	+	+	+	+
DMSO	45,1	+	+	+	+	+
Ethanol	51,9	-	-	-	-	-
Acétone	42,2	-	-	-	-	-
THF	37,4	-	-	-	-	-
Chloroforme	39,1	-	-	-	-	-
Toluène	34,3	-	-	-	-	-

E_T = paramètre de polarité de Reichard ^[96]

III.ORDRE DE REACTIVITE DES DIFFERENTS OH DU DEXTRANE

La différence de réactivité des diverses fonctions alcool portées par les sucres ou par les polysaccharides est reconnue depuis longtemps ^[118]. Les études menées sur l'estérification du dextrane ont démontré une réactivité variable des fonctions alcool selon la nature de l'agent employé ^[91, 92, 83]. Cependant, dans de nombreux cas, l'alcool OH² semble être le plus réactif. Cette réactivité exacerbée est due à la formation d'une liaison hydrogène entre cet alcool et l'oxygène voisin situé sur le carbone n° 1 (les deux oxygènes sont en position *cis*) qui augmente la basicité du OH² (Figure II-27). La réactivité de la fonction OH³ est également importante du fait de son moindre encombrement stérique. Selon la nature du réactif employé, sa réactivité peut être supérieure au OH⁴, voire même au OH². C'est ainsi le cas lors de l'emploi de réactifs très fortement encombrés ^[91, 87]. Au contraire, l'ordre généralement observé dans le cas de l'estérification du dextrane est : OH²>>OH⁴>OH³ ^[91, 92, 66, 119]. Dans certains cas, comme l'acétylation du dextrane, la réactivité supérieure du OH⁴ par rapport au OH³ est expliquée par la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre le OH⁴ d'un cycle glucopyranose et le groupement carbonyle de l'acétate alors fixé sur le C² de l'unité voisine (Figure II-27) ^[91]. Cependant, Belder et coll. ont reporté que l'estérification du dextrane par l'anhydride acétique dépendait du milieu réactionnel. Il semble que les trois fonctions hydroxyle ont une réactivité équivalente lors d'une acétylation en milieu aqueux alcalin, alors que la réactivité de la fonction OH² est accrue quand

l'acétylation est réalisée en présence de pyridine ^[120]. Rappelons que dans notre cas, les modifications du dextrane (acétylation et introduction des groupements amorceurs) sont réalisées en présence de pyridine, DMAP ou NEt_3 .

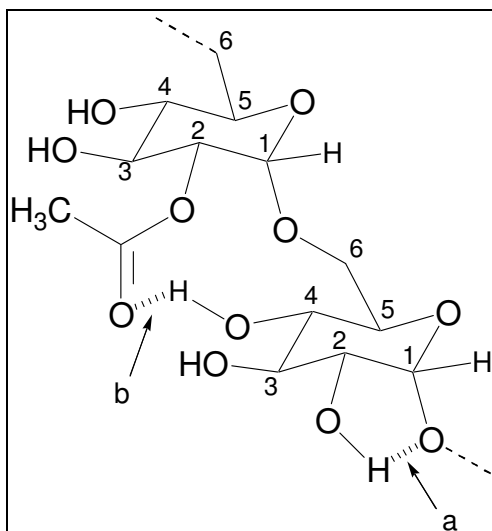


Figure II-27 : Représentation des liaisons hydrogène entre a) OH^2 et l'oxygène reliant deux unités glucopyranose et b) entre la fonction carbonyle d'un acétate fixé sur le C^2 et l' OH^4 d'un cycle voisin.

Une étude comparative de plusieurs spectres RMN ^1H de différents DexAc (Figure II-28, 10% < taux d'acétylation < 71%) et de divers DexBr (Figure II-29, 3% < taux en groupements amorceurs < 10%) a été menée afin de déterminer l'ordre de réactivité des fonctions hydroxyle dans les conditions de synthèse utilisées. Afin de mener à bien cette étude, plusieurs hypothèses ont été posées:

- Toutes les unités glucopyranose du dextrane sont équi-accessibles, ce qui paraît raisonnable puisque les réactions de modification ont lieu en milieu homogène.
- L'effet des bouts de chaîne est négligeable.
- La substitution d'une fonction alcool ne modifie pas la réactivité des fonctions hydroxyle adjacentes.

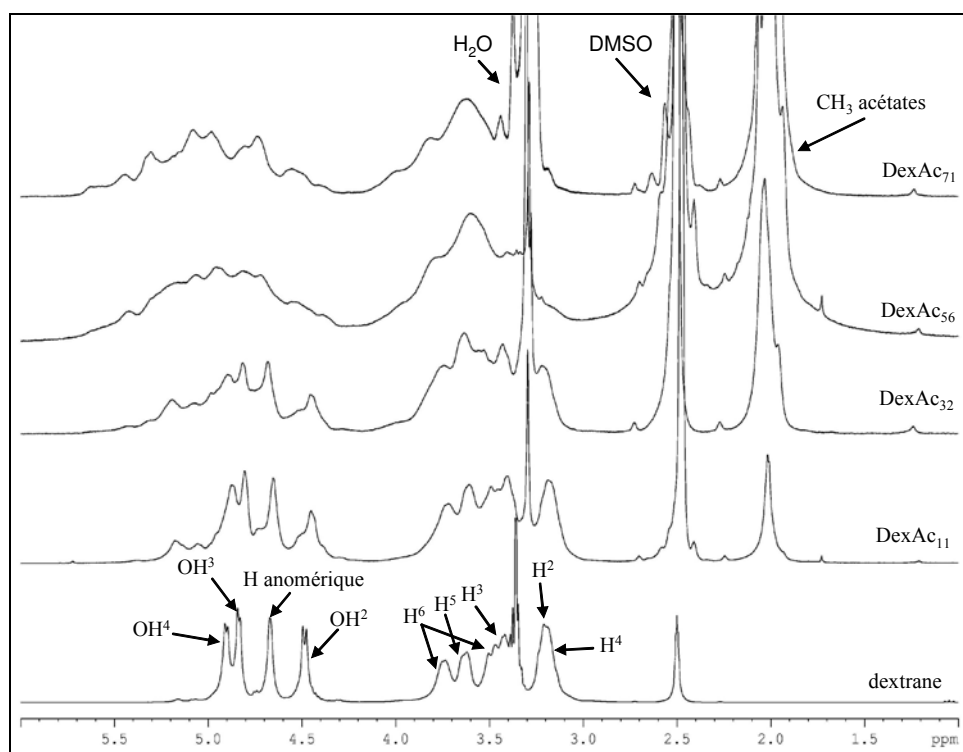


Figure II-28 : Spectres RMN ^1H dans le $\text{DMSO-}d_6$ du dextrane T_{40} et de différents dextrans partiellement acétylés.

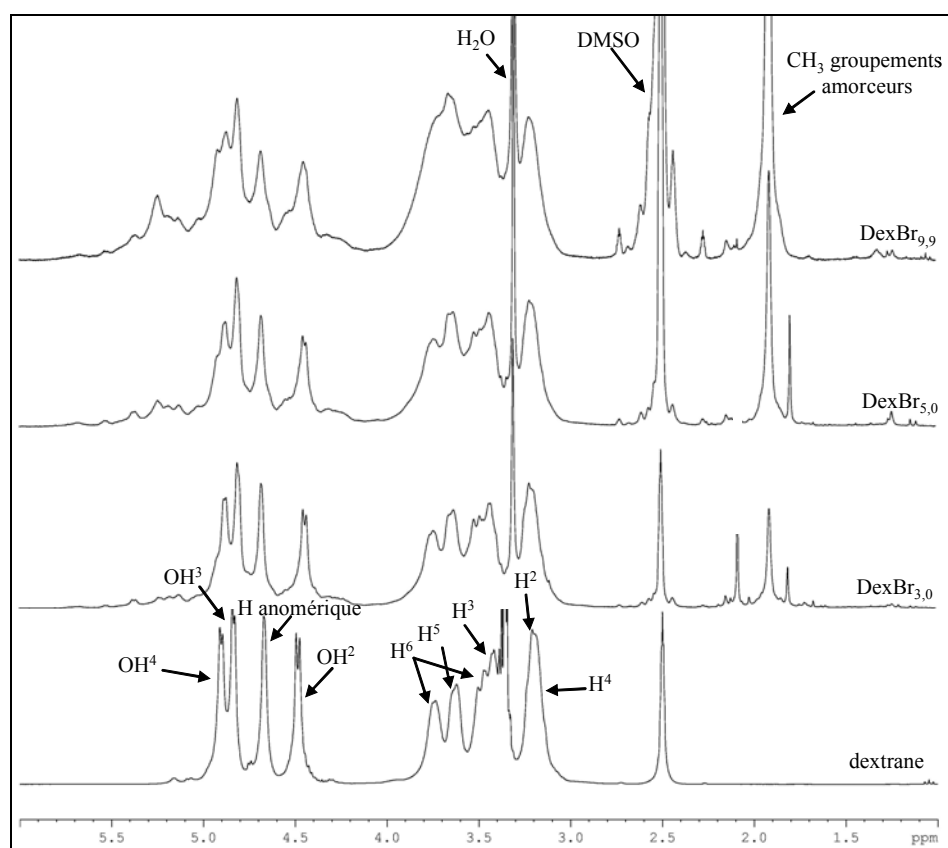


Figure II-29 : Spectres RMN ^1H dans le $\text{DMSO-}d_6$ du dextrane T_{40} et de différents dextrans porteurs de groupements amorceurs.

Sur ces spectres, il apparaît une déformation prononcée du massif correspondant aux $H_{\text{glucosidiques}}$ (3-4 ppm) et de celui de la zone [4,2-5,7] ppm au fur et à mesure de la modification. Comme discuté précédemment (cf. paragraphe I.C.4), ceci est dû à l'évolution du déplacement chimique des $H_{\text{glucosidiques}}$ situés sur les carbones porteurs des fonctions ester. Les hydrogènes glucosidiques situés sur les carbones adjacents voient également leur déplacement chimique se modifier légèrement et continuent à résonner dans la zone [3-4] ppm, ce qui rend délicat l'attribution exacte du massif. L'hydrogène anomérique connaît également le même sort.

Afin d'établir l'ordre de réactivité des différentes fonctions OH, concentrons-nous sur les faibles taux de modification τ_{Ac} et τ_{Br} . Dans les deux cas étudiés, l'évolution de l'aire des différents pics situés entre 4,2 et 5,7 ppm permet de conclure que l'aire du pic caractéristique du proton OH^2 (4,5 ppm dans le cas du dextrane) diminue le plus rapidement, et ce dès les plus faibles taux de modification. Ceci démontre la forte réactivité de OH^2 . Il semble ensuite que OH^4 soit préférentiellement modifié par rapport à OH^3 , cependant la tendance n'est pas nette dans le cas de l'acétylation. Ainsi, pour l'acétylation, il apparaît que l'ordre de réactivité est $\text{OH}^2 > \text{OH}^4 > \text{OH}^3$. Dans le cas de DexBr, la superposition des spectres démontre clairement un ordre de réactivité $\text{OH}^2 > \text{OH}^4 > \text{OH}^3$.

Il est intéressant de noter qu'aucune différence significative dans l'ordre de réactivité des OH n'est observée entre la modification chimique par l'anhydride acétique ou l'anhydride 2-bromoisobutanoïque, malgré un encombrement plus important du second anhydride qui aurait pu favoriser en priorité la réaction sur l' OH^3 [91]. Cependant, dans les deux cas, l'ordre de réactivité des fonctions hydroxyle est similaire à celui obtenu lors d'un mécanisme ionique lors de l'emploi d'un chlorure d'acyle et de la pyridine [91]. Ceci paraît logique puisque l'utilisation de la DMAP avec un anhydride fournit une espèce intermédiaire ionisée similaire.

Après avoir déterminé l'ordre de réactivité des fonctions alcool, on peut également tirer une conclusion sur la position des greffons dans le copolymère final. Ainsi, par la Voie B, les quelques groupements amorceurs seront principalement fixés sur l' OH^2 et par conséquent les quelques greffons PMMA seront liés au dextrane *via* cette position. Au contraire, lors de la synthèse des DexAcBr, les groupes amorceurs seront principalement fixés sur les OH^3 et OH^4 car des taux élevés d'acétylation sont obtenus. Les greffons PMMA dans le copolymère final obtenu par la Voie A seront alors essentiellement fixés sur ces mêmes alcools.

IV. STABILITE CHIMIQUE DU DEXTRANE

Parallèlement à la synthèse des macroamorceurs, nous avons cherché à déterminer si le dextrane subissait une hydrolyse acide au cours des étapes de modification d'acétylation et d'introduction des groupements amorceurs qui ont permis la synthèse des DexAc, DexAcBr et DexBr. Ainsi, la longueur de la partie hydrophile des glycopolymères dextrane-g-PMMA obtenus sera précisément connue.

La dégradation de la chaîne polysaccharide entraîne une diminution de la masse molaire du dextrane, laquelle sera évaluée par chromatographie d'exclusion stérique en phase aqueuse (NaNO_3 0,1M) couplée à la diffusion de la lumière (SEC-MALLS).

IV.A. METHODES D'ANALYSES

Pour évaluer la dégradation d'un dextrane au cours d'une étape de modification, il existe deux méthodes :

1. La première méthode, dite méthode à « blancs », est réalisée sur le dextrane initial. Il subit l'ensemble du protocole des modifications chimiques, mais sans ajout des réactifs (anhydride acétique, BrIBr ou l'anhydride 2-bromoisobutanoïque).

2. La seconde méthode met en jeu le caractère réversible des réactions de modification chimique. Ainsi, après modification du dextrane, il est possible de cliver les groupements acétate et/ou amorceurs dans des conditions douces (cette réaction de déprotection doit être effectuée dans des conditions non dégradantes pour la chaîne polysaccharide) et d'analyser le dextrane récupéré dans un deuxième temps.

Dans les deux cas, les masses molaires ($\overline{M}_n$ et $\overline{M}_w$) et l'indice de polymolécularité (I_p) du dextrane « final », déterminés par SEC-MALLS en milieux aqueux, sont comparés à ceux du dextrane natif.

IV.B. METHODES A « BLANCS »

Le dextrane T_{40} initial (T_{40}) a subi l'ensemble du protocole opératoire des étapes de synthèse sans que les réactifs aient été ajoutés au milieu réactionnel. Le polysaccharide a été analysé après chaque étape (cf. partie expérimentale) et portera désormais l'intitulé Dexstab.

- Dexstab 1 : T_{40} ayant subi une dialyse et une lyophilisation.
- Dexstab 2 : T_{40} ayant subi les conditions opératoires de l'acétylation (50°C pendant 24h), puis purifié par dialyse et lyophilisation.

- Dexstab 3 : T₄₀ ayant subi les conditions opératoires de l'introduction des groupements amorceurs à partir d'un DexAc (Voie A), puis purifié par dialyse et lyophilisation.
- Dexstab 4 : T₄₀ ayant subi les conditions opératoires de l'introduction des groupements amorceurs à partir du dextrane initial (Voie B), puis purifié par dialyse et lyophilisation.

Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau II-7. Nous avons ainsi pu constater qu'une purification par dialyse membranaire fractionnait légèrement le dextrane (Dexstab 1, Tableau II-7). En effet, l'augmentation de la $\overline{M}_n$ et la diminution de l'indice de polymolécularité indiquent que les plus petites chaînes ont été éliminées au cours de cette purification. Les données obtenues pour les Dexstab 2, 3 et 4 permettent d'affirmer que le dextrane n'est pas dégradé dans les conditions expérimentales employées pour conduire l'acétylation ou l'introduction des groupements amorceurs à partir d'un DexAc ou du dextrane initial.

L'absence de dégradation due au protocole opératoire (séchage, influence de température, solvant, ..) a ainsi pu être vérifiée. Cependant, l'influence des réactifs sur la dégradation du dextrane ne peut pas être étudiée de cette façon. La seconde méthode décrite précédemment nous a permis d'étudier l'impact des réactifs.

Tableau II-7 : Paramètres macromoléculaires du dextrane T₄₀ et des échantillons ayant subi les différentes méthodes « à blanc » (Dexstab X).

Code	$\overline{M}_n$ (g/mol)	$\overline{M}_w$ (g/mol)	Ip
T ₄₀	33 800	43 000	1,27
Dexstab 1	35 900	42 700	1,19
Dexstab 2	34 250	41 100	1,20
Dexstab 3	36 150	42 600	1,18
Dexstab 4	34 000	41 200	1,21

IV.C. STABILITE APRES MODIFICATION CHIMIQUE DU DEXTRANE

La déprotection des dextrans modifiés par acétylation ou introduction des groupements amorceurs a été effectuée dans des conditions basiques douces. Celles-ci ont été utilisées par l'équipe d'Haddleton lors de la déprotection du (maltoheptose acétylé)-b-PMMA^[121]. Ainsi, une solution de KOH/MeOH 1M a été ajoutée au polymère solubilisé dans le

DMSO avec un rapport molaire ($n_{\text{KOH}}/n_{\text{ester}}$) de 0,06 mole de KOH par mole de groupements acétate et/ou amorceurs sur le dérivé dextrane.

Les DexAc, DexAcBr et DexBr déprotégés seront par la suite nommés respectivement HDexAc, HDexAcBr et HDexBr. Ces composés ont été analysés par SEC-MALLS en milieu aqueux et leurs chromatogrammes ont été comparés au Dexstab correspondant.

IV.C.1. Stabilité du dextrane aux conditions expérimentales de déprotection

Il a été nécessaire d'évaluer tout d'abord la stabilité du dextrane T_{40} au cours de l'étape de déprotection des groupements acétate et/ou amorceurs. Ainsi, le dextrane T_{40} a été placé en conditions de déprotection et des prélèvements ont été effectués après 2 et 6h de réaction. Deux rapports molaires $n_{\text{KOH}}/n_{\text{ester}}$ ont été étudiés sur la base d'un DexAc₁₀₀, c'est-à-dire en considérant que 100% des fonctions OH étaient estérifiées. Les dextrans obtenus ont été purifiés par dialyse et lyophilisation puis analysés par SEC-MALLS phase aqueuse. Les résultats sont résumés dans le Tableau II-8.

Tableau II-8 : Stabilité du dextrane sous les conditions de déprotection des groupements acétate et/ou amorceurs. * déterminée en considérant un dextrane totalement acétylé.

Code	Temps de réaction (h)	$n_{\text{KOH}}/n_{\text{ester}}$ *	$\overline{M}_n$ g/mol	$\overline{M}_w$ g/mol	Ip
DexStab 1			35 900	42 700	1,19
A	2	0,06	35 100	42 700	1,22
B	6	0,06	36 800	44 100	1,20
C	2	0,10	37 900	45 400	1,20
D	6	0,10	35 800	43 500	1,22

De ces résultats, il apparaît que le dextrane ne subit aucune dégradation sous les conditions employées pour la désacétylation. En effet, quels que soient les conditions utilisées et le temps de réaction employé, les $\overline{M}_n$ et les indices de polymolécularité restent relativement équivalents au Dexstab 1. Dans le cas où une dégradation serait survenue, les $\overline{M}_n$ seraient diminuées et l'indice augmenterait en fonction de la durée de réaction et du rapport molaire $n_{\text{KOH}}/n_{\text{ester}}$ employé. De ce fait, nous pouvons conclure que ces conditions de déprotection ne sont pas dégradantes pour le dextrane.

IV.C.2. Stabilité du dextrane lors de l'étape d'acétylation

Les résultats sont résumés dans le Tableau II-9 et les chromatogrammes SEC sont représentés dans la Figure II-30. Rappelons que l'acétylation est réalisée avec l'anhydride acétique en présence de DMAP/pyridine. Bien que ces deux molécules soient censées capter les protons et réagir avec l'acide acétique formé, une hydrolyse des chaînes dextrane est observée au cours de cette étape. Cette dégradation ne peut être attribuée qu'aux réactifs utilisés puisque nous avons démontré que ni les conditions expérimentales ni les conditions de désacétylation n'étaient dégradantes pour le squelette dextrane. De plus, les données du Tableau II-9 démontrent une dégradation du dextrane croissante en fonction de la quantité molaire utilisée d'anhydride acétique. En effet, la $\overline{M}_n$ du dextrane diminue de 34 300 à 32 200 g.mol⁻¹ pour un rapport anhydride/OH de 0,1, alors qu'elle chute jusqu'à environ 18 300 g.mol⁻¹ lorsque ce rapport est de 0,8. Le taux d'acétylation effectif du dextrane ne semble pas être le paramètre clé puisque la dégradation est similaire pour deux dextrans présentant des taux d'acétylation différents (62 et 70%), mais obtenus avec le même rapport anhydride/OH.

Tableau II-9 : Paramètres macromoléculaires du Dexstab 2 et des échantillons obtenus après déprotection des fonctions acétate (HDexAc_r).

Code	$\overline{M}_n$ (g/mol)	Ip	anhydride/OH
Dexstab 2	34 300	1,20	0,0
HDexAc ₁₀	32 200	1,24	0,1
HDexAc ₂₈	31 700	1,19	0,2
HDexAc ₃₁	32 800	1,17	0,3
HDexAc ₄₈	32 600	1,17	0,4
HDexAc ₅₀	30 300	1,21	0,5
HDexAc ₅₆	29 800	1,19	0,6
HDexAc ₆₂	28 700	1,18	0,7
HDexAc ₇₀	28 200	1,21	0,7
HDexAc ₇₁	18 230	1,20	0,8

L'évolution des chromatogrammes SEC est aussi un moyen pour estimer une éventuelle dégradation du dextrane. Comme le montre la Figure II-30, le pic principal se déplace vers les volumes d'élution élevés, c'est-à-dire vers la zone de plus faible masse molaire. De plus, un pic situé au volume d'élution 18 mL apparait et son intensité semble augmenter avec le rapport utilisé anhydride/OH. La présence de ce pic est sans doute due à l'hydrolyse du dextrane en molécules plus petites.

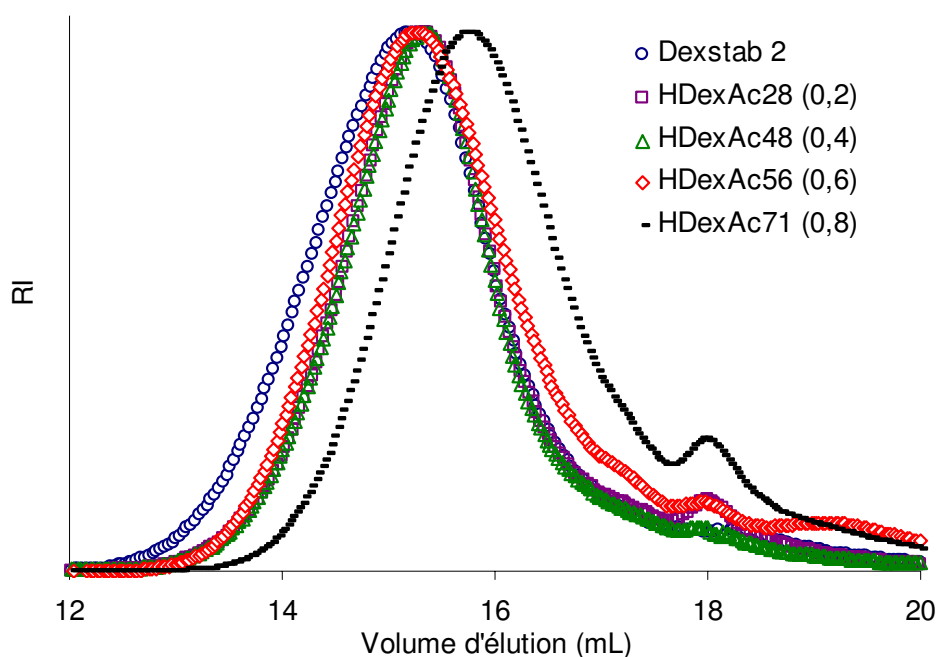


Figure II-30 : Chromatogrammes SEC (détection réfractométrique) du Dexstab 2 et des échantillons obtenus après déprotection de dextrans acétylés (HDexAc_r). Le rapport anhydride/OH utilisé dans la réaction d'acétylation est donné entre parenthèses.

IV.C.3. Stabilité du dextrane lors de l'introduction des groupements amorceurs

a) A partir d'un DexAc

Les composés obtenus après déprotection totale des groupements acétates et amorceurs (notés HDexAcBr) ont été analysés par SEC en phase aqueuse. Les résultats sont résumés dans le Tableau II-10. Quels que soient les composés, il apparaît également une dégradation du dextrane lors de l'étape d'introduction des groupements amorceurs. En effet, en comparant les HDexAc et HDexAcBr issus du même précurseur DexAc, on observe que les HDexAcBr ont systématiquement une masse molaire plus faible. Les données du tableau sur HDexAc₇₀Br_{12,7} et HDexAc₇₀Br_{15,2}, ainsi que leurs chromatogrammes présentés dans la Figure II-31, démontrent que cette dégradation augmente avec la quantité de Br₂/BBr utilisée. Là encore, on peut supposer que la triéthylamine ne joue pas totalement son rôle de capteur de protons et que les protons libres dans le milieu provoquent la dégradation du dextrane avant d'être captés par cette première.

Tableau II-10 : Paramètres macromoléculaires du Dexstab 3 et des échantillons obtenus après déprotection des fonctions acétate et des groupements amorceurs (HDexAc τ_{Ac} , HDexAc τ_{Ac} Br τ_{Br}). a) SEC réalisées avec la solution DMSO/NaNO₃ 0,1M comme éluant. b) Br τ BBR/OR est le rapport molaire en Br τ BBR introduit dans le milieu réactionnel par rapport aux fonctions OR (OH ou OAc) du dextrane partiellement acétylé.

Code	M _n (g/mol)	Ip	anhydride/OH	Br τ BBR/OR ^b
Dexstab 3	36 150	1,18	-	-
HDexAc ₆₂	28 730	1,18	0,7	0
HDexAc ₆₂ Br _{12,8}	25 560	1,25	0,7	0,3
HDexAc ₇₀	28 230	1,21	0,7	0
HDexAc ₇₀ Br _{12,7}	19 220	1,38	0,7	0,2
HDexAc ₇₀ Br _{15,2}	16 050	1,45	0,7	0,3
HDexAc ₇₁ ^a	20 330	1,06	0,8	0
HDexAc ₇₁ Br ₆ ^a	19 200	1,12	0,8	0,1

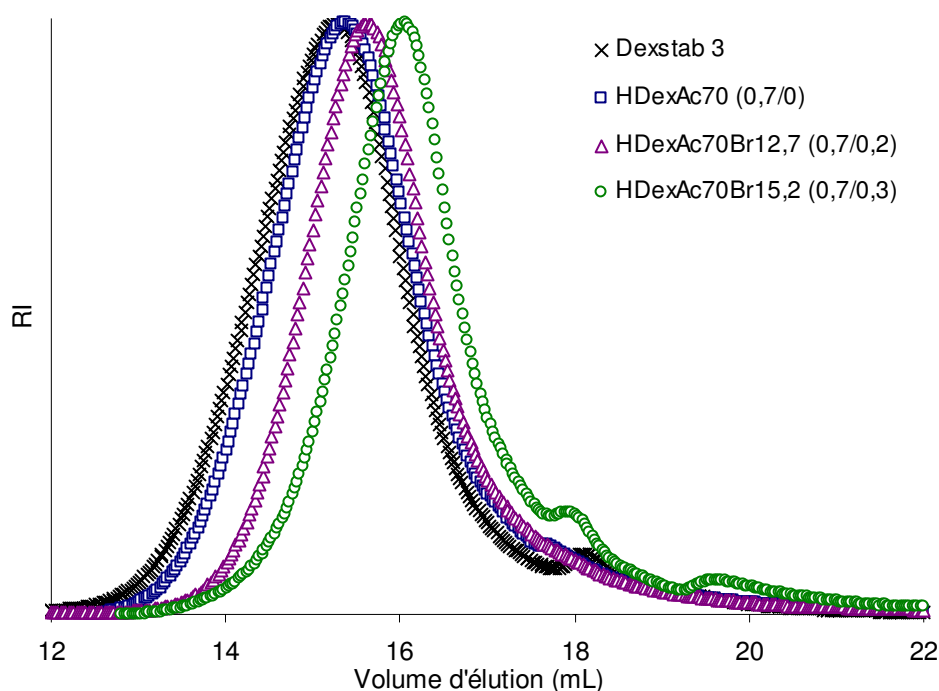


Figure II-31 : Chromatogrammes SEC (détection réfractométrique) du Dexstab 3 et des échantillons obtenus après déprotection des DexAc₇₀Br_{12,7}, DexAc₇₀Br_{15,2} (HDexAc₇₀Br τ_{Br}) et du précurseur correspondant DexAc₇₀ (HDexAc₇₀). Les quantités employées anhydride/OH et Br τ BBR/OR sont indiquées entre parenthèses.

b) A partir du dextrane natif

Comme précédemment, la stabilité du dextrane au cours de cette étape a été évaluée. Les chromatogrammes SEC sont représentés dans la Figure II-32 et les résultats sont rassemblés dans le Tableau II-11. Tout comme l'introduction des groupements amorceurs sur un DexAc, l'introduction directe de ces groupes sur le dextrane provoque une dégradation. Il semble de plus que l'anhydride 2-bromoisobutanoïque soit encore plus dégradant que l'anhydride acétique. Ainsi, lorsque 0,3 équivalents d'anhydride acétique réagissent avec le dextrane à 50°C pendant 24h, le HDexAc correspondant présente une $\overline{M}_n$ proche de 32 800 g.mol⁻¹. Lorsque 0,3 équivalents d'anhydride 2-bromoisobutanoïque réagissent avec le dextrane à température ambiante pendant 20h, le HDexBr obtenu présente seulement une $\overline{M}_n$ de 16 100 g.mol⁻¹. Sur la Figure II-32, on peut observer un pic élué à 18ml, dont l'intensité croît avec la dégradation de la chaîne dextrane.

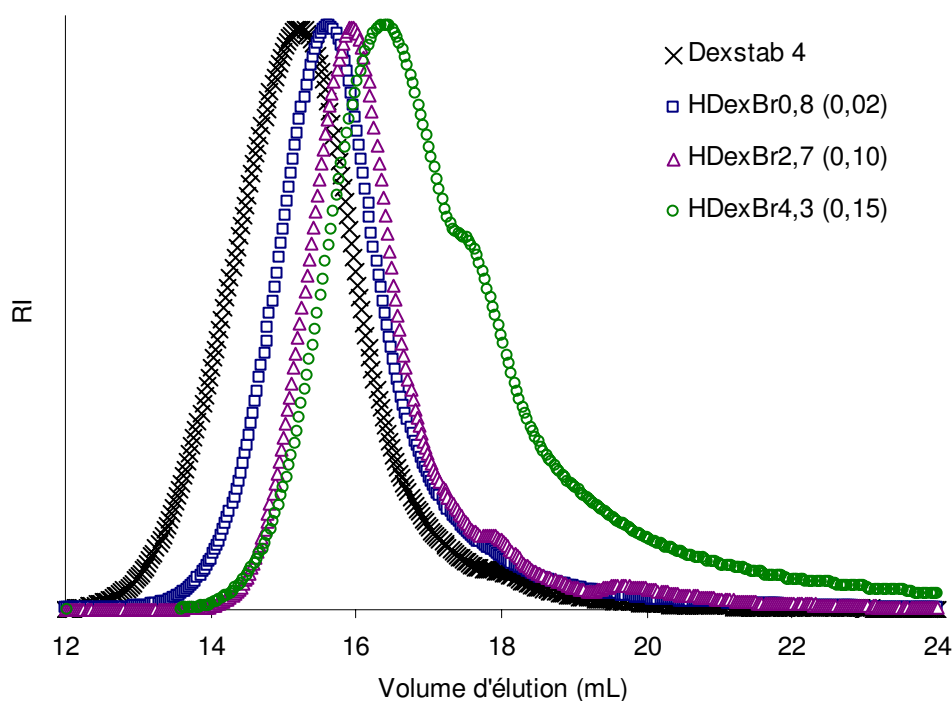


Figure II-32 : Chromatogrammes SEC (détection réfractométrique) du Dexstab 4 et des échantillons HDexBr τ Br. La quantité d'anhydride 2-bromoisobutanoïque introduite lors de la réaction est indiquée entre parenthèses.

Tableau II-11 : Paramètres macromoléculaires du Dexstab 4 et des échantillons HDexBr τ_{Br} .

Code	M _n (g/mol)	Ip	Equivalents d'anhydride 2-bromoisobutanoïque
Dexstab 4	33 980	1,21	0,00
HDexBr _{0,8}	21 560	1,22	0,02
HDexBr _{2,7}	17 440	1,22	0,10
HDexBr _{4,3}	16 900	1,19	0,15
HDexBr _{4,6}	17 130	1,21	0,20
HDexBr _{5,1}	16 370	1,24	0,25
HDexBr _{7,0}	16 120	1,40	0,30

V.RESUME – CONCLUSION DU CHAPITRE

Des macroamorceurs d'ATRP à base de dextrane ont été obtenus en milieu homogène par deux voies de synthèses. La première (Voie A) consiste tout d'abord à acétyler partiellement le dextrane par l'anhydride acétique. Le dérivé DexAc alors obtenu est soluble dans les solvants organiques tels que le THF. Dans ce solvant, l'introduction de groupements amorceurs d'ATRP, de type 2-bromoisobutanoate, est réalisée grâce à l'ajout de Br_iBBr. Dans le cas de la seconde voie (Voie B), ces groupements amorceurs sont introduits directement sur le dextrane par réaction avec l'anhydride 2-bromoisobutanoïque dans le DMSO. Concernant ces synthèses, un certain nombre de points a été étudié :

■ Pour chacune des voies, les modifications effectives ont pu être vérifiées par analyse Infra-Rouge et par RMN. Les taux de modification τ_{Ac} et τ_{Br} ont été estimés et confirmés par différentes techniques d'analyse.

■ Une étude RMN poussée (¹H, ¹³C, ¹H/¹³C-HSQC) a montré la complexité des spectres dont l'allure change au fur et à mesure de la modification du polysaccharide. Néanmoins, l'ordre de réaction des fonctions hydroxyle du dextrane vis-à-vis de l'acétylation et de l'introduction des groupements amorceurs a été respectivement estimé comme OH²>>OH⁴~OH³ et OH²>OH⁴>OH³. De ce fait, la position des greffons après l'étape d'ATRP du MMA devrait être différente selon la voie de synthèse. Dans le cas de la Voie A, et puisqu'en théorie la quasi-totalité des OH² a été estérifiée à des taux d'acétylation de 60-70%, les greffons se situeront majoritairement sur les C³ et C⁴ des unités glucopyranose. Dans le cas de la Voie B, ceux-ci se situeront principalement sur le C² d'un cycle glucopyranose.

■ Pour chacune des modifications chimiques effectuées, les paramètres influençant la réaction ont été étudiés. Ainsi, en variant notamment le rapport molaire réactif/OH du dextrane initial, il est par exemple possible de moduler à souhait les taux d'acétylation dans une large gamme et de faire varier le taux en groupements amorceurs (volontairement fixé entre 0 et 10% des fonctions OH initiales) présent sur le dextrane.

■ Cependant, il a été démontré que chacune de ces modifications chimiques entraîne une dégradation du dextrane. Celle-ci est plus ou moins prononcée en fonction de la nature (anhydrides ou Br_iBBr) et de la quantité de réactif employée. La dégradation est au final plus importante au cours de l'utilisation de l'anhydride 2-bromoisobutanoïque, c'est-à-dire lors de la Voie B.

Les sites amorceurs ainsi introduits sur le dextrane vont permettre de générer les greffons PMMA par ATRP. L'étude de l'ATRP du MMA dans le DMSO fait l'objet du chapitre suivant.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ¹ C. Rouzes, R. Gref, M. Léonard, A. D. Delgado, and E. Dellacherie. « Surface modifications of poly(lactic acid) nanospheres using hydrophobically modified dextrans as stabilizers in an o/w emulsion/evaporation technique » *Journal of Biomedical Materials Research*, **2000**, 1, p. 557-565.
- ² K. B. Wesslén, and B. Wesslén. « Synthesis of amphiphilic amylose and starch derivatives ». *Carbohydrate Polymers*, **2002**, 47, p. 303-311.
- ³ Z. A. Rogovin, A. D. Virnik, K. P. Khomaikov, O. P. Lalatina, and M. A. Penenzhik. « Study of the synthesis of dextran derivatives ». *Journal of Macromolecular Science*, **1972**, A6, p. 569-593.
- ⁴ K. Hashimoto, S-I. Imanishi, M. Okada, and H. Sumitomo. « Chemical modification of the reducing chain end in dextrans and trimethylsilylation of its hydroxyl groups ». *Journal of Polymer Science : Part A*, **1991**, 29, p. 1271-1279.
- ⁵ Y. Ohya, S. Maruhashi, and T. Ouchi. « Graft polymerization of L-lactide on pullulan through the trimethylsilyl protection method and degradation of the graft copolymers ». *Macromolecules*, **1998**, 31, p. 4662-4665.
- ⁶ Y. Ohya, S. Maruhashi, and T. Ouchi. « Preparation of poly(lactic acid)-grafted amylose through the trimethylsilyl protection method and its biodegradation » *Macromolecular Chemistry and Physics*, **1998**, 199, p. 2017-2022.
- ⁷ C. Nouvel, P. Dubois, E. Dellacherie, and J-L. Six. « Controlled synthesis of amphiphilic biodegradable polylactide-grafted dextran copolymers ». *Journal of Polymer Science : Part A*, **2004**, 42, p. 2577-2588.
- ⁸ C. Nouvel, C. Frochet, V. Sadler, P. Dubois, E. Dellacherie, and J-L. Six. « Poly(lactide)-grafted dextrans : synthesis and properties at interfaces and in solution ». *Macromolecules*, **2004**, 37, p. 4981-4988.
- ⁹ I. Ydens, D. Rutot, P. Degée, J-L. Six, E. Dellacherie, and P. Dubois. « Controlled synthesis of poly(ϵ -caprolactone)-grafted dextran copolymers as potential environmentally friendly surfactants ». *Macromolecules*, **2000**, 33, p. 6713-6721.
- ¹⁰ T. H. Chan, and M. Lalonde. « Use of organosilicon reagents as protective groups in organic synthesis ». *Synthesis*, **1985**, 9, p. 817-845.
- ¹¹ B. Wong, K. Ohno, and D. M. Haddleton. « Synthesis of star polymers containing a cyclodextrin core by living radical polymerization » *Polymeric Materials: Science and Engineering*, **2001**, 84, 957-958.
- ¹² E. J. Corey, and A. Venkateswarlu. « Protection of hydroxyl groups as tert-butyldimethylsilyl derivatives ». *Journal of American Chemical Society*, **1972**, 94, p. 6190-6191.
- ¹³ M. Sánchez-Chaves, and F. Arranz. « Water-insoluble dextran polymers by grafting of hydrophobic groups. I. Reaction with butyric anhydride and heterogeneous hydrolysis of the partially modified dextran » *Angewandte Makromolekulare Chemie*, **1983**, 118, p. 53-63.
- ¹⁴ M. Sánchez-Chaves, and F. Arranz. « Water-insoluble dextran by grafting. II. Reaction of dextran with n-alkyl chloroformates. Chemical and enzymic hydrolysis » *Makromolekulare Chemie*, **1985**, 186, p. 17-29.
- ¹⁵ A. R. Jeonners, and C. A. Wilham. « Dextran triacetates ». *Journal of the American Chemical Society*, **1952**, 74, p. 5339-5341.
- ¹⁶ C. H. Bamford, I. P. Middleton, and G. Al-Lamee Kadem. « Studies of the esterification of dextran : Routes to bioactive polymers and graft copolymers » *Polymer*, **1986**, 27, p. 1981-1985.
- ¹⁷ C. Houga, J-F. Le Meins, R. Borsali, D. Taton, and Y. Gnanou. « Synthesis of ATRP-induced dextran-b-polystyrene diblock copolymers and preliminary investigation of their self-assembly in water ». *Chemical Communications*, **2007**, p. 3063-3065.
- ¹⁸ A. Carlmark, and E. Malmström. « Atom transfer radical polymerization from cellulose fibers at ambient temperature ». *Journal of American Chemical Society*, **2001**, 124, p. 900-901.
- ¹⁹ D. M. Haddleton, and K. Ohno. « Well-defined oligosaccharide-terminated polymers from living radical polymerization » *Biomacromolecules*, **2000**, 1, p. 152-156.
- ²⁰ H. Bates, J. W. Fisher, and J. R. Smith. GB 737566 CAN 50:38373 **1955**.
- ²¹ O. B. Wurzburg. « Acetylation ». ed. R. L. Whistler. *Methods in carbohydrate Chemistry*, vol. 4, Academic press, New York, **1964**.
- ²² G. Höfler, W. Steglich, and H. Vorbrügger. « 4-Dialkylaminopyridines as Highly Active Acylation Catalysts ». *Angewandte Chemie International Edition*, **1978**, 17, p. 569-583.
- ²³ S. Xu, I. Held, B. Kempf, H. Mayr, W. Steglich, and H. Zipse. « The DMAP-Catalyzed Acetylation of Alcohols - A Mechanistic Study » *Chemistry - A European Journal*, **2005**, 11, p. 4751-4757.
- ²⁴ M. S. Parmerter. US 3620913 CAN 76:73995 **1971**.

- ²⁵ C.E. Brockway. « Copolymerization of methyl methacrylate with unsaturated esters of granular starch ». *Journal of Polymer Science : Part A*, **1965**, 3, p. 1031-1036.
- ²⁶ J. M. Fang, P.A Fowler, C. Sayers, and P.A Williams. « The chemical modification of a range of starches under aqueous reaction conditions ». *Carbohydrate Polymers*, **2004**, 55, p. 283-289.
- ²⁷ R.C Sun, X. F. Sun, and X. Bing. « Succinoylation of wheat straw hemicelluloses with a low degree of substitution in aqueous systems ». *Journal of Applied Polymer Science*, **2002**, 83, p. 757-766.
- ²⁸ S. Fischer, W. Voigt, and K. Fischer. « The behaviour of cellulose in hydrated melts of the composition $\text{LiXCN} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($\text{X}=\text{I}^-, \text{NO}_3^-, \text{CH}_3\text{COO}^-, \text{ClO}_4^-$) ». *Cellulose*, **1999**, 6, p. 213-219.
- ²⁹ H. Leipner, S. Fischer, E. Brendler, and W. Voigt. « Structural changes of cellulose dissolved in molten salt hydrates ». *Macromolecular Chemistry and Physics*, **2000**, 201, p. 2041-2049.
- ³⁰ T. Heinze, T. Liebert, and A. Koschella. « Esterification of polysaccharides ». ed. T. Heinze, T. Liebert, and A. Koschella. Springer, **2006**.
- ³¹ A. J. Mancuso, D. S. Brownfain, and D. Swern. « Structure of the dimethyl sulfoxide-oxalyl chloride reaction product. Oxidation of heteroaromatic and diverse alcohols to carbonyl compounds ». *The Journal of Organic Chemistry*, **1979**, 44, p. 4148-4150.
- ³² A. J. Mancuso, S.-L. Huang, and D. Swern. "Oxidation of long-chain and related alcohols to carbonyls by dimethyl sulfoxide "activated" by oxalyl chloride". *The Journal of Organic Chemistry*, **1978**, 43, p. 2480-2482.
- ³³ R. Narayan, S. T. Bloembergen, and A. Lathia. WO 9504083 CAN 123:116083 **1995**.
- ³⁴ T. Yoshimura, R. Yoshimura, C. Seki, and R. Fujioka. « Synthesis and characterization of biodegradable hydrogels based on starch and succinic anhydride ». *Carbohydrate Polymers*, **2006**, 64, p. 345-349.
- ³⁵ D. Bruneel, and E. Schacht. « Chemical modification of pullulan: 3. Succinoylation ». *Polymer*, **1994**, 35, p. 2656-2658.
- ³⁶ J. Vermeersch, D. Vandome, E. Permentier, and E. Schacht. « Macromolecular prodrugs of metronidazole 1. Esterification of hydroxyl containing Polymers with metronidazole monosuccinate ». *Bulletin des sociétés chimiques belges*, **1985**, 94, p. 591-596.
- ³⁷ P. Ferruti, M. C. Tanzi, and F. Vaccaroni. « Synthesis and exchange reactions of biodegradable drug-binding matrices ». *Makromolekulare Chemie*, **1979**, 180, p. 375-382.
- ³⁸ J. Zhang, R. Pelton, L. Wagberg. « Aqueous biphasic formation by mixtures of dextran and hydrophobically modified dextran ». *Colloid Polymer Science*, **1998**, 276, p. 476-482.
- ³⁹ M. Erikssona, S. M. Notleyb, R. Pelton, and L. Wågbergd « The role of polymer compatibility in the adhesion between surfaces saturated with modified dextrans ». *Journal of Colloid and Interface Science*, **2007**, 310, p. 312-320.
- ⁴⁰ K. H Bauer, and T. Reinhart. DE 4433101 CAN124 :292795 **1996**.
- ⁴¹ S. Svensson, G. Vicari, and S. Wilkinson. « An improved method for synthesising omega-stearoyldextran for the detection of plaque forming cells specific for the alpha-(1 replaces 6) determinant ». *Journal of immunological methods*, **1976**, 9, p. 315-321.
- ⁴² R.P. Swatloski, S. K. Spear, J. D. Holbrey, and R. D. Rogers. « Dissolution of Cellose with Ionic Liquids ». *Journal of American Chemical Society*, **2002**, 124, p. 4974-4975.
- ⁴³ T. Heinze, S. Barthel, and K. Schwikal. « Ionic Liquids as Reaction Medium in Cellulose Functionalization ». *Macromolecular Bioscience*, **2005**, 5, p. 520-525.
- ⁴⁴ S. Köler, T. Liebert, M. Schöbitz, Schaller, F. Meister, W. Günther, and T. Heinze. « Interactions of Ionic Liquids with Polysaccharides ». *Macromolecular Rapid Communications*, **2007**, 28, p. 2311-2317.
- ⁴⁵ J. L. Ren, R. C. Sun, C. F. Liu, Z. N. Cao, and W. Luo. « Acetylation of wheat straw hemicellulose ion ionic liquid using iodine as a catalyst ». *Carbohydrate Polymer*, **2007**, 70, p. 406-414.
- ⁴⁶ J. Wu, J. Zhang, H. Zhang, J. He, Q. Ren, and M. Guo. « Homogeneous Acetylation of Cellulose in a New Ionic Liquid ». *Biomacromolecules*, **2004**, 5, p. 266-268.
- ⁴⁷ R. L. Shogren. « Preparation, thermal properties, and extrusion of high-amylose starch acetates ». *Carbohydrate*. *Polymers*, **1996**, 29, p. 57-62.
- ⁴⁸ R. C. Sun, J. M. Fang, J. Tomkinson, and C. A. S. Hill. « Esterification of Hemicelluloses from Poplar Chips in Homogenous Solution of N, N- Dimethylformamide/Lithium Chloride ». *Journal of Wood Chemistry and Technology*, **1999**, 19, p. 287-306.
- ⁴⁹ A. Takaragi, M. Minoda, T. Miyamoto, H. Q. Liu, and L. N. Zhang. « Reaction characteristics of cellulose in the $\text{LiCl}/1,3\text{-dimethyl-2-imidazolidinone}$ solvent system ». *Cellulose*, **1999**, 6, p. 93-102.
- ⁵⁰ Y. Yoshida, M. Yanagisawa, A. Isogai, N. Suguri, and N. Sumikawa « Preparation of polymer brush-type cellulose β -ketoesters using $\text{LiCl}/1,3\text{-dimethyl-2-imidazolidinone}$ as a solvent ». *Polymer*, **2005**, 46, p. 2548-2557.

- ⁵¹ S. Spange, A. Reuter, E. Vilsmeier, T. Heinze, D. Keutel, and W. Linert. « Determination of empirical polarity parameters of the cellulose solvent N,N-dimethylacetamide/LiCl by means of the solvatochromic technique ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **1998**, 36, p. 1945-1955.
- ⁵² C. L. McCormick, and P. A. Callais. « Derivatization of cellulose in lithium chloride and N-N-dimethylacetamide solutions ». *Polymer*, **1987**, 28, p. 2317-2323.
- ⁵³ O. A. El Seoud, G. A. Marson, G. T. Ciacco, and E. Frollini. « An efficient, one-pot acylation of cellulose under homogeneous reaction conditions ». *Macromolecular Chemistry and Physics*, **2000**, 201, p. 882-889.
- ⁵⁴ T. Heinze, R. Dicke, A. Koschella, A. H. Kull, E.-A. Klotz, and W. Koch. « Effective preparation of cellulose derivatives in a new simple cellulose solvent ». *Macromolecular Chemistry and Physics*, **2000**, 201, p. 627-631.
- ⁵⁵ R. K. Sharma, and J. L. Fry. « Instability of anhydrous tetra-n-alkylammonium fluorides ». *Journal of Organic Chemistry*, **1983**, 48, p. 2112-2114.
- ⁵⁶ H. Sun, and S. G. DiMaggio. « Anhydrous Tetrabutylammonium Fluoride ». *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, 127, p. 2050-2051.
- ⁵⁷ G. T. Ciacco, T. F. Liebert, E. Frollini, and T. J. Heinze. « Application of the solvent dimethyl sulfoxide/tetrabutyl-ammonium fluoride trihydrate as reaction medium for the homogeneous acylation of Sisal cellulose ». *Cellulose*, **2003**, 10, p. 125-132.
- ⁵⁸ Y. Shimizu, A. Nakayama, and J. Hayashi. « Acylation of cellulose with carboxylate salts ». *Cellulose chemistry and technology*, **1991**, 25, p. 275-281.
- ⁵⁹ J. W. Brewster, and C. J. Ciotti. « Dehydrations with Aromatic Sulfonyl Halides in Pyridine.¹ A Convenient Method for the Preparation of Esters ». *Journal of American Chemical Society*, **1955**, 77, p. 6214-6215.
- ⁶⁰ J. E. Sealey, C. E. Frazier, G. Samaranayake, and W. G. Glasser. « Novel cellulose derivatives. V. Synthesis and thermal properties of esters with trifluoroethoxy acetic acid ». *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, **2000**, 38, p. 486-494.
- ⁶¹ J. E. Sealey, G. Samaranayake, J. G. Todd, and W. G. Glasser. « Novel cellulose derivatives. IV. Preparation and thermal analysis of waxy esters of cellulose ». *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, **1996**, 34, p. 1613-1620.
- ⁶² T. Heinze, T. Liebert, K. S. Pfeiffer, and M. A. Hussain. « Unconventional Cellulose Esters: Synthesis, Characterization and Structure-Property Relations ». *Cellulose*, **2003**, 10, p. 283-296.
- ⁶³ W. G. Glasser, G. Samaranayake, M. Dumay, and V. Davé. « Novel cellulose derivatives. III. Thermal analysis of mixed esters with butyric and hexanoic acid ». *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, **1995**, 33, p. 2045-2054.
- ⁶⁴ W. G. Glasser, U. Becker, and J. G. Todd. « Novel cellulose derivatives. Part VI. Preparation and thermal analysis of two novel cellulose esters with fluorine-containing substituents ». *Carbohydrate Polymer*, **2000**, 42, p. 393-400.
- ⁶⁵ S.E. Gradwell, S. Renneckar, A.R. Esker, T. Heinze, P. Gatenholm, C. Vaca-Garcia, and W. Glasser. « Surface modification of cellulose fibers: towards wood composites by biomimetics ». *Comptes Rendus Biologies*, **2004**, 327, p. 945-953.
- ⁶⁶ M. Sánchez-Chaves, F. Arranz. « Preparation of dextran-bioactive compound adducts by the direct esterification of dextran with bioactive carboxylic acids ». *Polymer*, **1997**, 38, 2501-2505.
- ⁶⁷ T. Heinze, and J. Schaller. « New water soluble cellulose esters synthesized by an effective acylation procedure ». *Macromolecular Chemistry and Physics*, **2000**, 201, p. 1214-1218.
- ⁶⁸ R. Mehvar. « Dextrans for targeted and sustained delivery of therapeutic and imaging agents ». *Journal of Control Release*, **2000**, 69, p. 1-25.
- ⁶⁹ E. Haslam. « Recent developments in methods for the esterification and protection of the carboxyl group ». *Tetrahedron* **1980**, 36, p. 2409-2433.
- ⁷⁰ A. H. Fenselau, and J. G. Moffatt. « Sulfoxide-Carbodiimide Reactions. III.1 Mechanism of the Oxidation Reaction ». *Journal of the American Chemical Society*, **1966**, 88, p. 1762-1765.
- ⁷¹ K. Glinel, J. Huguet, and G. Muller. « Comparison of the associating behaviour between neutral and anionic alkylperfluorinated pullulan derivatives ». *Polymer*, **1999**, 40, p. 7071-7081.
- ⁷² K. Sungwon, S. Y. Chae, K. Na, S. W. Kim, and Y. H. Bae. « Insulinotropic activity of sulfonylurea/pullulan conjugate in rat islet microcapsule ». *Biomaterials*, **2003**, 24, p. 4843-485.
- ⁷³ S. Deguchi, K. Akiyoshi, and J. Sunamoto. « Solution property of hydrophobized pullulan conjugated with poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) block copolymer. Formation of nanoparticles and their thermosensitivity ». *Macromolecular Rapid Communications*, **1994**, 15, p. 705-711.
- ⁷⁴ R. Auzély-Velty, and M. Rinaudo. « Synthesis of starch derivatives with labile cationic groups ». *International Journal of Biological Macromolecules*, **2003**, 31, p. 123-129.

- ⁷⁵ G. Samaranayake, and W. G. Glasser. « Cellulose derivatives with low DS. I. A novel acylation system ». *Carbohydrate Polymers*, **1993**, 22, p. 1-7.
- ⁷⁶ Z. B. Zhang, and C. L. McCormick. « Structopendant unsaturated cellulose esters via acylation in homogeneous lithium chloride/N,N-dimethylacetamide solutions ». *Journal of Applied Polymer Science*, **1997**, 66, p. 293-305.
- ⁷⁷ H. A. Staab. « Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie IV Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden) » *Angewandte Chemie*, **1962**, 74, p. 407-423.
- ⁷⁸ T. Heinze, T. Liebert, B. Heublein, and S. Hornig. « Functional Polymers Based on Dextran ». *Advances in Polymer Science*, **2006**, 205, p.199-291.
- ⁷⁹ A. S. Williams, and G. Taylor. « Synthesis, characterization and release of cromoglycate from dextran conjugates ». *International Journal of Pharmaceutics*, **1982**, 83, p. 233-239.
- ⁸⁰ S. Hornig, T. Liebert, and T. Heinze. « Synthesis and characterization of sulfur containing dextran and β -cyclodextrin derivatives ». *Polymer bulletin*, **2007**, 59, p. 65-71.
- ⁸¹ T. Yoshimura, K. Matsuo, and R. Fujioka. « Novel biodegradable superabsorbent hydrogels derived from cotton cellulose and succinic anhydride: Synthesis and characterization ». *Journal of Applied Polymer Science*, **2006**, 99, p. 3251-3256.
- ⁸² M. Marcuzzan, F. Vianello, M. Scarpa, and A. Rigo. « An ESR assay for α -amylase activity toward succinylated starch, amylose and amylopectin ». *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, **1999**, 38, p. 191-202.
- ⁸³ D. Gagnaire, and M. Vignon. « Etude par ^{13}C NMR et ^1H NMR du dextrane et de ses dérivés acétylés et benzylés » *Makromolekulare Chemie*, **1977**, 178, p. 2321- 2333.
- ⁸⁴ C. Nouvel, I. Ydens, P. Degée, P. Dubois, E. Dellacherie, and J-L. Six. « Partial or total silylation of dextran with hexamethyldisilazane ». *Polymer*, **2002**, 43, p. 1735-1743.
- ⁸⁵ W. N. E. Van Dijk-Wolthuis, J. J. Kettenes-Van Den Bosh, A. Van Der Kerk-Van Hoof, and W. E. Hennink. « Reaction of dextran with glycidyl methacrylate : an unexpected transesterification ». *Macromolecules*, **1997**, 30, p. 3411-3413.
- ⁸⁶ K. Hashimoto, T. Sugata, S-I. Imanishi, and M. Okada. « Synthesis of saccharide-conjugated polyamides by quasi-living anionic polymerization of bicyclic lactam ». *Journal of Polymer Science : Part A*, **1994**, 32, p. 1619-1625.
- ⁸⁷ C. Mähner, M. D. Lechner, and E. Nordmeier. « Synthesis and characterization of dextran and pullulan sulphate ». *Carbohydrate Research*, **2001**, 331, p. 203-208.
- ⁸⁸ N. W. H. Cheetham, E. Fiala-Beer, and G. J. Walker. « Dextran structural details from high-field proton NMR spectroscopy » *Carbohydrate Polymers*, **1991**, 14, p. 149-158.
- ⁸⁹ M. Tylianakys, A. Syros, P. Dais, F. R. Taravel, and A. Perico. « NMR study of the rotational dynamics of linear homopolysaccharides in dilutes solutions as a function of linkage position and stereochemistry ». *Carbohydrate Research*, **1999**, 315, p. 16-34.
- ⁹⁰ L. Ferreira, M. H. Gil, and J. S. Dordick. « Enzymatic synthesis of dextran-containing hydrogels ». *Biomaterials*, **2002**, 23, p. 3957-3967.
- ⁹¹ M. Sánchez-Chaves, and F. Arranz. « ^{13}C NMR study of the selectivity on the distribution of the substituents in relation to the preparation method of partially acetylated dextran » *Polymer*, **1988**, 29, p. 507-512.
- ⁹² M. Sánchez-Chaves, and F. Arranz. « ^{13}C NMR study of the selectivity in the modification of dextran with ethylchloroformate » *Macromolecules*, **1987**, 20, p. 801-806.
- ⁹³ V. W Goodlet. « Use of in situ reactions for carактерization of alcohols and glycols by nuclear magnetic resonance ». *Analytical Chemistry*, **1965**, 37, p. 431-432.
- ⁹⁴ C. Nouvel, P. Dubois, E. Dellacherie, J-L Six. « Silylation Reaction of Dextran: Effect of Experimental Conditions on Silylation Yield, Regioselectivity, and Chemical Stability of Silylated Dextrans ». *Biomacromolecules*, **2003**, 4, p. 1443-1450.
- ⁹⁵ S. Hornig, T. Liebert, and T. Heinze. « Structure Design of Multifunctional Furoate and Pyroglutamate Esters of Dextran by Polymer-Analogous Reactions ». *Macromolecular Bioscience*, **2007**, 7, p. 297-306.
- ⁹⁶ C. Reichard. « Solvatochromic dyes as solvent polarity indicators ». *Chemical reviews*, **1994**, 94, p. 2319-2358.
- ⁹⁷ K. Matyjaszewski, and J. Xia. « Atom transfer radical polymerization ». *Chemical Review*, **2001**, 101, p. 2921-2990.
- ⁹⁸ M. Kamigaito, T. Ando, and M. Sawamoto. « Metal-catalyzed living radical polymerization ». *Chemical Review*, **2001**, 101, p. 3689-3745.

- ⁹⁹ A. K. Nanda, K. Matyjaszewski. « Effect of [bpy]/[Cu(I)] ratio, solvent, counterion, and alkyl bromide on the activation rate constants in atom transfer radical polymerization ». *Macromolecules*, **2003**, 36, p. 599–604.
- ¹⁰⁰ W. Tang, A. K. Nanda, and K. Matyjaszewski. « Effect of [Pyridylmethanimine]/[CuI] Ratio, Ligand, Solvent and Temperature on the Activation Rate Constants in Atom Transfer Radical Polymerization ». *Macromolecular Chemistry and Physics*, **2005**, 206, p. 1171-1177.
- ¹⁰¹ A. K. Nanda, and K. Matyjaszewski. « Effect of [PMDETA]/[Cu(I)] ratio, monomer, solvent, counterion, ligand, and alkyl bromide on the activation rate constants in atom transfer radical polymerization ». *Macromolecules*, **2003**, 36, p. 1487-1493.
- ¹⁰² K. Matyjaszewski, D. A. Shipp, J. L. Wang, T. Grimaud, and T. E. Patten. « Utilizing Halide Exchange To Improve Control of Atom Transfer Radical Polymerization ». *Macromolecules*, **1998**, 31, p. 6836-6840.
- ¹⁰³ J. A. Kerr. « Bond Dissociation Energies by Kinetic Methods ». *Chemical reviews*, **1966**, 66, p. 465-500.
- ¹⁰⁴ K. Matyjaszewski, D. A. Shipp, J. L. Wang, T. Grimaud, and T. E. Patten. « Utilizing Halide Exchange To Improve Control of Atom Transfer Radical Polymerization ». *Macromolecules*, **1998**, 31, p. 6836-6840.
- ¹⁰⁵ K. Matyjaszewski, J. L. Wang, T. Grimaud, and D. A. Shipp. « Controlled/"living" atom transfer radical polymerization of methyl methacrylate using various initiation systems ». *Macromolecules*, **1998**, 31, p. 1527-1534.
- ¹⁰⁶ A. Goto, and T. Fukuda. « Determination of the activation rate constants of alkyl halide initiators for atom transfer radical polymerization ». *Macromolecular rapid communication*, **1999**, 20, p. 633-636.
- ¹⁰⁷ J. A. Kerr. « Bond Dissociation Energies by Kinetic Methods ». *Chemical reviews*, **1966**, 66, p. 465-500.
- ¹⁰⁸ D. Bontempo, G. Masci, P. de Leonardis, L. Mannina, D. Capitani, and V. Crescenzi. « Versatile grafting of polysaccharides in homogeneous mild conditions by using atom transfer radical polymerization ». *Biomacromolecules*, **2006**, 7, p. 2154-2161.
- ¹⁰⁹ K. El Tahlawy, and S. M. Hudson. « Synthesis of a well-defined chitosan graft poly(methoxypolyethyleneglycol methacrylate) by atom transfer radical polymerization ». *Journal of Applied Polymer Science*, **2003**, 89, p. 901-912.
- ¹¹⁰ L. Nurmi, S. Holappa, H. Mikkonen, and J. Seppälä. « Controlled grafting of acetylated starch by atom transfer radical polymerization of MMA ». *European Polymer Journal*, **2007**, 43, p. 1372-1382.
- ¹¹¹ A. Carlmark, and E. Malmström. « ATRP grafting from cellulose fibers to create block-copolymer grafts ». *Biomacromolecules*, **2003**, 4, p. 1740-1745.
- ¹¹² J. Lindqvist, and E. Malmström. « Surface modification of natural substrates by atom transfer radical polymerization ». *Journal of Applied Polymer Science*, **2006**, 100, p. 4155-4162.
- ¹¹³ K. Ohno, B. Wong, and D. M. Haddleton. « Synthesis of well-defined cyclodextrin-core star polymers ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2001**, 39, p. 2206-2214.
- ¹¹⁴ D. Shen, H. Yu, and Y. Huang. « Densely grafting copolymers of ethyl cellulose through atom transfer radical polymerization ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2005**, 49, p. 4099-4108.
- ¹¹⁵ E. J. Corey, and C. U. Kim. « New and highly effective method for the oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds ». *Journal of the American Chemical Society*, **1972**, 94, p. 7586-7587.
- ¹¹⁶ E. J. Corey, and C. U. Kim. « A method for the oxidation of sec, tert -1,2-diols to α -hydroxy ketones without carbon-carbon cleavage ». *Tetrahedron Letters*, **1974**, 15, p. 287-290.
- ¹¹⁷ E. Östmark, S. Harrison, K. L. Wooley, and E. E. Malmström. « Comb Polymers Prepared by ATRP from Hydroxypropyl Cellulose ». *Biomacromolecules*, **2007**, 8, p. 1138-1148.
- ¹¹⁸ A. H. Haines. « Reactivities of hydroxyl groups in carbohydrates ». *Advanced Carbohydrate Chemical Biochemical*, **1976**, 33, p. 11-109.
- ¹¹⁹ M. Sánchez-Chaves, and F. Arranz. « Synthesis of amidoxine containing modified dextran ». *Polymer*, **1996**, 37, p. 4403-4407.
- ¹²⁰ A. N. de Belder, and B. Norrman. « The distribution of substituents in partially acetylated dextran ». *Carbohydrate Research*, **1968**, 8, p. 1-6.
- ¹²¹ D. M. Haddleton, and K. Ohno. « Well-Defined Oligosaccharide-Terminated Polymers from Living Radical Polymerization ». *Biomacromolecules*, **2000**, 1, p. 152-156.

Chapitre II :

Homopolymérisation du MMA par ATRP dans le DMSO

CHAPITRE II : HOMOPOLYMERISATION DU MMA PAR ATRP DANS LE DMSO....- 137 -

I. CHOIX DES CONSTITUANTS DE L'ATRP.....	- 137 -
II. MISE AU POINT DES CONDITIONS DE POLYMERISATION.....	- 138 -
II.A. ESSAIS PRELIMINAIRES	- 138 -
II.B. INFLUENCES DE LA QUANTITE INITIALE DE Cu^{II} ET DE LA TEMPERATURE.....	- 140 -
II.C. INFLUENCE DU LIGAND UTILISE	- 145 -
II.C.1. Effet sur la cinétique de polymérisation	- 146 -
II.C.2. Cas particulier de la bipyridine et de la <i>n</i> -Pr-PMI.....	- 149 -
III. RESUME – CONCLUSION DU CHAPITRE	- 153 -

CHAPITRE II : HOMOPOLYMERISATION DU MMA PAR ATRP DANS LE DMSO

Le PMMA et tous les macroamorceurs préalablement synthétisés (DexAcBr et DexBr) étant solubles dans le DMSO, nous nous sommes fixés comme objectif de contrôler au mieux l'ATRP du MMA dans ce solvant. Après avoir réalisé la synthèse de macroamorceurs à base de dextrane et avant d'effectuer la croissance des greffons PMMA par une stratégie du type « grafting from », les conditions réactionnelles permettant de contrôler l'ATRP du MMA dans le DMSO ont été mises au point à partir d'un amorceur modèle et sont décrites dans ce second chapitre.

I. CHOIX DES CONSTITUANTS DE L'ATRP

Le MMA est l'un des premiers monomères à avoir été étudié par ATRP du fait de sa grande réactivité ^[1]. Ainsi, l'ATRP du MMA a été réalisée avec succès en utilisant différents métaux tels que le ruthénium ^[1, 2], le cuivre ^[3, 4], le nickel ^[5, 6, 7], le fer ^[8, 9], le palladium ^[10] et le rhodium ^[11].

Lors de la synthèse des macroamorceurs à base de dextrane, nous avons observé que ceux-ci étaient solubles dans le DMSO, quel que soit leur taux de modification total. Le DMSO, solvant aprotique dipolaire, est également un bon solvant du MMA et du PMMA. Aussi, nous l'avons sélectionné pour réaliser l'ATRP du MMA. L'ATRP du MMA a déjà été réalisée par l'équipe d'Haddleton dans le DMSO en présence de Cu^IBr et d'un ligand azoté qu'ils ont développé : le N-(*n*-propyl)-2-pyridylméthanimine (*n*-Pr-PMI) ^[12] (cf. Figure I-10 de la partie bibliographique). Ils ont alors observé que le DMSO se complexe de façon compétitive avec le ligand sur le catalyseur, provoquant ainsi une augmentation de la constante de vitesse apparente de polymérisation. Ainsi, la polymérisation effectuée à 90°C conduisait à des réactions secondaires de terminaison irréversibles dues à des constantes cinétiques trop élevées. Cependant, le contrôle a pu être obtenu en réduisant la température de polymérisation à 60°C.

Pour amorcer l'ATRP du MMA à partir de dérivés dextrane, nous avons sélectionné des groupements amorceurs du type 2-bromoisobutanoate que nous avons précédemment introduit sur ce polysaccharide. Les raisons précises de ce choix sont décrites dans le paragraphe I.D.1 du Chapitre I). Dans le cas de l'homopolymérisation du MMA par ATRP,

l'amorceur modèle 2-bromoisobutanoate d'éthyle (EiBr) a été utilisé puisqu'il présente une structure chimique identique à celle des sites amorceurs présents sur les DexAcBr et DexBr.

Pour notre étude, un catalyseur à base de cuivre a été sélectionné. En effet, ce type de catalyseur est l'un des plus efficaces en ATRP et également l'un des plus étudiés pour la polymérisation du MMA ^[13, 14]. Sa disponibilité commerciale et son faible coût en font un candidat de choix.

Afin d'obtenir les conditions idéales au contrôle de l'ATRP du MMA dans le DMSO, il a été nécessaire d'étudier l'effet de différents paramètres tels que la température, le choix du ligand et la quantité initiale de Cu^{II}. Pour cela, des études cinétiques ont été réalisées afin de suivre la conversion au cours du temps. Dans chaque cas, le mélange brut obtenu à un temps t a été analysé par RMN ¹H dans le CDCl₃. Ainsi, pour chaque prélèvement, le taux de conversion a pu être déterminé par comparaison avec l'anisole employé comme étalon interne (voir partie expérimentale). De plus, les échantillons obtenus ont été analysés après purification par SEC-MALLS (THF) afin de suivre l'évolution des masses molaires et des indices de polymolécularité pendant la polymérisation.

II.MISE AU POINT DES CONDITIONS DE POLYMERISATION

II.A.ESSAIS PRELIMINAIRES

Désireux d'effectuer l'ATRP du MMA dans le DMSO, nous nous sommes basés sur les travaux d'Haddleton ^[12] pour réaliser cette étude préliminaire. Ainsi, l'ATRP du MMA a été effectuée dans le DMSO à 60°C en utilisant l'EiBr comme amorceur modèle et le complexe Cu^IBr/*n*-Pr-PMI comme système catalytique. L'étude cinétique et l'évolution des masses molaires sont représentées dans la Figure II-33. Une consommation rapide du monomère est observée. En effet, plus de 70% du MMA est polymérisé après 5h de réaction. La polymérisation rapide de ce monomère est due à l'activation aisée des espèces dormantes en espèces radicalaires, alors très stables. Cependant, comme l'indique l'évolution non-linéaire du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction du temps (Figure II-33-a), la concentration en radicaux diminue au cours de la polymérisation, ce qui témoigne de la présence de réactions de terminaison irréversibles. Ces réactions secondaires sont également traduites par l'évolution non-linéaire des masses molaires en fonction de la conversion (Figure II-33-b). On peut également noter que des masses molaires supérieures aux masses molaires théoriques ont été mesurées. Cet écart peut s'expliquer de deux façons : 1) un manque d'efficacité au niveau de

l'amorçage ou 2) l'existence de réactions de terminaison par recombinaison. Néanmoins, rappelons que les chaînes actives de PMMA sont reconnues pour favoriser les terminaisons par dismutation (taux de dismutation de 67% et 73% respectivement à 25 et 60°C ^[15]) au détriment de la recombinaison. Ainsi l'écart entre masses expérimentales et théoriques, présent dès le début de la polymérisation, ne peut a priori pas s'expliquer uniquement par l'existence de réactions de terminaison par recombinaison.

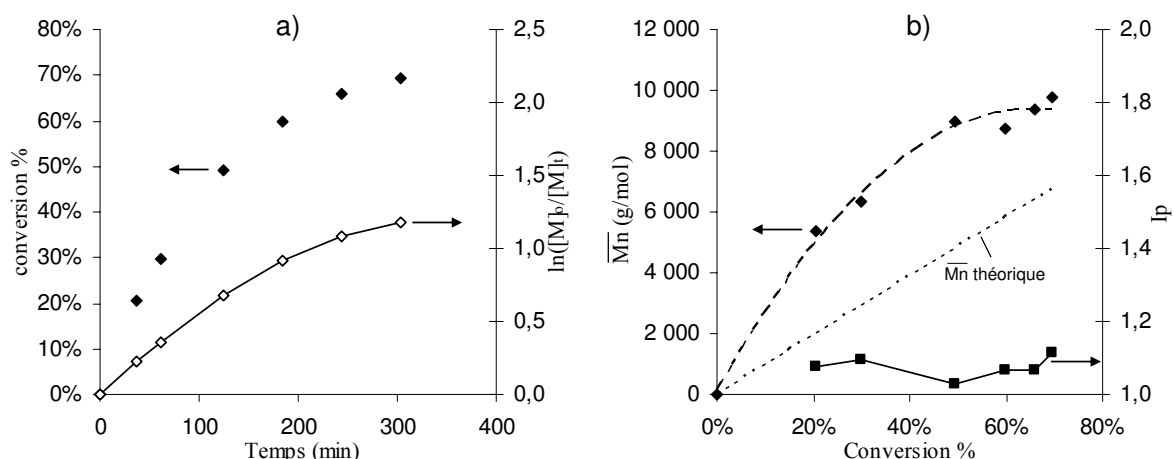


Figure II-33 : a) Evolution cinétique et b) évolution des $\overline{M}_n$ et de l'indice de polymolécularité en fonction de la conversion. Cas de l'ATRP du MMA catalysée par le complexe $Cu^I Br/n-Pr-PMI$ dans le DMSO à 60°C. $[MMA]_0/[EtBr]_0/[Cu^I Br]/[n-Pr-PMI]_0 = 100/1/1/2$; $[MMA]_0 = 4 \text{ mol/L}$.

Contrairement à l'équipe d'Haddleton ^[12], l'ATRP contrôlée du MMA n'a pas été observée dans ces conditions. Le contrôle de cette polymérisation s'avérait donc plus délicat que la littérature ne le suggérait.

La perte de linéarité observée dans la Figure II-33-a pourrait être attribuée à l'existence d'une « auto-régulation » causée par « l'effet de radical persistant » en ATRP ^[16] (cf. Partie I paragraphe III.E.2). Comme expliqué précédemment, les terminaisons irréversibles aux premiers instants de la polymérisation conduisent rapidement à une augmentation de la concentration en $Cu^{II}Br_2$ dans le milieu réactionnel. Cet effet du radical persistant, décrit par l'équation de Fischer (Equation II-13), conduit au fait que le $\ln([M]_0/[M]_t)$ soit proportionnel à $t^{2/3}$. Nos résultats précédemment obtenus lors de la polymérisation du MMA dans le DMSO à 60°C avec $Cu^I Br/n-Pr-PMI$ comme système catalytique ont été étudiés selon le modèle de Fischer. Comme le montre la Figure II-34, l'évolution du $\ln([M]_0/[M]_t)$ est bien linéaire avec $t^{2/3}$. Cette proportionnalité en $t^{2/3}$ et non en t témoigne bien de l'effet du radical persistant. En d'autres termes, cela démontre l'existence de

réactions de terminaisons dès le début de polymérisation qui restreignent le contrôle de la polymérisation.

$$\ln\left(\frac{[M]_0}{[M]_t}\right) = \frac{3}{2} k_p ([RX]_0 [Cu^I]_0)^{1/3} \left(\frac{K_{ATRP}}{3k_t}\right)^{1/3} t^{2/3} = k_{Fischer} \times t^{2/3} \quad \text{Équation II-13}$$

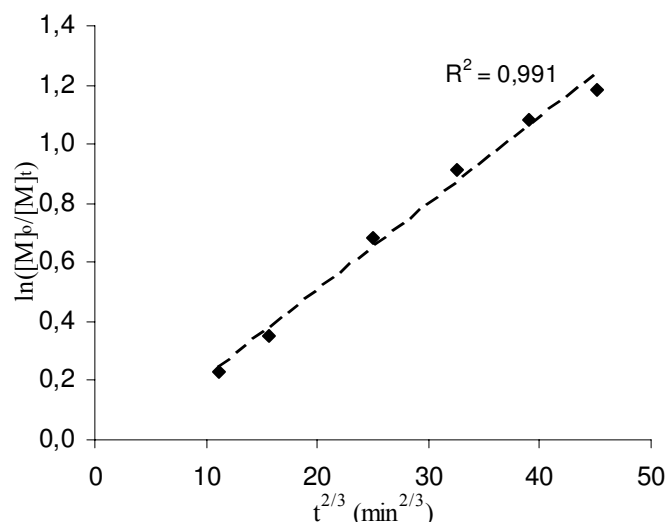


Figure II-34 : Evolution du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction de $t^{2/3}$ pour l'ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C. $[MMA]_0/[EtBr]_0/[Cu^I Br]_0/[n\text{-}Pr\text{-}PMI]_0 = 100/1/1/2$; $[MMA]_0 = 4 \text{ mol/L}$.

Afin de réduire les réactions secondaires, par exemple les réactions de terminaison ou l'effet du radical persistant, nous avons étudié l'effet d'un ajout de $Cu^{II}Br_2$ dans le mélange initial ainsi que l'influence de la température.

II.B.INFLUENCES DE LA QUANTITE INITIALE DE Cu^{II} ET DE LA TEMPERATURE

En ATRP, la présence du complexe $Cu^{II}X_2/\text{ligand}$ dans le milieu réactionnel initial permet de réduire la concentration en radicaux *via* le processus de désactivation de l'équilibre activation-désactivation, assurant le contrôle de la croissance des chaînes polymères [16, 17, 18]. Ainsi, l'équilibre activation/désactivation peut être établi dès les premiers instants si la concentration initiale en Cu^{II} est suffisante (cf. partie I paragraphe III.E.2). Les réactions de terminaisons irréversibles qui perturbent le contrôle de l'ATRP peuvent alors être rendues négligeables. En parallèle, la présence de Cu^{II} favorise la transformation des radicaux sous leur forme dormante [18, 19, 20] ce qui contribue aux réductions de la concentration en $R^\bullet$ et de la vitesse générale d'ATRP (Equation II-14). Un autre moyen pour réduire la vitesse générale de polymérisation est de diminuer la température de réaction. Nous avons donc étudié ces

deux effets et comparé les résultats obtenus à la cinétique précédente observée à 60°C en l'absence de Cu^{II} et à celle publiée par l'équipe d'Haddleton (Figure II-35).

$$R_p = -d[M]/dt = k_p[M][R^\bullet] = k_p[M]K_{\text{ATRP}}[RX]_0 \left(\frac{[Mt^n/L^m]}{[Mt^{n+1}/L^m]} \right) \quad \text{Équation II-14}$$

Un meilleur contrôle de la polymérisation du MMA dans le DMSO a été obtenu en diminuant la température de 60°C à 30°C ou grâce à un ajout de Cu^{II} ($[Cu^{II}]_0/[Cu^I]_0 = 0,1$) dans le système réactionnel à $t = 0$ (Figure II-35). Dans les deux cas, l'évolution du $\ln([M]_0/[M]_t)$ est linéaire avec le temps pendant 5h de polymérisation. Néanmoins, la constante cinétique apparente de polymérisation (k_{app}) reste la plus importante dans le cas de l'expérience menée à 60°C en présence de Cu^{II}. Ainsi, après 5h de réaction, l'ATRP menée à 30°C conduit à une conversion de 27%, alors que 52% de conversion sont obtenus à 60°C en ajoutant du Cu^{II} à $t = 0$. A partir des résultats observés lors de la polymérisation à 60°C en présence de Cu^{II}, il est possible de constater que celle-ci fournit une vitesse de polymérisation équivalente à celle décrite par l'équipe d'Haddleton ^[12].

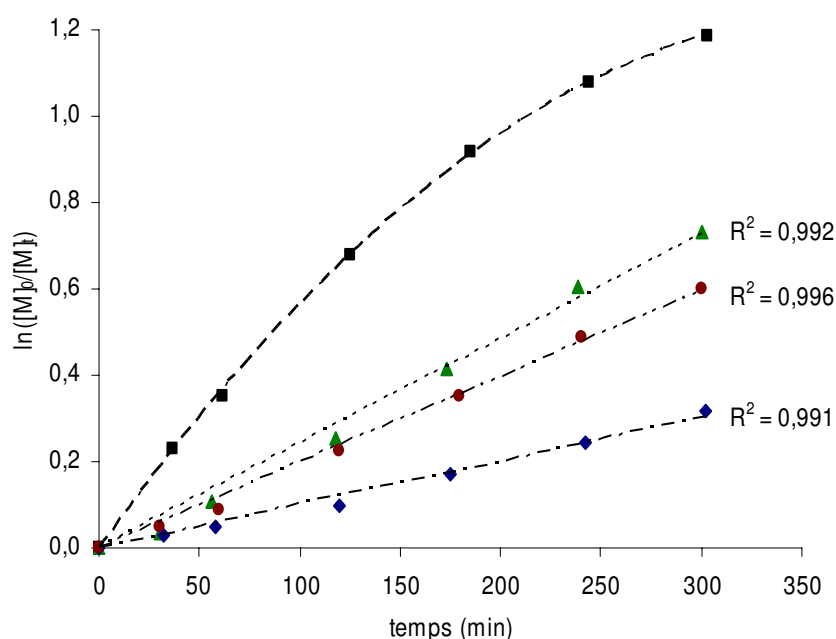


Figure II-35 : ATRP du MMA dans le DMSO amorcée par *EiBr* avec Cu^IBr/*n*-Pr-PMI comme système catalytique. $[MMA]_0 = 4 \text{ mol/L}$; $[MMA]_0/[EiBr]_0/[Cu^I Br]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 = 100/1/1/2$ (■ : 60°C, $[Cu^{II}Br_2]_0 = 0$. ▲ : 60°C, $[Cu^{II}Br_2]_0/[Cu^I Br]_0 = 0,1$. ◆ : 30°C, $[Cu^{II}Br_2]_0 = 0$) et ● : $[MMA]_0/[EiBr]_0/[Cu^I Br]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 = 127/1/1/2,1$ avec $[MMA]_0 = 4,7 \text{ mol/L}$ ^[12].

Après purification, les prélèvements effectués lors de ces deux nouvelles polymérisations (à 60°C avec un ajout de Cu^{II} et à 30°C) ont été analysés par SEC-MALLS (THF). Des pics monomodaux ont été observés dans les deux cas (Figure II-36).

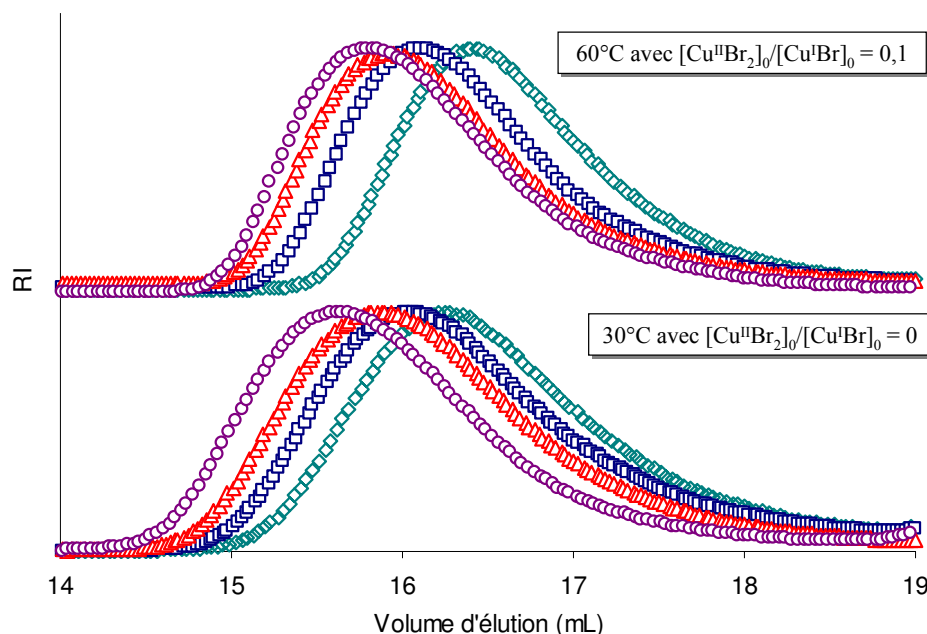


Figure II-36 : Evolution des chromatogrammes SEC (THF) des homopolymères PMMA obtenus lors des ATRP dans le DMSO à 60°C avec $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0 = 0,1$ et à 30°C avec $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0 = 0$. $[\text{MMA}]_0 = 4$ mol/L ; $[\text{MMA}]_0/[\text{EtBr}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 = 100/1/1/2$. Prélèvements effectués après 120 (◇), 175 (□), 240 (Δ) et 300 (○) min de polymérisation.

Pour ces deux polymérisations, les $\overline{M}_n$ des polymères obtenus sont supérieures aux valeurs théoriques (Figure II-37). Ceci pourrait être la traduction d'une efficacité de l'amorceur qui décroît lorsque la température diminue. Mais, dans le cas de la polymérisation effectuée à 30°C, la non-linéarité de l'évolution des masses molaires et la légère augmentation de l'indice de polymolécularité en fin de réaction traduisent également la présence de réactions de transfert non négligeables au cours de la polymérisation. A l'opposé, une évolution des masses molaires quasi-linéaire ainsi qu'un faible indice de polymolécularité ont été obtenus lors de la polymérisation du MMA menée à 60°C en présence d'une quantité initiale de $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2$. Ces résultats, ainsi que l'évolution linéaire de la cinétique en fonction du temps (Figure II-37), prouvent le contrôle de l'ATRP du MMA dans ces conditions.

Les masses molaires des PMMA obtenus par ATRP dans le DMSO à 60°C en présence de Cu^{II} à $t = 0$ sont similaires aux résultats publiés par l'équipe d'Haddleton^[12] qui avait décrit la polymérisation du MMA dans les mêmes conditions, hormis l'ajout initial de

Cu^{II} . De plus, comme mentionné précédemment, les cinétiques sont semblables. De ce fait, nous pensons que ces similitudes traduisent l'emploi par l'équipe d'Haddleton d'un $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}$ probablement moins pur que le notre (pureté certifiée à 99,99%) et contenant notamment une faible quantité de catalyseur métallique oxydé ($\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2$). Ceci expliquerait les différences observées lors de nos essais préliminaires menés dans les mêmes conditions de synthèse que l'équipe d'Haddleton (cf. paragraphe II.A). Compte-tenu des évolutions linéaires des cinétiques en fonction du temps, l'écart entre les $\overline{M}_n$ théoriques et celles estimées expérimentalement traduit une efficacité non quantitative de l'amorceur utilisé.

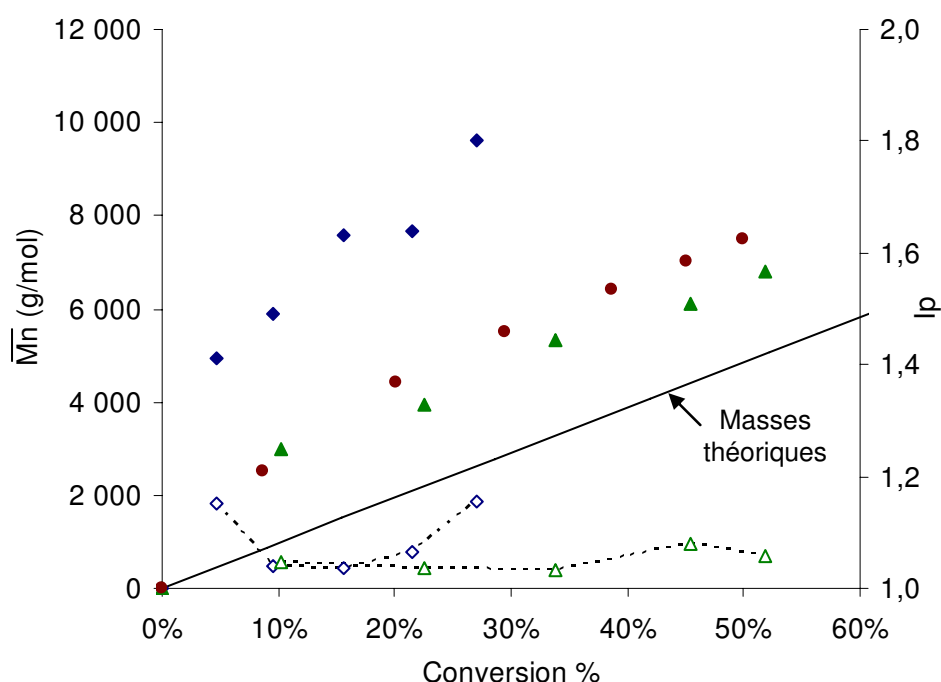


Figure II-37 : Evolutions des $\overline{M}_n$ (symboles pleins) et des indices de polymolécularité (symboles vides) en fonction de la conversion en monomère lors de l'ATRP du MMA dans le DMSO. $[\text{MMA}]_0 = 4 \text{ mol/L}$; $[\text{MMA}]_0/[\text{EtBr}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0/[\text{n-Pr-PMI}]_0 = 100/1/1/2$ (▲ : 60°C, $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0 = 0,1$. ◆ : 30°C, $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0 = 0$.) et ● : $[\text{MMA}]_0/[\text{EtBr}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0/[\text{n-Pr-PMI}]_0 = 127/1/1/2,1$ avec $[\text{MMA}]_0 = 4,7 \text{ mol/L}$ ^[12].

Ainsi, à la vue des résultats précédents, nous avons choisi de réaliser toutes les polymérisations suivantes du MMA dans le DMSO à 60°C en présence de Cu^{II} (10% mol/ Cu^{I}) dans le mélange initial. Cependant, il a été nécessaire de vérifier si la quantité d'agent désactivant (Cu^{II}) introduite n'était pas trop importante, auquel cas la cinétique de polymérisation serait trop ralentie.

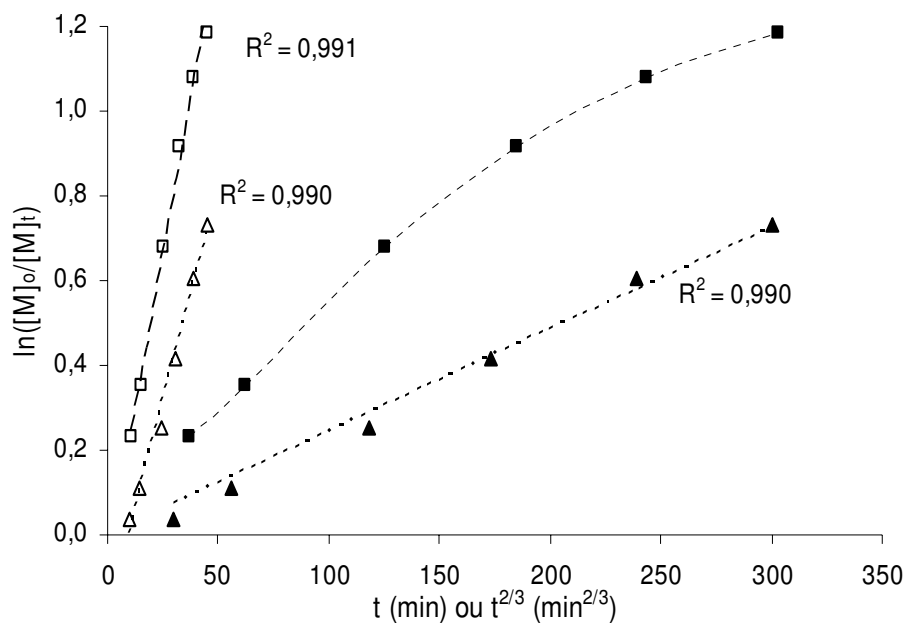


Figure II-38 : Evolution du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction du temps de réaction (symboles pleins : t , symboles vides : $t^{2/3}$) pour la polymérisation du MMA dans le DMSO à 60°C. $[MMA]_0 = 4 \text{ mol/L}$; $[MMA]_0/[EtBr]_0/[Cu^I Br]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 = 100/1/1/2$. ■ : $[Cu^{II}Br_2]_0 = 0$; ▲ : $[Cu^{II}Br_2]_0/[Cu^I Br]_0 = 0,1$.

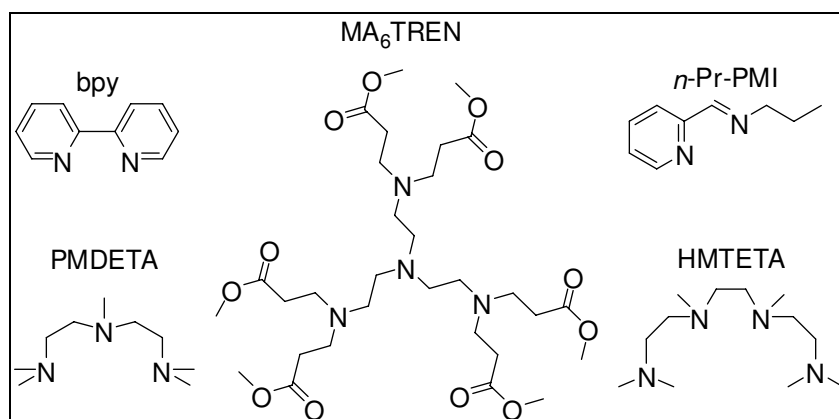


Figure II-39 : Ligands utilisés lors de l'ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C.

Fischer et coll. ont étudié la quantité minimale en Cu^{II} à introduire au début de la polymérisation du MMA dans le toluène à 90°C , afin de maintenir la concentration $[\text{Cu}^{\text{II}}]$ constante tout au long de la polymérisation ^[21]. Une telle quantité, dite concentration seuil, permet d'obtenir une évolution linéaire du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction de t , mais également en fonction de $t^{2/3}$. Dans le cas où $[\text{Cu}^{\text{II}}]_0 < [\text{Cu}^{\text{II}}]_{\text{seuil}}$, seule l'évolution en $t^{2/3}$ est parfaitement linéaire. Au contraire, $\ln([M]_0/[M]_t)$ est uniquement proportionnel à t lorsque $[\text{Cu}^{\text{II}}]_0 > [\text{Cu}^{\text{II}}]_{\text{seuil}}$. Ainsi, Fisher et coll., en utilisant le *N*-(*n*-héxyl)pyridylméthanimine comme ligand, ont déterminé une concentration seuil de Cu^{II} à 10% molaire par rapport à celle de Cu^{I} ($[\text{Cu}^{\text{II}}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}]_0 = 0,1$).

Dans notre étude, les cinétiques observées à 60°C en absence de Cu^{II} à $t = 0$ ou avec un rapport molaire $[\text{Cu}^{\text{II}}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}]_0 = 0,1$ ont été comparées. Les évolutions cinétiques en fonction de t et de $t^{2/3}$ sont représentées dans la Figure II-39. En l'absence de Cu^{II} dès le début de la polymérisation, seule l'évolution en $t^{2/3}$ est parfaitement linéaire, ce qui traduit l'effet du radical persistant. En présence de 10% de Cu^{II} , des évolutions parfaitement linéaires peuvent être observées en fonction de t et de $t^{2/3}$. Ceci démontre que la quantité seuil en Cu^{II} à introduire à $t = 0$ est également de 10% molaire par rapport au Cu^{I} dans les conditions expérimentales employées. De ce fait, les concentrations en Cu^{II} et Cu^{I} demeurent constantes quelle que soit l'avancée de la polymérisation lorsque celle-ci est menée dans le DMSO à 60°C en présence de $[\text{Cu}^{\text{II}}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}]_0 = 0,1$.

II.C.INFLUENCE DU LIGAND UTILISE

Le ligand a un rôle important dans le contrôle d'une ATRP. En effet, celui-ci permet non seulement de solubiliser le catalyseur métallique mais également d'ajuster son potentiel redox et par conséquent son aptitude à arracher l'halogène des espèces dormantes. Ainsi, plusieurs ligands azotés ont été étudiés dans le but d'optimiser l'étape d'amorçage et le contrôle de la polymérisation. Les ligands *n*-Pr-PMI, bpy, HMTETA, MA₆TREN et PMDETA ont été étudiés et sont représentés sur la Figure II-39. La *n*-Pr-PMI et la MA₆TREN ont été préparées suivant les procédures classiques de la littérature ^[22, 23]. De manière général, l'utilisation de ligands diazotés dans un solvant polaire requiert de fixer le rapport $[\text{Cu}]/[\text{ligand}]$ égal à 1/2 afin d'obtenir la constante cinétique d'activation (k_{act}) maximale ^[24, 25]. Ce rapport passe à 1/1 pour des ligands possédant un nombre supérieur d'azote ^[26]. De ce fait, nous emploierons la même règle dans notre étude. Tous les ligands étudiés ont permis d'obtenir des systèmes catalytiques parfaitement solubles dans le DMSO.

II.C.1. Effet sur la cinétique de polymérisation

Les Figure II-40 et Figure II-41 présentent les cinétiques d'ATRP du MMA (DMSO, 60°C) observées avec les divers ligands testés. Pour chaque expérience, la quantité initiale de $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2$ est fixée à 10% molaire par rapport à $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}$. La première observation est la faible vitesse de polymérisation lors de l'utilisation de la *n*-Pr-PMI comme ligand. En effet, après 300 min de réaction seul 52% du MMA ont été polymérisés contrairement aux autres ligands qui, dans le même laps de temps, permettent d'atteindre entre 65% et 85% de conversion (Tableau II-12 et Figure II-40). La cinétique observée lors de l'utilisation de *n*-Pr-PMI est certes plus lente, mais il est intéressant d'observer une consommation progressive du MMA en fonction du temps. En effet, une évolution linéaire du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction de t a été observée tout au long de l'étude cinétique dans ces conditions (Figure II-42). Dans le cas des autres ligands testés, la conversion est seulement proportionnelle au temps sur une période n'excédant pas 50 min. Les évolutions de la cinétique observées dans le cas des ATRP menées avec ces autres ligands ont également une première période où la concentration en centres actifs reste constante. Au-delà de cette période, les courbes du $\ln([M]_0/[M]_t)$ témoignent d'une disparition progressive des centres actifs par terminaison irréversibles. Ainsi, la cinétique de l'ATRP du MMA en utilisant la bpy comme ligand semble linéaire jusque 68% de conversion, atteint en 50 min. Sur la même période, les ATRP menées avec la PMDETA et HMTETA n'atteignent que 50% de conversion avant que les centres actifs ne disparaissent progressivement. La MA_6TREN est le ligand offrant le moins bon contrôle puisque une perte de linéarité du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction de t est observée très rapidement.

Tableau II-12 : Effet du ligand utilisé lors des ATRP du MMA menées dans le DMSO à 60°C.

Ligand	$k_{\text{act}}^{\text{a}}$ ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$)	$K_{\text{ATRP}}^{\text{b}}$	Conv. (%) à 300 min	$\overline{M}_{\text{n théo}}^{\text{c}}$ g.mol ⁻¹	$\overline{M}_{\text{n exp}}^{\text{d}}$ g.mol ⁻¹	I_{p}^{d}
<i>n</i> -Pr-PMI	$2,4 \cdot 10^{-3}$	-	52%	5 040	6 780	1,06
bpy	$6,6 \cdot 10^{-2}$	$3,9 \cdot 10^{-9}$	84%	8 140	-	-
HMTETA	0,14	$1,1 \cdot 10^{-8}$	79% *	7 890	30 590	1,09
MA_6TREN	1,2	-	70%	6 830	9 790	1,07
PMDETA	2,7	$7,5 \cdot 10^{-8}$	68% *	6 650	28 750	1,22

* à 280 min

a : déterminées dans l'acétonitrile à 35°C avec EtBr comme amorceur et en présence de $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}$ [27]

b : valeurs mesurées avec l' EtBr dans l'acétonitrile à $22 \pm 2^\circ\text{C}$ [28, 27]

c : $\overline{M}_{\text{n théo}} = ([M]_0/[I]_0) \cdot \text{conv} \cdot M_{\text{unité monomère}}$

d : SEC THF

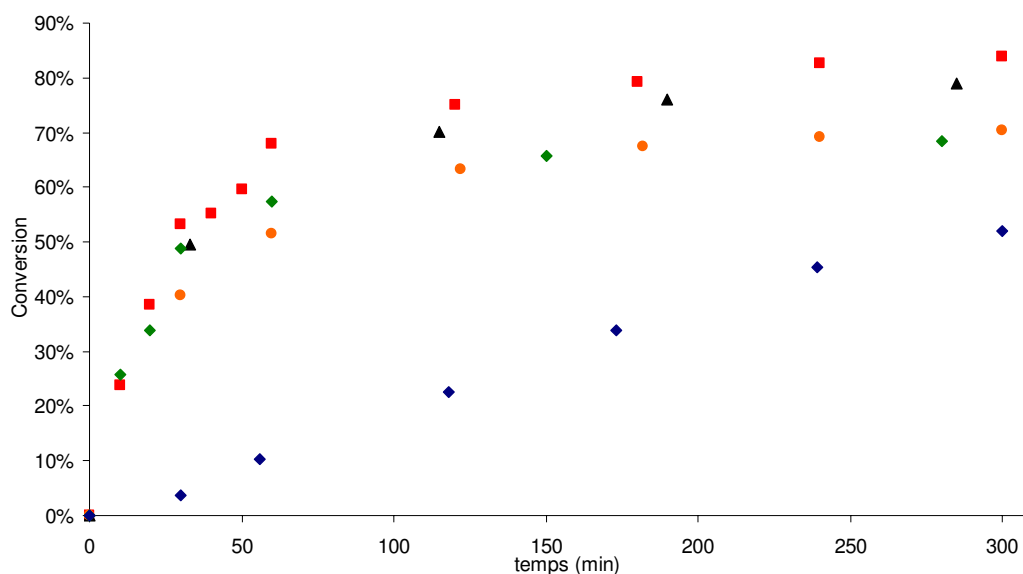


Figure II-40 : Evolution de la conversion en fonction du temps pour les ATRP du MMA menées dans le DMSO à 60°C, amorcées par l'EiBr avec *n*-Pr-PMI (♦), bpy (■), HMTETA (▲), MA₆TREN (●) et PMDETA (◆) comme ligands. [MMA]₀ = 4 mol/L ; [MMA]₀/[EiBr]₀/[Cu^IBr]₀/[Cu^{II}Br₂]₀/[L]₀ = 100/1/1/0,1/X. Avec X=2 pour *n*-Pr-PMI et bpy, et X=1 pour HMTETA, MA₆TREN et PMDETA.

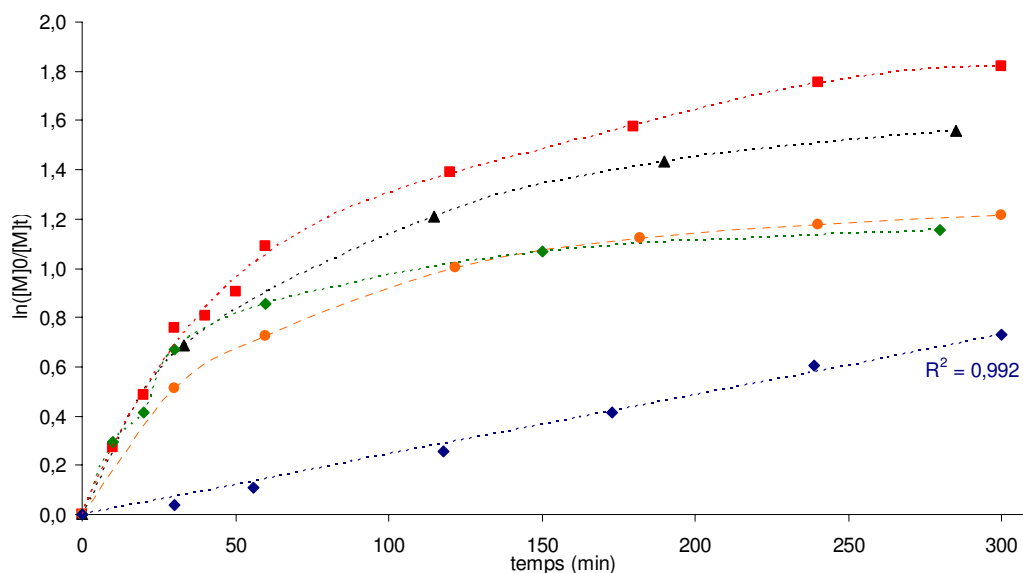


Figure II-41 : Evolution du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction du temps lors des ATRP du MMA menées dans le DMSO à 60°C, amorcées par l'EiBr avec *n*-Pr-PMI (♦), bpy (■), HMTETA (▲), MA₆TREN (●) et PMDETA (◆) comme ligands. [MMA]₀ = 4 mol/L ; [MMA]₀/[EiBr]₀/[Cu^IBr]₀/[Cu^{II}Br₂]₀/[L]₀ = 100/1/1/0,1/X. Avec X=2 pour *n*-Pr-PMI et bpy, et X=1 pour HMTETA, MA₆TREN et PMDETA.

L'influence du ligand utilisé sur l'évolution des masses molaires et des indices de polymolécularité en fonction de la conversion a également été étudiée (Figure II-42). Dans le Tableau II-12 on retrouvera pour chaque ligand utilisé les valeurs de k_{act} et K_{ATRP} issues de la littérature. Cela permet en première approximation de comparer les ligands dans un autre solvant polaire : l'acétonitrile. La conversion maximale, les masses molaires et les indices de polymolécularité obtenus à cette conversion sont également indiqués. Les $\overline{M}_n$ déterminées expérimentalement sont comparées avec les $\overline{M}_n$ prévues par la théorie.

Dans le cas de l'utilisation de la PMDETA, ligand qui induit les k_{act} et K_{ATRP} les plus élevées dans l'acétonitrile (Tableau II-12), la présence de réactions de terminaison irréversibles au cours de la polymérisation est clairement démontrée par l'élévation des masses molaires en fonction de la conversion (Figure II-42). Dans ce cas, la valeur de K_{ATRP} semble ne pas être suffisamment faible pour assurer une désactivation rapide des centres actifs en espèces dormantes, ce qui est également traduit par une valeur plus élevée de k_{act} .

Concernant les autres ligands, ceux-ci permettent d'observer une évolution globalement linéaire des masses molaires. Ces masses sont légèrement supérieures aux masses molaires prévues par la théorie, hormis dans le cas de l'HMTETA où un écart plus conséquent a été observé.

Le cas du MA₆TREN est particulier. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la cinétique de la polymérisation menée avec ce ligand traduit la présence de réactions de terminaison irréversibles (Figure II-41). Cependant il est possible d'observer une évolution linéaire des masses molaires ainsi que de faibles indices de polymolécularité (<1,2) et ce jusqu'à 70% de conversion (Figure II-42). Une observation similaire a été relatée lors de la polymérisation de l'acrylate de méthyle dans le DMSO à 25°C, amorcée par le 2-bromopropanoate de méthyle et catalysée par le complexe [Cu⁰]/[Me₆TREN] ^[29]. L'explication donnée par les auteurs pour expliquer de telles observations était que l'utilisation du complexe Cu^IBr/Me₆TREN peut non seulement activer les halogénures d'alkyle pour générer des radicaux, mais également réduire le radical propageant en un carbanion. Ce carbanion réagirait ensuite rapidement avec les traces d'eau ou d'autres impuretés protiques interrompant le processus de croissance des chaînes macromoléculaires. Des résultats similaires ont été observés au cours de l'ATRP de l'acrylonitrile dans le carbonate d'éthylène à 65°C ^[30]. L'emploi d'une faible quantité de système catalytique Cu^IBr/Me₆TREN avait alors permis de limiter ce phénomène ^[29]. Dans notre cas, et même si la MA₆TREN que nous avons utilisé possède un pouvoir complexant moindre que le

Me₆TREN (cf. partie I paragraphe III.E.3.c), l'évolution des $\overline{M}_n$ et de l'Ip pourrait être expliqué par ce phénomène : l'utilisation du DMSO comme solvant semble permettre la formation d'un carbanion et ainsi induire des réactions de terminaison avec les impuretés protiques présentes dans le milieu. Ceci conduit alors à l'arrêt définitif de la polymérisation.

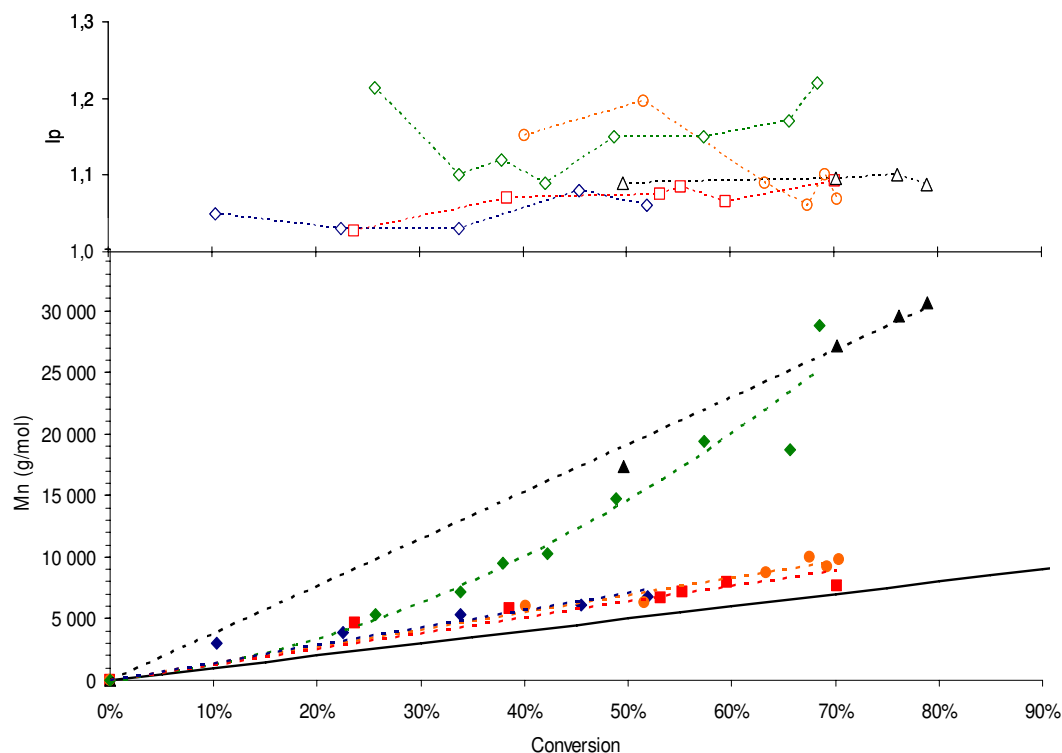


Figure II-42 : Evolution des $\overline{M}_n$ (symboles pleins) et des indices de polymolécularité (symboles vides) en fonction de la conversion. ATRP du MMA menées dans le DMSO à 60°C, amorcées par l'EiBr avec *n*-Pr-PMI (◆), bpy (■), HMTETA (▲), MA₆TREN (●) et PMDETA (◆) comme ligands. L'évolution théorique des masses molaires est représentée par la ligne continue (—).

II.C.2. Cas particulier de la bipyridine et de la *n*-Pr-PMI

En considérant la période linéaire de la cinétique de polymérisation menée avec la bpy (inférieure à 50 min), nous avons constaté que ce ligand permettait d'obtenir une ATRP contrôlée du MMA dans le DMSO. En effet, les évolutions du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction de t et des masses molaires sont linéaires jusque 70% de conversion dans ce cas précis. Un indice de polymolécularité inférieur à 1,1 a été obtenu (Figure II-43). Il en est de même pour l'ATRP menée avec *n*-Pr-PMI qui nécessite, quant à elle, un temps plus long pour atteindre une telle conversion.

L'écart observé entre les masses molaires expérimentales et l'évolution théorique lors de ces deux polymérisations est très certainement dû à un manque d'efficacité de l'amorceur utilisé. Ce problème s'explique généralement par des réactions de recombinaison aux tout premiers instants de la polymérisation ou à l'effet de l'unité pénultième ^[31, 32]. Ainsi, des effets d'encombrement stérique provoqué par le méthyle de l'unité pénultième, combiné à son effet électrodonneur, tendent à augmenter la stabilité d'un dimère radicalaire du MMA par rapport au radical issu de l'EiBr (dont la structure chimique équivaut à une unité MMA) (Schéma II-20). Ceci provoque une augmentation de la constante cinétique d'activation lors de l'addition d'une unité MMA à partir de l'EiBr ou à partir du dimère radicalaire, passant d'une k_{act} de 0,26 à 1,92 M⁻¹s⁻¹ (soit 7,4 fois plus importante) ^[31]. Cet effet est particulièrement marqué dans le cas de l'amorçage du MMA par l'EiBr, contrairement au cas où ce même amorceur est employé pour l'ATRP du MA. Dans ce dernier cas k_{act} n'est multipliée que par 1,6 (Schéma II-20) ^[32].

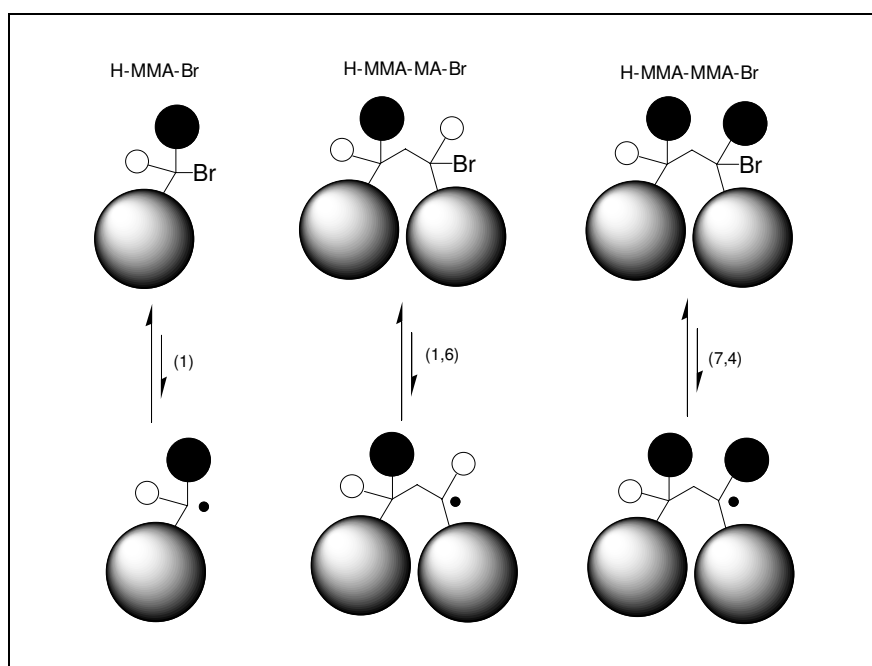


Schéma II-20 : Comparaison des valeurs relatives des constantes cinétiques d'activation entre un unimère H-MMA-Br (équivalent à l'EiBr), et deux dimères H-MMA-MA-Br et H-MMA-MMA-Br. H = ○, CH₃ = ●, COOCH₃ = ●. Les valeurs relatives sont données entre parenthèses.

L'efficacité d'amorçage peut être estimée lors de chaque prélèvement après analyse SEC en comparant les $\overline{M}_n$ mesurées à celles prévues par la théorie (notées $\overline{M}_n$ (théo)). Cette efficacité évolue légèrement en fonction du temps de polymérisation, de ce fait une efficacité

moyenne d'amorçage (Eff) est alors déterminée par la pente de la droite $\overline{M}_n$ versus $\overline{M}_n$ (théo) en utilisant l'équation II-15. Ainsi, des Eff de 67% et de 78% ont pu être déterminées lors de l'ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C avec l'EiBr comme amorceur et respectivement la *n*-Pr-PMI et la bpy comme ligands.

$$\text{Eff}(\%) = \left(\frac{1}{\text{pente}} \right) \times 100 \quad \text{Équation II-15}$$

Les cinétiques contrôlées observées lors de l'utilisation de ces deux ligands sont à nouveau représentées dans la Figure II-43. Il apparait une grande différence au niveau de la vitesse générale de polymérisation. Après intégration de l'expression cinétique générale d'ATRP (équation II-16), dans laquelle l'efficacité moyenne d'amorçage (Eff) est prise en compte, on trouve l'équation II-17 qui permet d'estimer les constantes apparentes de polymérisation (k_{app}) à partir de l'évolution linéaire du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction du temps. Ces constantes k_{app} sont de $3,26 \cdot 10^{-4}$ et de $4,04 \cdot 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ respectivement avec la bpy et la *n*-Pr-PMI.

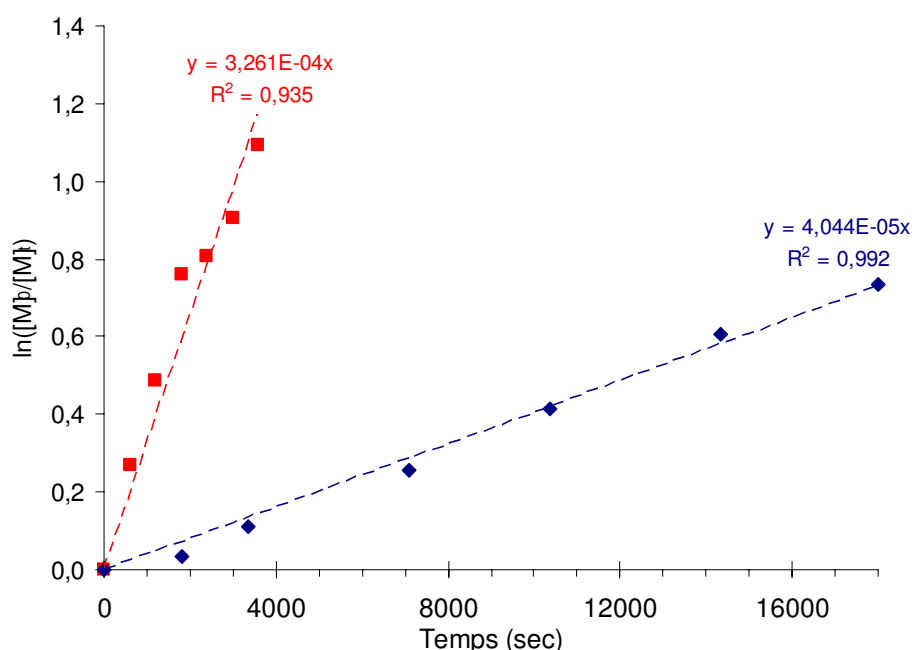


Figure II-43 : Cinétique des ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C amorcée par l'EiBr avec la *n*-Pr-PMI (♦) et la bipyridine (■) comme ligands. $[MMA]_0 = 4 \text{ mol/L}$; $[MMA]_0/[EiBr]_0/[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0/[L]_0 = 100/1/1/0,1/2$.

$$R_p = -d[M]/dt = k_p [M][R^\bullet] = k_p [M] K_{ATRP} \frac{[RX]_0 \cdot \text{Eff} \cdot [Cu^I]_0}{[Cu^{II}]_0} \quad \text{Équation II-16}$$

$$\ln\left(\frac{[M]_0}{[M]_t}\right) = k_p K_{ATRP} \frac{[RX]_0 \cdot \text{Eff} \cdot [Cu^I]_0}{[Cu^{II}]_0} t = k_{app} \times t \quad \text{Équation II-17}$$

La constante d'équilibre K_{ATRP} et la constante cinétique de terminaison irréversible (k_t) lors des polymérisations conduites avec la *n*-Pr-PMI et la bpy ont pu être déterminées et sont regroupées dans le Tableau II-13. A partir de l'équation de Matyjaszewski (Equation II-17), nous avons établi l'équation II-18. Ainsi, en considérant la constante cinétique de propagation du MMA ($k_p = 833 \text{ L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$ à 60°C)^[33, 34] et connaissant k_{app} , il est alors possible d'estimer la valeur de K_{ATRP} d'un système (Tableau II-13).

$$K_{ATRP} = \frac{k_{app} \cdot [Cu^{II}]_0}{k_p \cdot [RX]_0 \cdot \text{Eff} \cdot [Cu^I]_0} \quad \text{Équation II-18}$$

En utilisant l'équation de Fischer (Equation II-13), on peut exprimer k_t en fonction de k_p , de l'efficacité moyenne d'amorçage, et de K_{ATRP} précédemment estimées (Equation II-19). L'évolution linéaire du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction de $t^{2/3}$ présente une pente d'une valeur $k_{Fischer}$ qui peut être facilement estimée. Connaissant alors toutes ces données, on peut déterminer les valeurs de k_t pour chaque système (Tableau II-13).

$$k_t = \left[\frac{\frac{3}{2} \cdot k_p \left(\text{Eff} \cdot [RX]_0 \cdot [Cu^I]_0 \cdot K_{ATRP} \right)^{1/3}}{3^{1/3} \cdot k_{Fischer}} \right]^3 \quad \text{Équation II-19}$$

Ainsi, dans les mêmes conditions de synthèse, la *n*-Pr-PMI permet d'obtenir une concentration en centres actifs moins importante que dans le système utilisant la bpy. En effet, K_{ATRP} présente une valeur 7,2 fois plus faible dans le cas où *n*-Pr-PMI est employé, ce qui va dans le même sens que les valeurs de k_{act} estimées dans l'acétonitrile à 35°C (Tableau II-12). De plus, nous pouvons constater que K_{ATRP} lors de la polymérisation avec la bpy est 1000 fois plus élevée dans le DMSO que dans l'acétonitrile où une valeur de $3,9 \cdot 10^{-9}$ avait été déterminée^[27] (Tableau II-12). Cette augmentation s'explique par l'effet catalytique du DMSO sur le complexe métallique (cf. partie I paragraphe II.E.3.f).

Concernant les valeurs de k_t , nous avons évalué pour ces deux systèmes des valeurs du même ordre de grandeur de celles précédemment publiées en ATRP^[21, 35] ou lors de la

polymérisation radicalaire conventionnelle du MMA en masse à 60°C [14, 36]. Celle-ci était alors estimée à $2,1.10^7 \text{ L.M}^{-1}.\text{s}^{-1}$

Tableau II-13 : Données, constante d'équilibre générale d'ATRP (K_{ATRP}) et constantes cinétiques de terminaison (k_t) pour l'ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C avec EiBr comme amorceur. $[\text{MMA}]_0 \approx 4 \text{ mol/L}$; $[\text{MMA}]_0/[\text{RBr}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0/[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 \approx 100/1/1/0,1/2$.

Ligand	$[\text{RBr}]_0$ (mol.L ⁻¹)	$[\text{Cu}^{\text{I}}]_0$ (mol.L ⁻¹)	$[\text{Cu}^{\text{II}}]_0$ (mol.L ⁻¹)	k_{app} (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_{Fischer} (M ⁻¹ s ^{-2/3})	Eff	K_{ATRP}	k_t (L.M ⁻¹ s ⁻¹)
<i>n</i> -Pr-PMI	$4,1.10^{-2}$	$4,2.10^{-2}$	$4,2.10^{-3}$	$4,1.10^{-5}$	$1,3.10^{-3}$	0,67	$1,8.10^{-7}$	$5,9.10^7$
bpy	$3,9.10^{-2}$	$3,9.10^{-2}$	$3,9.10^{-3}$	$3,3.10^{-4}$	$4,8.10^{-3}$	0,78	$1,3.10^{-6}$	$9,1.10^6$

III.RESUME – CONCLUSION DU CHAPITRE

L'objectif de ce chapitre était d'établir les conditions réactionnelles permettant le contrôle de l'ATRP du MMA dans le DMSO. Ceci a été réalisé grâce à une étude menée à partir d'un amorceur modèle, l'EiBr, de structure similaire à celle de nos groupements amorceurs précédemment introduits sur le dextrane.

A partir de travaux relatés dans la littérature, nous avons tout d'abord étudié l'ATRP du MMA avec le complexe métallique $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}/n\text{-Pr-PMI}$ comme système catalytique. Pour ce système un certain nombre d'observations ont été effectuées :

■ Bien que *n*-Pr-PMI induise une k_{act} peu élevée par comparaison aux ligands couramment employés en ATRP, la polymérisation est rapide puisque près de 70% du monomère est converti en moins de 5h. Ceci est expliqué par l'effet complexant du DMSO sur le système catalytique qui provoque une augmentation de K_{ATRP} et de ce fait, induit une concentration en centres actifs plus importante.

■ En l'absence de Cu^{II} , le contrôle de l'ATRP est délicat à cause des réactions de terminaison irréversibles en début de polymérisation, connus comme « effet du radical persistant ».

■ Cet effet a été limité soit grâce à l'ajout de Cu^{II} dès le début de l'expérience, soit en diminuant la température du milieu réactionnel à 30°C. Toutefois, seule l'utilisation d'une faible quantité initiale de $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2$ ($[\text{Cu}^{\text{II}}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}]_0 = 0,1$) permet réellement d'obtenir une ATRP contrôlée, c'est-à-dire une évolution des masses molaires linéaire avec la conversion et des

indices de polymolécularité inférieurs à 1,1. L'ATRP à 30°C conduisait à des réactions de transfert au cours de la polymérisation.

Nous avons également cherché à optimiser les conditions du contrôle de l'ATRP en comparant la *n*-Pr-PMI à d'autres ligands couramment utilisés (bpy, HMTETA, MA₆TREN et PMDETA). Nous avons constaté que seuls les ligands *n*-Pr-PMI et bpy permettent de diminuer suffisamment la concentration en centres actifs dans le milieu, et ainsi de limiter les vitesses de polymérisation et de terminaison irréversibles par couplage radicalaire. En effet, tout comme la *n*-Pr-PMI, l'utilisation de la bipyridine comme ligand permet d'obtenir une évolution linéaire des masses molaires jusqu'à des taux de conversion de 50%, tout en conservant des indices de polymolécularité relativement faibles. Cependant, la vitesse de polymérisation obtenue avec la bipyridine est plus élevée. Ceci est, à notre avis, un inconvénient important au contrôle aisé des masses molaires lors de l'ATRP du MMA à partir des macroamorceurs DexAcBr et DexBr précédemment synthétisés. Ainsi, l'ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C, l'emploi de la *n*-Pr-PMI comme ligand et un ajout initial de Cu^{II}Br₂ (10% molaire par rapport à Cu^IBr) sont les conditions retenues pour l'étape de croissance des chaînes PMMA à partir des macroamorceurs dérivés du dextrane. L'étude de cette étape sera la base de la discussion du chapitre suivant.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ¹ M. Kato, M. Kamigaito, M. Sawamoto, and T. Higashimura. « Polymerization of Methyl Methacrylate with the Carbon Tetrachloride/Dichlorotris- (triphenylphosphine)ruthenium(II)/Methylaluminum Bis(2,6-di-tert-butylphenoxide) Initiating System: Possibility of Living Radical Polymerization ». *Macromolecules*, **1995**, 28, p. 1721-1723.
- ² T. Ando, M. Kamigaito, and M. Sawamoto. « Design of initiators for living radical polymerization of methyl methacrylate mediated by ruthenium(II) complex ». *Tetrahedron*, **1997**, 53, p. 15445-15457.
- ³ T. Grimaud, and K. Matyjaszewski. « Controlled/"Living" Radical Polymerization of Methyl Methacrylate by Atom Transfer Radical Polymerization ». *Macromolecules*, **1997**, 30, p. 2216-2218.
- ⁴ D. M. Haddleton, C. B. Jasielski, M. J. Hannon, and A. J. Shooter. « Atom Transfer Radical Polymerization of Methyl Methacrylate Initiated by Alkyl Bromide and 2-Pyridinecarbaldehyde Imine Copper(I) Complexes ». *Macromolecules*, **1997**, 30, p. 2190-2193.
- ⁵ C. Granel, Ph. Dubois, R. Jérôme, and Ph. Teyssié. « Controlled Radical Polymerization of Methacrylic Monomers in the Presence of a Bis(ortho-chelated) Arylnickel(II) Complex and Different Activated Alkyl Halides ». *Macromolecules*, **1996**, 29, p. 8576-8582.
- ⁶ H. Uegaki, Y. Kotani, M. Kamigaito, and M. Sawamoto. « NiBr₂(Pn-Bu₃)₂-Mediated Living Radical Polymerization of Methacrylates and Acrylates and Their Block or Random Copolymerizations ». *Macromolecules*, **1998**, 31, p. 6756-6761.
- ⁷ G. Moineau, M. Minet, Ph. Dubois, Ph. Teyssié, T. Senninger, and R. Jérôme. « Controlled Radical Polymerization of (Meth)acrylates by ATRP with NiBr₂(PPh₃)₂ as Catalyst ». *Macromolecules*, **1999**, 32, p. 27-35.
- ⁸ K. Matyjaszewski, M. Wei, J. Xia, and N. E. McDermott. « Controlled/"Living" Radical Polymerization of Styrene and Methyl Methacrylate Catalyzed by Iron Complexes ». *Macromolecules*, **1997**, 30, p. 8161-8164.
- ⁹ J. Louie, and R. H. Grubbs. « Highly active iron imidazolydene catalysts for atom transfer radical polymerization ». *Chemical Communication*, **2000**, p. 1479-1480.
- ¹⁰ Ph. Lecomte, I. Drapier, Ph. Dubois, Ph. Teyssié, and R. Jérôme. « Controlled Radical Polymerization of Methyl Methacrylate in the Presence of Palladium Acetate, Triphenylphosphine, and Carbon Tetrachloride ». *Macromolecules*, **1997**, 30, p. 7631-7633.
- ¹¹ G. Moineau, C. Granel, Ph. Dubois, R. Jérôme, and Ph. Teyssié. « Controlled Radical Polymerization of Methyl Methacrylate Initiated by an Alkyl Halide in the Presence of the Wilkinson Catalyst ». *Macromolecules*, **1998**, 31, p. 542-544.
- ¹² S. Monge, V. Darcos, and D. M. Haddleton. « Effect of DMSO used as solvent ». *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, **2004**, 42, p. 6299-6308.
- ¹³ K. Matyjaszewski, and J. Xia. « Atom transfer radical polymerization ». *Chemical Review*, **2001**, 101, p. 2921-2990.
- ¹⁴ K. Matyjaszewski, and J. Xia. « Fundamentals of atom transfer radical polymerization » in *Handbook of radical polymerization*. ed. K. Matyjaszewski and T. P. Davis. Wiley & sons, New York, **2006**, p. 523-628.
- ¹⁵ C. H. Bamford, G. C. Eastmond, and D. Whittle. « Network formation III-Influence of organometallic initiator on network structure ». *Polymer*, **1969**, 10 p. 771-783.
- ¹⁶ H. Fischer. « The persistent radical effect in controlled radical polymerizations ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **1999**, 37, p. 1885-1901.
- ¹⁷ A. Goto, and T. Fukuda. « Kinetics of living radical polymerization ». *Progress in polymer science*, **2004**, 29, p. 329-385.
- ¹⁸ K. Matyjaszewski, T. E. Patten, and J. Xia. « Controlled/"living" radical polymerization. kinetics of the homogeneous atom transfer radical polymerization of styrene ». *Journal of the American Chemical Society*, **1997**, 119, p. 674-680.
- ¹⁹ J. L. Wang, T. Grimaud, and K. Matyjaszewski. « Kinetic Study of the Homogeneous Atom Transfer Radical Polymerization of Methyl Methacrylate ». *Macromolecules*, **1997**, 30, p. 6507-6512.
- ²⁰ K. A. Davis, H.-J. Paik, and K. Matyjaszewski. « Kinetic Investigation of the Atom Transfer Radical Polymerization of Methyl Acrylate ». *Macromolecules*, **1999**, 32, p. 1767-1776.
- ²¹ H. Zhang, B. Klumperman, W. Ming, H. Fischer, and R. van der Linde. « Effect of Cu(II) on the Kinetics of the Homogeneous Atom Transfer Radical Polymerization of Methyl Methacrylate ». *Macromolecules*, **2001**, 34, p. 6169-6173.
- ²² D. M. Haddleton, M. C. Crossman, B. H. Dana, D. J. Duncalf, A. M. Heming, D. Kukulj, A. J. Shooter. « Atom Transfer Polymerization of Methyl Methacrylate Mediated by Alkylpyridylmethanimine Type

Ligands, Copper(I) Bromide, and Alkyl Halides in Hydrocarbon Solution ». *Macromolecules* **1999**, 32, p. 2110-2119.

²³ F. Zeng, Y. Shen, S. Zhu, R. Pelton. « Synthesis and Characterization of Comb-Branched Polyelectrolytes. 1. Preparation of Cationic Macromonomer of 2-(Dimethylamino)ethyl Methacrylate by Atom Transfer Radical Polymerization ». *Macromolecules* **2000**, 33, p. 1628-1635.

²⁴ A. K. Nanda, K. Matyjaszewski. « Effect of [bpy]/[Cu(I)] ratio, solvent, counterion, and alkyl bromide on the activation rate constants in atom transfer radical polymerization ». *Macromolecules*, **2003**, 36, p. 599–604.

²⁵ W. Tang, A. K. Nanda, and K. Matyjaszewski. « Effect of [Pyridylmethanimine]/[CuI] Ratio, Ligand, Solvent and Temperature on the Activation Rate Constants in Atom Transfer Radical Polymerization ». *Macromolecular Chemistry and Physics*, **2005**, 206, p. 1171-1177.

²⁶ A. K. Nanda, and K. Matyjaszewski. « Effect of [PMDETA]/[Cu(I)] ratio, monomer, solvent, counterion, ligand, and alkyl bromide on the activation rate constants in atom transfer radical polymerization ». *Macromolecules*, **2003**, 36, p. 1487-1493.

²⁷ W. Tang, and K. Matyjaszewski. « Effects of ligands on the activation rate constants in ATRP ». *Macromolecules*, **2006**, 39, p. 4953-4959.

²⁸ W. Tang, N. V. Tsarevsky, and K. Matyjaszewski. « Determination of equilibrium constants for atom transfer radical polymerization ». *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, 128, p. 1598-1604.

²⁹ K. Matyjaszewski, N. V. Tsarevsky, W. A. Braunecker, H. Dong, J. Huang, W. Jakubowski, Y. Kwak, R. Nicolay, W. Tang, and J. A. Yoon. « Role of Cu⁰ in Controlled/"Living" Radical Polymerization ». *Macromolecules*, **2007**, 40, p. 7795-7806.

³⁰ K. Matyjaszewski, S. M. Jo, H.-J. Paik, and D. A. Shipp. « An Investigation into the CuX/2,2'-Bipyridine (X = Br or Cl) Mediated Atom Transfer Radical Polymerization of Acrylonitrile ». *Macromolecules*, **1999**, 32, p. 6431-6438.

³¹ A. K. Nanda, and K. Matyjaszewski. « Effect of Penultimate Unit on the Activation Process in ATRP ». *Macromolecules*, **2003**, 36, p. 8222-8224.

³² C. Y. Lin, M. L. Coote, A. Petit, P. Richard, R. Poli, and K. Matyjaszewski. « Ab Initio Study of the Penultimate Effect for the ATRP Activation Step Using Propylene, Methyl Acrylate, and Methyl Methacrylate Monomers ». *Macromolecules*, **2007**, 40, p. 5985-5994.

³³ S. Beuermann, and M. Buback. « Rate coefficients of free-radical polymerization deduced from pulsed laser experiments ». *Progress in polymer science*, **2002**, 27, p. 191-254.

³⁴ A. M. Van Herk. « Pulsed initiation polymerization as a means of obtaining propagation rate coefficients in free-radical polymerizations ». *Macromolecular Theory and Simulations*, **2000**, 9, p. 433-441.

³⁵ J. Pyun, S. Jia, T. Kowalewski, G. D. Patterson, and K. Matyjaszewski. « Synthesis and Characterization of Organic/Inorganic Hybrid Nanoparticles: Kinetics of Surface-Initiated Atom Transfer Radical Polymerization and Morphology of Hybrid Nanoparticle Ultrathin Films ». *Macromolecules*, **2003**, 36, p. 5094-5104.

³⁶ T. Otsu, K. Yamagishi, and M. Yoshioka. « Determination of absolute rate constants for radical polymerization of dialkyl itaconates with various ester groups by electron spin resonance spectroscopy ». *Macromolecules*, **1992**, 25, p. 2713-2716.

Chapitre III :

Synthèse de glycopolymères dextrane-g-PMMA

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DE GLYCOPOLYMERES DEXTRANE-G-PMMA - 155 -

I. POLYMERISATION DU MMA A PARTIR DES DEXACBR	- 156 -
I.A. VERIFICATION DU CONTROLE DE L' ATRP	- 156 -
I.B. VERIFICATION DE LA CROISSANCE DES CHAINES PMMA A PARTIR DES DEXACBR.....	- 159 -
I.C. ETUDE DES GREFFONS PMMA	- 161 -
I.C.1. Stabilité des chaînes PMMA.....	- 162 -
I.C.2. Analyse SEC des greffons	- 163 -
I.C.3. Détermination de l'efficacité moyenne d'amorçage.....	- 164 -
I.D. HYDROLYSE DES FONCTIONS ACETATE SUR LES DEX ^A AC-G-PMMA.....	- 166 -
I.D.1. Stabilité des greffons PMMA dans les conditions de déprotection	- 166 -
I.D.2. Désacétylation	- 167 -
I.D.3. Stabilité des liaisons ester reliant les greffons PMMA au tronc dextrane	- 168 -
II. POLYMERISATION DU MMA A PARTIR DES DEXBR	- 171 -
II.A. INFLUENCE DES PARAMETRES REACTIONNELS SUR LE CONTROLE DE L' ATRP	- 173 -
II.A.1. Effet de la quantité initiale en système catalytique	- 173 -
II.A.2. Effet du rapport molaire Cu ^{II} /Cu ^I	- 176 -
II.A.3. Effet de la température	- 177 -
II.B. VERIFICATION DE LA CROISSANCE DES GREFFONS PMMA A PARTIR DES DEXBR.....	- 181 -
III. INFLUENCE DES MACROAMORCEURS DEXACBR ET DEXBR SUR LA CINETIQUE D' ATRP -	182 -
III.A. CONSTANTE D' ATRP (K_{ATRP}).....	- 183 -
III.B. EFFICACITE MOYENNE D' AMORÇAGE (EFF)	- 185 -
IV. STABILITE DU DEXTRANE LORS DE LA POLYMERISATION DU MMA.....	- 187 -
V. RESUME-CONCLUSION DU CHAPITRE	- 187 -

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DE GLYCOPOLYMERES DEXTRANE-g-PMMA

Dans ce chapitre, nous étudierons les différentes étapes de synthèse permettant l'obtention des glycopolymères Dextrane-g-PMMA à partir des deux types de macroamorceurs dérivés du dextrane qui ont été précédemment préparés (DexAcBr et DexBr). Les conditions de synthèse déterminées lors de l'ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C à partir de l'amorceur modèle $EiBr$ ont été appliquées dans le but de générer les greffons PMMA à partir de ces macroamorceurs. Ainsi, l'ATRP est réalisée en employant un complexe métallique $Cu^I Br/n-Pr-PMI$ en présence d'une quantité initiale de $Cu^{II} Br_2$ (10% molaire par rapport à Cu^I) comme système catalytique.

Les glycopolymères obtenus à partir des macroamorceurs DexAcBr (Voie A) seront nommés $Dex^A Ac_x-g^y-PMMA_{zK}$ puis $Dex^A-g^y-PMMA_{zK}$ après désacétylation (étape 4 de la Voie A). Ceux obtenus à partir des macroamorceurs DexBr (Voie B) seront notés $Dex^B-g^y-PMMA_{zK}$. Dans ces notations, x est le taux d'acétylation (τ_{Ac}) du macroamorceur DexAcBr utilisé, y est le nombre moyen de greffons PMMA pour 100 unités glucopyranose et z est la masse molaire moyenne en nombre des greffons PMMA exprimée en kilogrammes par moles. Le nombre moyen de greffons PMMA pour 100 unités glucopyranose peut être facilement estimé à partir du taux en groupements amorceurs (τ_{Br}) et de l'efficacité moyenne d'amorçage (Eff). Ainsi, y est calculé par la formule $y = 3 \cdot \tau_{Br} \cdot Eff$. De façon plus rapide, on parlera parfois de $Dex^A Ac-g-PMMA$, $Dex^A-g-PMMA$ ou $Dex^B-g-PMMA$.

Pour chacune des deux voies de synthèse (Voie A et B), nous nous intéresserons particulièrement au contrôle des paramètres macromoléculaires des glycopolymères greffés obtenus. Ainsi, l'influence de la structure chimique du macroamorceur sur le contrôle de l'ATRP sera examinée. L'évolution des taux de conversion a été étudiée grâce à l'analyse RMN ^1H dans le $CDCl_3$ des prélèvements effectués tout au long de la polymérisation. La stabilité du dextrane lors de la polymérisation et, dans le cas de la Voie A, lors de l'étape de désacétylation sera également abordée.

I. POLYMERISATION DU MMA A PARTIR DES DexAcBr

I.A. VERIFICATION DU CONTROLE DE L'ATRP

Après synthèse, purification et séchage des divers DexAcBr, ceux-ci ont été utilisés comme macroamorceurs pour conduire l'ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C. Plusieurs DexAcBr ont été testés. Chaque ATRP du MMA a été menée avec un rapport molaire initial $[MMA]_0/[RBr]_0$, où $[RBr]_0$ est la concentration initiale en groupements amorceurs variant de 86 à 300 mmol/L (Tableau II-14). Pour des raisons de clarté, toutes les expériences mises en œuvre ne paraissent pas dans les tableaux et figures suivants. Seules les cinétiques caractéristiques seront commentées.

Excepté pour le rapport molaire $[MMA]_0/[RBr]_0$ égal à 300/1, des évolutions linéaires du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction du temps ont été observées (Figure II-44). Ces évolutions linéaires indiquent que la concentration en espèces actives reste constante pendant la durée de polymérisation étudiée. De plus, la viscosité du milieu réactionnel augmente avec la conversion, ce qui traduit la croissance des greffons, mais aucune formation de gel n'a été observée. Tous ces résultats suggèrent que les réactions de terminaison irréversibles par couplage de macroradicaux, conduisant à un réseau tridimensionnel, sont négligeables au cours de la polymérisation. Cependant quelques observations sont à commenter :

■ La polymérisation à partir du DexAc₇₁Br₆, dans les conditions résumées dans le Tableau II-14, a permis d'observer la vitesse de réaction la plus rapide. L'écart entre les vitesses de polymérisation des expériences 1 et 3 s'explique par une différence du rapport molaire $[RBr]_0/[Cu^I Br]_0$ respectivement égal à 1/0,8 et 1/1. Ainsi, dans le cas de l'expérience 1, une plus faible concentration initiale en Cu^IBr conduit à une concentration en centres actifs moins importante dans le milieu et induit, par conséquent, une vitesse de polymérisation plus faible.

■ Il apparaît également une différence de vitesse de polymérisation entre les expériences 2 et 3 bien que celles-ci aient été réalisées dans les mêmes conditions. En effet, la polymérisation menée dans l'expérience 3 est plus rapide. Cependant, le macroamorceur DexAc₆₂Br_{12,8} possède une densité de sites amorceurs environ deux fois supérieure à celle du DexAc₇₁Br₆. Lors de la synthèse de polymères greffés à partir d'un polymère ou d'une surface fonctionnalisés, il est généralement relaté l'existence de réactions secondaires irréversibles^[1]. Celles-ci sont des réactions de terminaison intramoléculaires qui ont lieu aux tous premiers instants de la polymérisation, et qui conduisent rapidement à une diminution de la concentration en centres actifs dans le milieu (Schéma II-21). De ce fait, de telles réactions

Tableau II-14 : ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C à partir de différents macroamorceurs DexAct_{Ac} Br_{Br}. [MMA] ≈ 4 mol/L.

Entrée	Macroamorceur	$\bar{N}$ amorceur ^a	[RBr] ₀ ^b (mmol/L)	Rapports molaires [MMA] ₀ / [RBr] ₀ / [Cu ^I Br] ₀ / [Cu ^{II} Br ₂] ₀ / [n-Pr-PMI] ₀	temps (min)	Conv. ^c
1	DexAc ₆₅ Br _{4,6}	14	47	86 / 1 / 0,8 / 0,09 / 1,7	420	56%
2	DexAc ₆₂ Br _{12,8}	33	39	100 / 1 / 1 / 0,1 / 2	425	51%
3	DexAc ₇₁ Br ₆	18	38	103 / 1 / 1 / 0,1 / 2	320	51%
4	DexAc ₇₀ Br _{4,4}	13	20	210 / 1 / 2,1 / 0,2 / 4,1	420	34%
5	DexAc ₇₁ Br ₆	18	13	300 / 1 / 1 / 0,1 / 2	1340	28%

a) nombre moyen de sites amorceurs pour 100 unités glucopyranose

b) [RBr]₀ est la concentration initiale en groupement amorceur

c) conversion déterminée par RMN ¹H dans le CDCl₃, au temps de polymérisation indiqué dans la colonne précédente

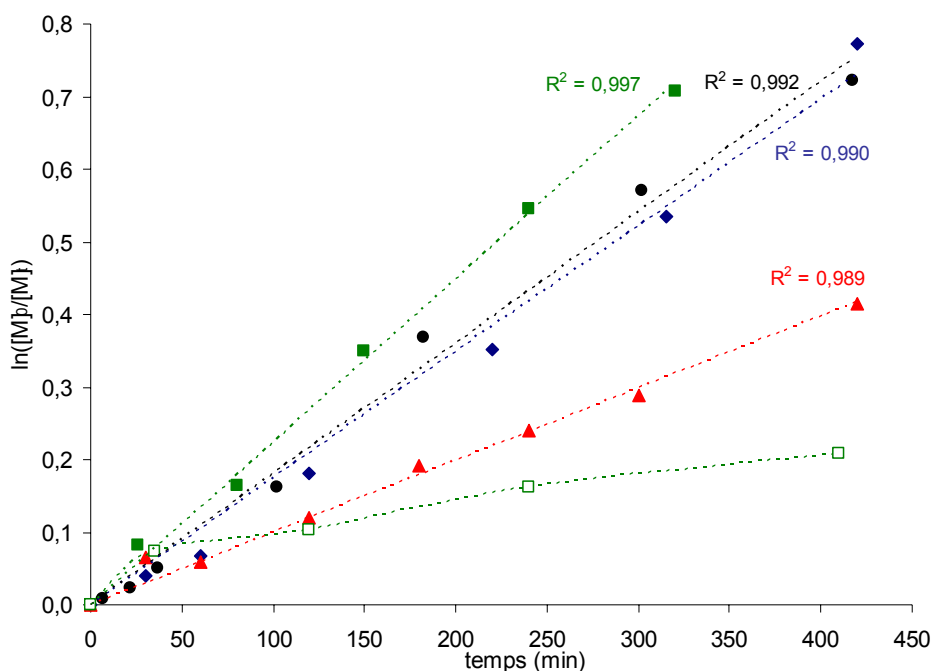


Figure II-44: Cinétiques des ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C à partir de DexAc₆₅Br_{4,6} (◆, entrée 1), DexAc₆₂Br_{12,8} (●, entrée 2), DexAc₇₁Br₆ (■, entrée 3), DexAc₇₀Br_{4,4} (▲, entrée 4) et DexAc₇₁Br₆ (□, entrée 5). Conditions de polymérisation résumées dans le Tableau II-14.

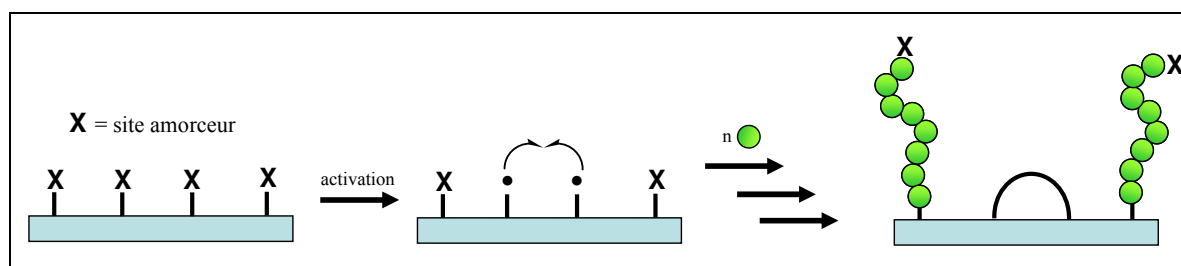


Schéma II-21 : Réaction de terminaison intramoléculaire possible lors de l'emploi d'amorceurs multifonctionnels.

ont une probabilité d'existence plus élevée dans le cas du macroamorceur DexAc₆₂Br_{12,8}, lequel présente le plus grand nombre de sites amorceurs pour 100 unités glucopyranose. Cette perte de certains centres actifs induit finalement une diminution de la vitesse de polymérisation.

Nous avons également constaté une perte du contrôle de la polymérisation lorsque le rapport molaire initial $[MMA]_0/[RBr]_0$ était fixé à 300/1 (Figure II-44 et Tableau II-14, entrée 5). Bien que les rapports molaires $[RBr]_0/[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0/[n-Pr-PMI]_0$ étaient identiques lors de l'expérience 3, une évolution non linéaire du $\ln([M]_0/[M]_t)$ a été observée dans ce cas. Ceci est le témoin d'une diminution de la concentration en centres actifs avec le temps, due à des réactions de terminaison. Cependant, aucune formation de gel n'a été observée. Ces résultats peuvent être expliqués d'un point de vue local, c'est-à-dire à proximité d'une chaîne de dextrane. Lors des expériences 3 et 5, le nombre moyen de groupements amorceurs pour 100 unités glucopyranose est identique puisque le même macroamorceur est utilisé. Or, la concentration initiale en sites amorceurs dans le milieu, et par conséquent en $Cu^{II}Br_2$, était plus faible dans le cas de l'expérience 5. Ainsi, il semblerait que la concentration initiale en $Cu^{II}Br_2$ ne soit pas suffisamment élevée lors de cette dernière expérience pour désactiver rapidement les centres actifs en espèces dormantes. Ceci peut conduire aux réactions de terminaison intramoléculaires décrites précédemment (Schéma II-21). La polymérisation à partir du DexAc₇₀Br_{4,4} (Tableau II-14, entrée 4) où la concentration initiale en $Cu^{II}Br_2$ était sensiblement identique à celle de l'expérience 3 (respectivement 4 et 3,8 mmol/L), a quant à elle permis d'obtenir une évolution linéaire de la cinétique malgré un rapport $[MMA]_0/[RBr]_0$ différent.

Selon ces résultats, les rapports molaires initiaux $[MMA]_0/[RBr]_0/[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0/[n-Pr-PMI]_0$ de 100/1/1/0,1/2 semble être les meilleures conditions expérimentales pour contrôler au mieux l'ATRP du MMA à partir des DexAcBr. Ces conditions ont permis d'observer la polymérisation la plus rapide, tout en limitant les réactions de terminaison irréversibles.

I.B. VERIFICATION DE LA CROISSANCE DES CHAINES PMMA A PARTIR DES DexAcBr

Après purification des Dex^AAc-g-PMMA, la croissance effective des greffons PMMA à partir des macroamorceurs DexAcBr a été confirmée par RMN ¹H dans le DMSO-*d*₆ (Figure II-45) et par SEC-MALLS en utilisant une solution de DMSO/NaNO₃ (0,1M) comme éluant (Figure II-46).

Par comparaison avec le spectre RMN ¹H du macroamorceur précurseur, nous avons observé l'apparition de pics caractéristiques des greffons de PMMA (Figure II-46). Ainsi, le spectre RMN ¹H d'un glycopolymère Dex^AAc-g-PMMA comprend les pics attribués aux protons méthyle (D : 0,75 et 0,9 ppm), aux protons CH₂ (C : 1,8 ppm) et aux protons des groupements O-CH₃ (E : 3,6 ppm) de l'unité répétitive du PMMA [2, 3]. Le doublet du CH₃ des fonctions acétate (A : 2,0 ppm) et un massif dans la zone [4,2-5,7 ppm] attribuable à certains protons de la chaîne dextrane tels que H_{anomérique}, OH_{résiduels} et CH_{glucosidique} « déplacés » sont également observés.

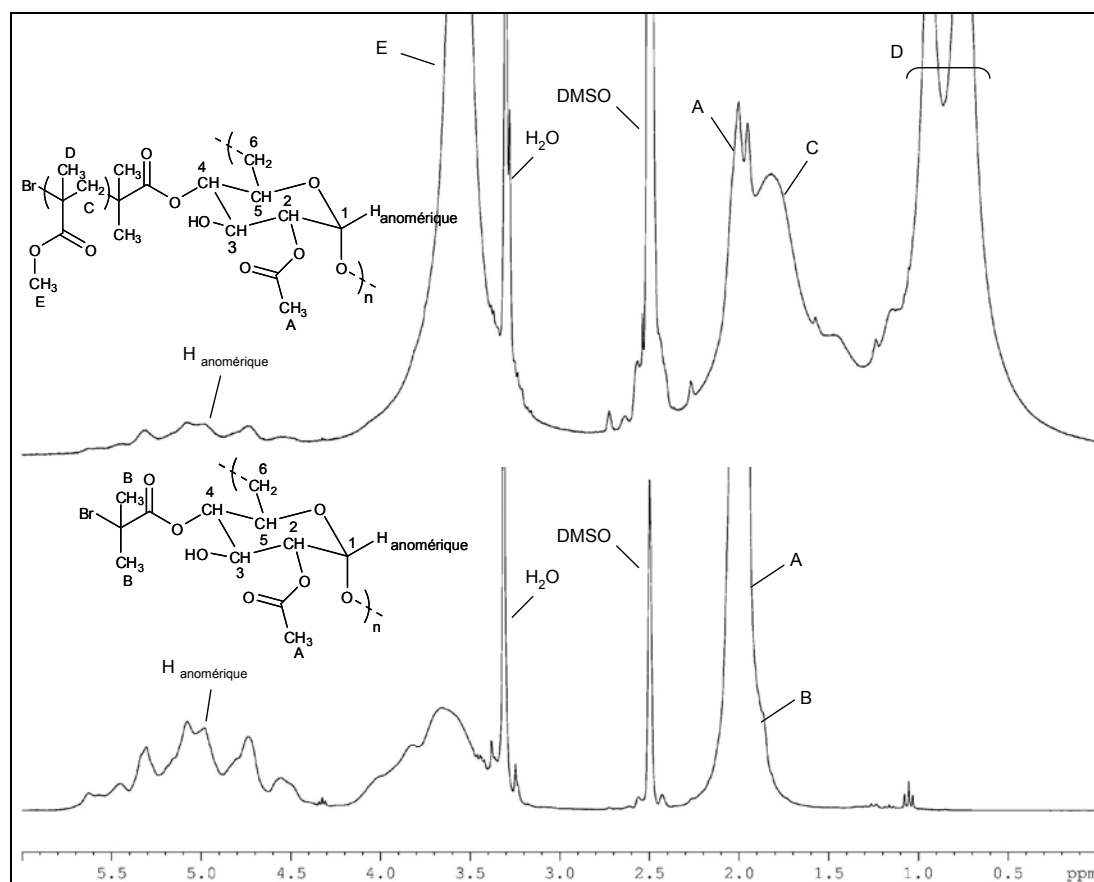


Figure II-45 : Spectres RMN ¹H dans le DMSO-*d*₆ du glycopolymère Dex^AAc₇₀-g¹²-PMMA_{4.4K} (haut) issu du macroamorceur DexAc₇₀Br₇ (bas).

Les prélèvements effectués au cours de chaque polymérisation ont été analysés après purification par SEC-MALLS. Les chromatogrammes obtenus des glycopolymères issus de l'ATRP amorcée par le $\text{DexAc}_{71}\text{Br}_6$ sont présentés à titre d'exemple (Figure II-46). Une seule population, quel que soit le taux de conversion, peut être observée. L'absence de pic aux volumes d'élution supérieurs permet de confirmer l'absence d'homopolymère PMMA qui aurait pu être produit par d'éventuelles réactions de transfert. Il faut d'ailleurs noter que le protocole de purification des prélèvements, lequel contient une élimination du système catalytique via une colonne de silice puis une précipitation du glycopolymère par l'éther de pétrole (voir partie expérimentale) ne permet pas de séparer les glycopolymères $\text{Dex}^{\text{A}}\text{Ac-g-PMMA}$ des éventuels homopolymères PMMA. L'absence d'épaule ou de pic vers les faibles volumes d'élution confirme de plus que les réactions de terminaison irréversibles par couplage intermoléculaire sont négligeables lors de la polymérisation. Enfin, tous les chromatogrammes des $\text{Dex}^{\text{A}}\text{Ac}_{71}\text{-g}^{10}\text{-PMMA}$ obtenus à partir du même macroamorceur $\text{DexAc}_{71}\text{Br}_6$ évoluent vers des volumes d'élution plus faibles lorsque la conversion augmente. Ceci témoigne de l'augmentation du volume hydrodynamique des glycopolymères greffés, associée à la croissance progressive des greffons.

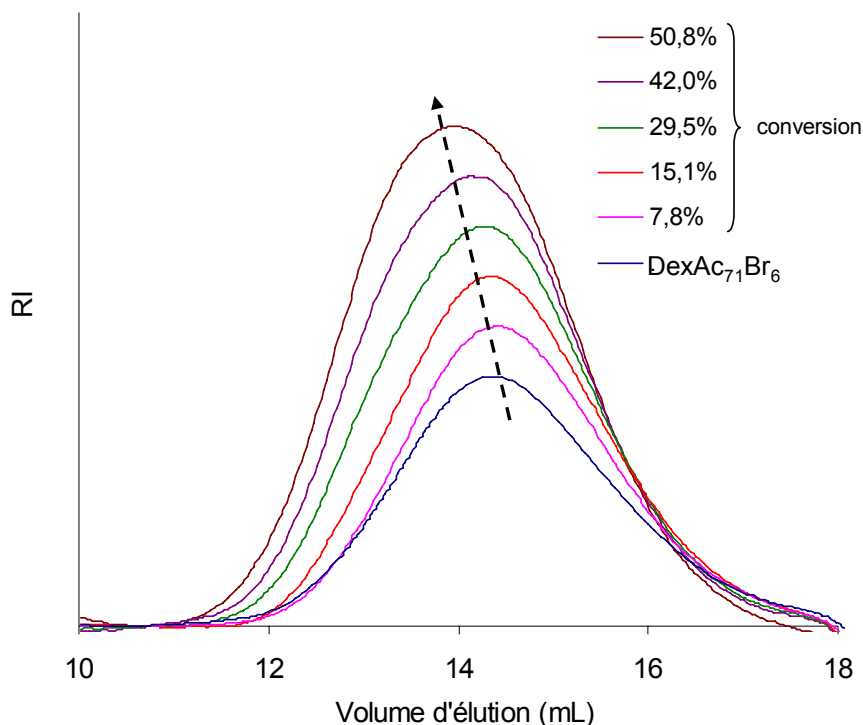


Figure II-46 : Suivi des chromatogrammes SEC-MALLS (DMSO/ NaNO_3 0,1M) des copolymères obtenus à partir du macroamorceur $\text{DexAc}_{71}\text{Br}_6$ (Tableau II-14, entrée 3), en fonction de la conversion.

Les évolutions des $\overline{M}_n$ ainsi que des indices de polymolécularité des glycopolymères issus des macroamorceurs DexAc₆₅Br_{4,6} et DexAc₇₁Br₆, sont représentées sur la Figure II-47. Il apparaît que les $\overline{M}_n$ augmentent alors que les indices diminuent avec l'avancement de la polymérisation. Cependant, malgré la présence d'un détecteur par diffusion de lumière, les masses molaires des glycopolymères Dex^AAc-g-PMMA estimées par SEC-MALLS ne sont pas représentatives des objets étudiés. En effet, les incréments d'indice de réfraction (dn/dc) n'ont pas pu être déterminés de façon précise (voir partie expérimentale) dû à leur faible valeur dans l'éluant utilisé et au manque de précision de la méthode d'évaluation. Ainsi, pour une même solution d'un glycopolymère donné, une variation importante de la valeur a été observée (par exemple de 0,043 à 0,062 pour un seul glycopolymère issu de DexAc₆₅Br_{4,6}). Par conséquent, les masses molaires des divers glycopolymères Dex^AAc-g-PMMA ont été estimées en employant la valeur du dn/dc du dextrane T₄₀ dans le DMSO, à savoir 0,07.

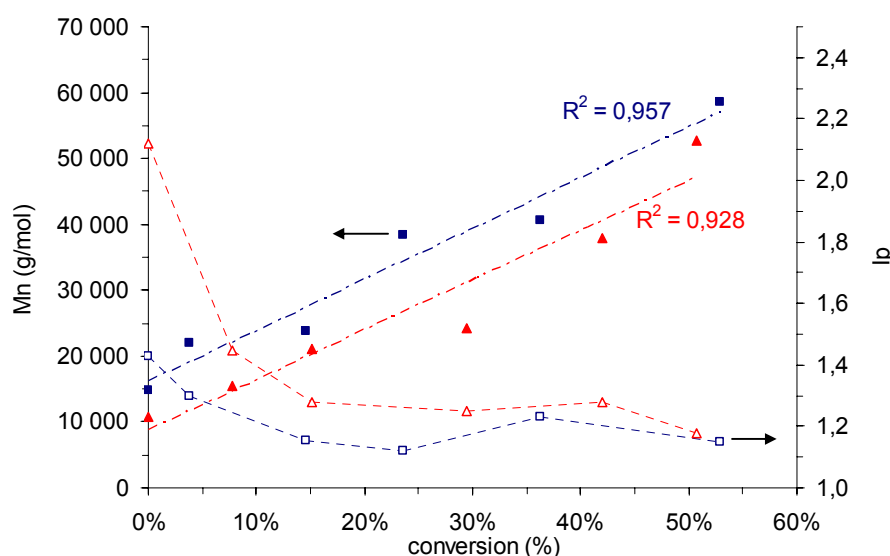


Figure II-47 : Evolution des $\overline{M}_n$ (symboles pleins) et des indices de polymolécularité (symboles vides) des glycopolymères obtenus à partir des macroamorceurs DexAc₆₅Br_{4,6} (■) et DexAc₇₁Br₆ (▲).

I.C.ETUDE DES GREFFONS PMMA

Puisque les masses molaires des glycopolymères n'ont pu être estimées qu'en équivalents dextrane, et dans le but de vérifier le contrôle de l'ATRP du MMA à partir des macroamorceurs DexAcBr, il apparaît alors indispensable de déterminer la distribution massique des greffons PMMA. Pour cela, il a été nécessaire de séparer les greffons PMMA du tronc polysaccharide, après s'être assuré de leur stabilité lors de cette étape.

Pour décrocher les greffons de la dorsale, deux méthodologies apparaissent dans la littérature : l'une en milieu acide [2, 3, 4, 5, 6, 7], la seconde en conditions basiques [8]. La première consiste tout d'abord à solubiliser le glycopolymère dans un bon solvant (THF ou mélange acétone/THF) et d'y ajouter de l'acide sulfurique ou trifluoroacétique. Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux pendant plusieurs heures puis neutralisé. Les greffons sont finalement récupérés soit par précipitation dans un non-solvant soit par une dialyse contre de l'eau. La seconde technique consiste à employer une solution de NaOH/méthanol afin d'hydrolyser les fonctions ester reliant les greffons au polysaccharide [8]. Les greffons sont ensuite récupérés par précipitation dans le méthanol.

Pour notre étude, nous avons choisi d'adopter la méthodologie utilisant une solution basique, plus précisément KOH/MeOH 1M.

I.C.1. Stabilité des chaînes PMMA

Des tests préliminaires ont été réalisés sur des homopolymères PMMA afin de vérifier d'une part la stabilité de la fonction ester de méthyle ($-C(O)OCH_3$) et, d'autre part, l'absence de dégradation, à proprement parler, des chaînes PMMA. Des analyses par RMN ^1H ($CDCl_3$) et par SEC-MALLS (THF) ont ainsi été réalisées avant et après traitement basique. Celles-ci ont permis d'observer que les chaînes PMMA ne subissaient aucun dommage dans les conditions employées. En effet, les spectres RMN ^1H des produits obtenus après traitement et purification présentent l'ensemble des pics caractéristiques du PMMA et le rapport des aires correspondant aux protons CH_3 et $O-CH_3$ demeure égal à 1. De plus, les chromatogrammes SEC-MALLS ne montrent quant à eux aucune hydrolyse du PMMA sous ces conditions basiques, puisque les distributions massiques obtenues sont identiques (Figure II-48).

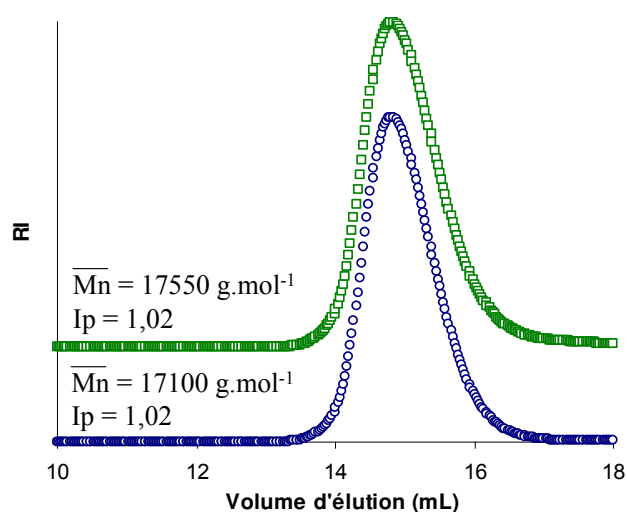


Figure II-48 : Chromatogrammes SEC-MALLS (THF) d'un homopolymère PMMA avant (○) et après (□) mise en conditions basiques.

I.C.2. Analyse SEC des greffons

Puisque les PMMA ne subissent aucun dommage en milieu basique, ces conditions ont été appliquées aux Dex^AAc-g-PMMA afin de décrocher les greffons PMMA. Les greffons issus des glycopolymères Dex^AAc₇₁-g-PMMA ont été analysés par SEC-MALLS (THF). Chaque chromatogramme obtenu révèle la présence d'un pic à distribution massique monomodale et relativement étroite, indiquant l'absence de réactions de transfert (Figure II-49). L'absence d'épaulement vers les faibles volumes d'élution témoigne de l'absence de réaction de terminaison irréversible par couplage radicalaire entre deux greffons lors de leur croissance comme indiqué dans le Schéma II-21. De plus, on observe un déplacement de la population vers les fortes masses molaires en fonction de la conversion.

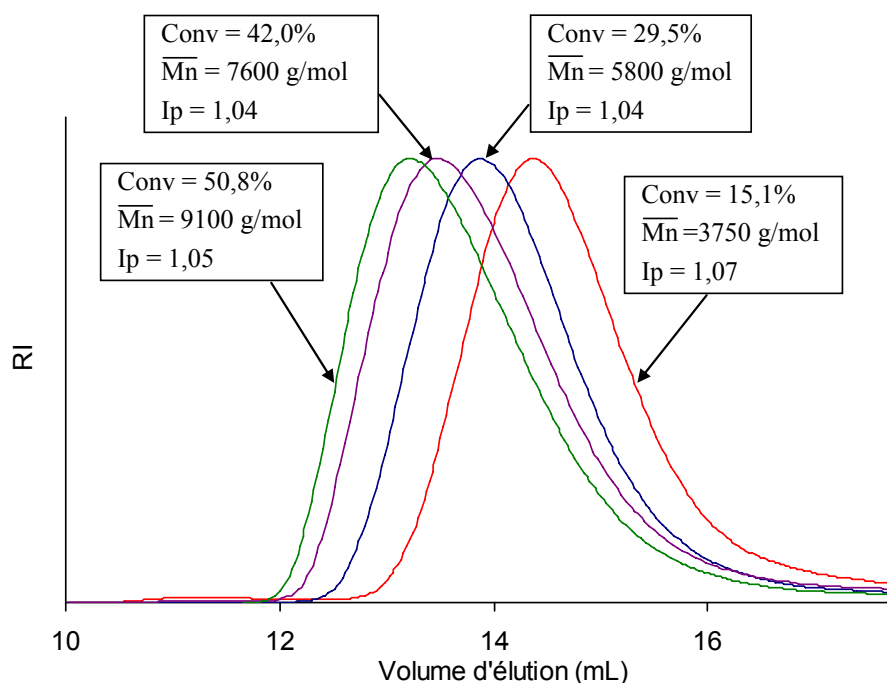


Figure II-49 : Evolutions des chromatogrammes SEC-MALLS (THF) des greffons PMMA issus des glycopolymères Dex^AAc₇₁-g-PMMA (Tableau II-14, entrée 3) en fonction de la conversion.

Grâce à ces analyses SEC-MALLS, nous avons suivi l'évolution des $\overline{M}_n$ expérimentales des greffons PMMA en fonction de la conversion. Ces $\overline{M}_n$ déterminées par SEC-MALLS sont comparées aux valeurs prévues par la théorie ($\overline{M}_n$ (théo)) et sont représentées dans la Figure II-50. L'évolution des indices de polymolécularité avec la conversion y est également tracée. Les $\overline{M}_n$ des greffons augmentent linéairement tout au long de la polymérisation et l'indice de polymolécularité reste inférieur à 1,1. Ces évolutions

permettent de certifier que les réactions secondaires de transfert sont négligeables. Dans le cas contraire, la création de chaînes mortes et l'amorçage simultané de nouvelles chaînes provoqueraient une diminution des $\overline{M}_n$ et un élargissement de la population au cours de la polymérisation.

I.C.3. Détermination de l'efficacité moyenne d'amorçage

Comme lors de l'homopolymérisation du MMA à partir de l'EiBr, les masses molaires déterminées expérimentalement sont supérieures à celles prévues par la théorie. De façon analogue au Chapitre II précédent, il est alors possible de déterminer l'efficacité moyenne d'amorçage (Eff) pour chaque DexAcBr employé en utilisant l'équation II-15 décrite au Chapitre II, paragraphe II.C.2.

Dans le cas de l'ATRP menée à partir du DexAc₇₁Br₆ (Figure II-50), une efficacité moyenne d'amorçage de 53% a été déterminée. D'une manière générale, les efficacités moyennes d'amorçage estimées lors des ATRP du MMA amorcées par les divers macroamorceurs DexAcBr sont proches de 55% (Voir Tableau II-15). Ainsi, on peut observer un léger écart entre les efficacités moyennes d'amorçage des macroamorceurs DexAcBr et celle de L'EiBr (efficacité de 67% dans les mêmes conditions de polymérisation (cf. Chapitre II, paragraphe II.C.2)). Cette baisse d'efficacité pourrait a priori être attribuée d'une part à une diminution de l'accessibilité des sites amorceurs qui se situent sur la chaîne dextrane mais d'autre part également à la présence de réactions de terminaison intramoléculaire au tout début de la polymérisation (comme décrit dans le Schéma II-21).

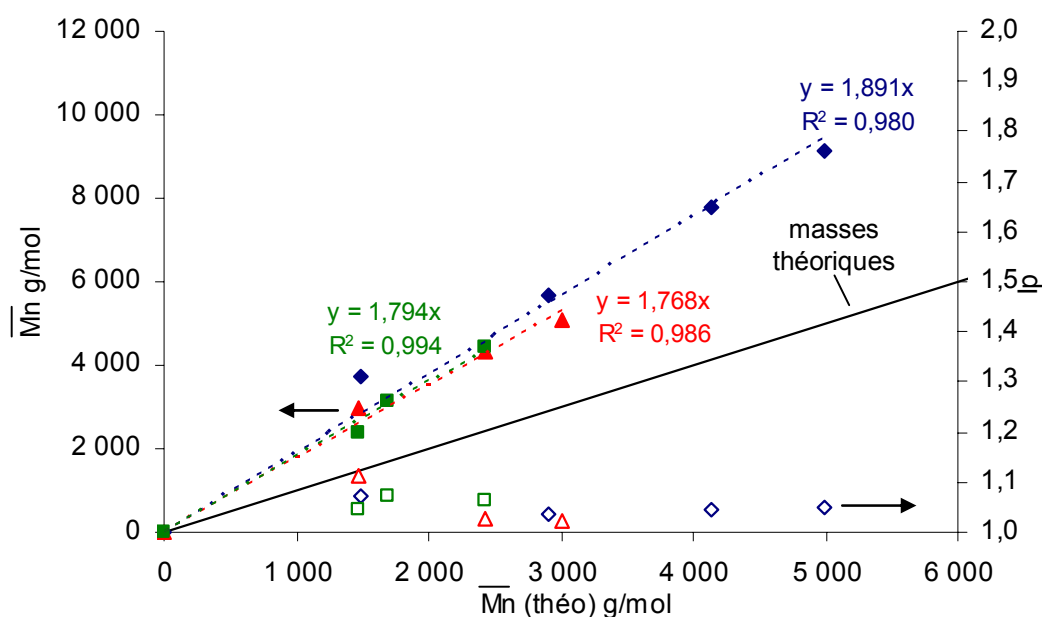


Figure II-50 : Evolution des $\overline{M}_n$ déterminées par SEC-MALLS (symboles pleins) et de l'indice de polymolécularité (symboles vides) des greffons PMMA obtenus par ATRP à partir du DexAc₇₁Br₆ (◆), du DexAc₇₀Br₇ (■) et du DexAc₇₀Br_{10,6} (▲) à 60°C. $[MMA]_0 = 4 \text{ mol/L}$; $[MMA]_0/[RBr]_0/[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 \approx 100/1/1/0,1/2$. La ligne pleine représente l'évolution des $\overline{M}_n$ prévues par la théorie.

Tableau II-15 : Glycopolymères Dex^AAc-g-PMMA synthétisés par ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C ($[MMA]_0 \approx 4 \text{ mol/L}$ et $[MMA]_0/[RBr]_0/[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 \approx 100/1/1/0,1/2$).

Macroamorceur	Conversion en MMA	Greffons PMMA			Eff ^b	$\overline{N}$ greffons ^c
		$\overline{M}_n$ (théo) (g/mol)	$\overline{M}_n^a$ (g/mol)	I_p^a		
DexAc ₇₁ Br ₆	15,1%	1 490	3 800	1,07	0,53	10
	29,5%	2 900	5 700	1,04		
	42,1%	4 140	7 800	1,04		
	50,8%	5 000	9 100	1,05		
DexAc ₇₀ Br ₇	14,6%	1 460	2 400	1,05	0,56	12
	16,9%	1 700	3 100	1,07		
	24,1%	2 420	4 400	1,06		
DexAc ₇₀ Br _{10,6}	14,6%	1 470	3 000	1,13	0,57	18
	24,4%	2 430	4 300	1,03		
	30,2%	3 000	5 100	1,02		

a : évalués par SEC-MALLS (THF)

b : efficacité moyenne d'amorçage obtenue par l'équation II-15 du chapitre II

c : nombre moyen de greffons PMMA pour 100 unités glucopyranose = $3 \times \text{Br} \times \text{Eff}$

I.D.HYDROLYSE DES FONCTIONS ACETATE SUR LES Dex^AAc-g-PMMA

Cette étape est la dernière du schéma de synthèse des Dex-g-PMMA par la voie A. Elle a pour but de redonner au tronc dextrane son caractère hydrophile en hydrolysant sélectivement les fonctions acétate présentes sur la dorsale des Dex^AAc-g-PMMA et ainsi obtenir un glycopolymère Dex^A-g-PMMA amphiphile. Cette déprotection des fonctions alcool doit être sélective et ne pas provoquer le décrochage des greffons PMMA, lesquels sont également liés au dextrane par une liaison ester. Les conditions employées au cours de cette étape doivent de plus être suffisamment douces pour ne pas hydrolyser ni la chaîne de dextrane ni les fonctions -COOCH₃ des greffons PMMA. Les conditions que nous avons mis en œuvre sont basées sur celles décrites lors de la déprotection des fonctions acétate du copolymère (maltoheptose acétylé)-b-PMMA ^[9]. Dans cette étude, les conditions expérimentales avaient permis la désacétylation sélective sans provoquer l'hydrolyse des fonctions ester reliant les deux blocs ou la dégradation du bloc PMMA. Nous avons d'ailleurs utilisé ces conditions pour vérifier la dégradation éventuelle de la chaîne dextrane après une étape d'acétylation (cf. paragraphe IV.C du chapitre I). Les glycopolymères Dex^AAc-g-PMMA ont donc été solubilisés dans un mélange DMSO/MeOH (v/v = 1/1). Le volume approprié d'une solution de KOH/MeOH (1M) a été ajouté afin d'obtenir un rapport molaire $n_{\text{KOH}}/n_{\text{acétate}}$ égal à 0,06 (généralement $[\text{KOH}] \approx 10^{-3}$ mol/L). Après 2h à température ambiante le glycopolymère amphiphile a été récupéré par dialyse.

I.D.1. Stabilité des greffons PMMA dans les conditions de déprotection

Nous avons déjà discuté de la stabilité des chaînes PMMA vis-à-vis de conditions basiques plus drastiques que celles employées lors de cette dernière étape (cf. paragraphe I.C.1.). En effet, il a été constaté que les chaînes PMMA n'étaient pas dégradées après 3 jours dans une solution de KOH à 0,5 mol/L (conditions employées pour décrocher les greffons PMMA). De ce fait, puisque l'étape de déprotection des fonctions alcool est réalisée avec une concentration en KOH plus faible et sur un temps de réaction plus court, il apparaît évident que les greffons PMMA ne subiront pas de dégradation sous ces conditions.

Par conséquent, nous pouvons en conclure que ces conditions basiques douces ne sont ni dégradantes pour le tronc dextrane (cf. paragraphe IV.C du Chapitre I), ni pour les greffons PMMA. De ce fait, celles-ci ont été appliquées pour l'hydrolyse des fonctions acétate portées par les Dex^AAc-g-PMMA.

I.D.2. Désacétylation

Après 2 heures dans des conditions basiques douces, une hydrolyse sélective des fonctions acétate des Dex^AAc-g-PMMA a été observée. L'analyse RMN ¹H dans le DMSO-*d*₆ du glycopolymère après déprotection permet d'observer les pics caractéristiques du tronc dextrane et ceux des greffons PMMA (Figure II-51). De plus, il est possible d'observer la disparition du pic initialement situé à 2,0 ppm (A), caractéristique des protons méthyle des fonctions acétate. Notons également que cette désacétylation provoque un changement de forme du massif situé dans la zone [4,2-5,7] ppm. Des pics semblables à ceux observés sur un spectre RMN ¹H du dextrane sont alors obtenus. Il est ainsi possible de distinguer nettement le pic caractéristique du proton anomérique à 4,7 ppm et ceux des divers protons OH à 4,65, 4,80 et 4,90 ppm (cf. Chapitre I, paragraphe I.C.2). Rappelons que l'acétylation du dextrane et, par la suite, l'introduction des groupements amorceur avaient provoqué un net changement dans la forme des pics situés entre 4,2 et 5,7 ppm.

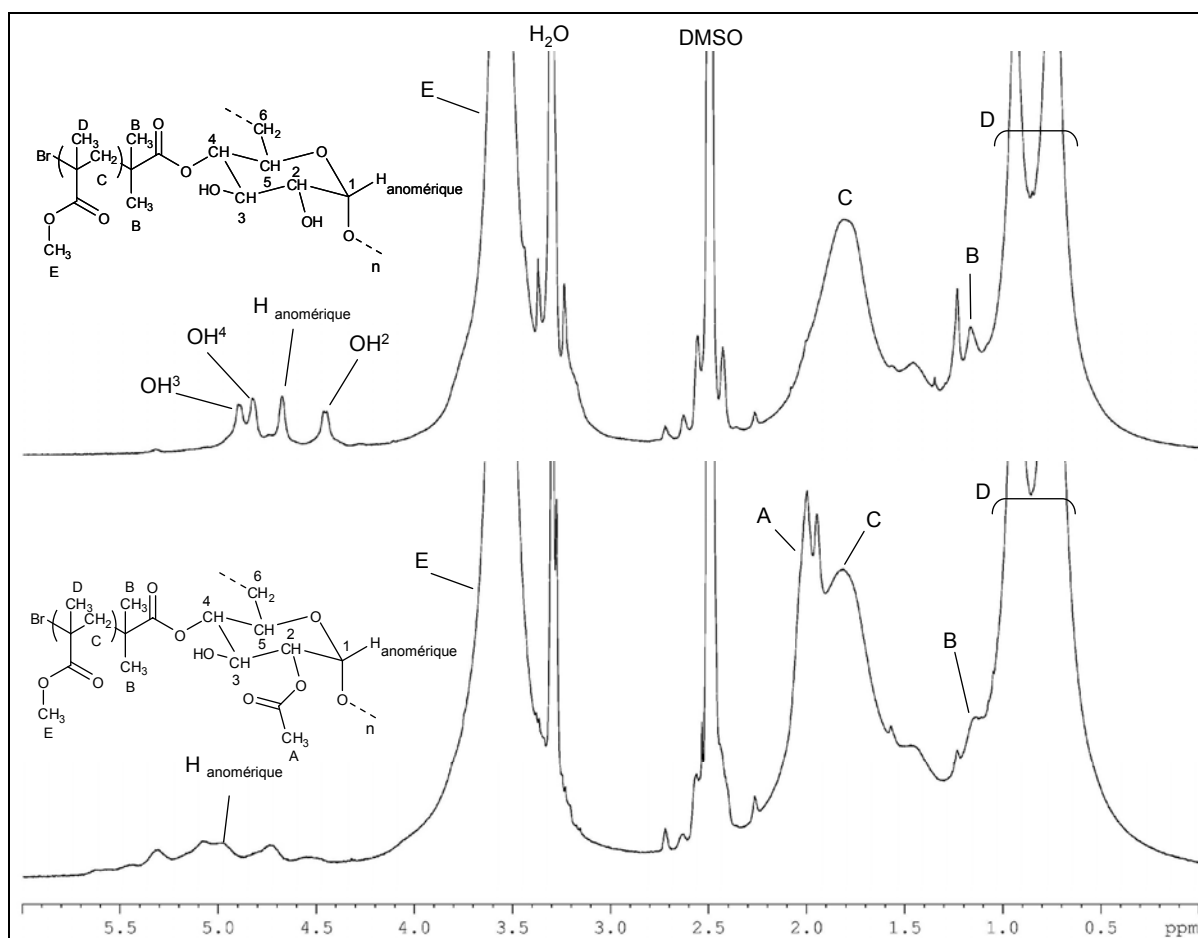


Figure II-51 : Spectres RMN ¹H dans le DMSO-*d*₆ des glycopolymères Dex^AAc₇₀-g¹²-PMMA_{4,4K} (bas) et Dex^A-g¹²-PMMA_{4,4K} (haut).

Cependant, cette analyse RMN ^1H ne permet pas de certifier qu'une déprotection totale ait été obtenue en raison de la présence du pic caractéristique des protons CH_2 des unités monomères du PMMA résonnant entre 1,5 et 2,1 ppm (massif C), lequel peut masquer la présence éventuelle d'un faible pic caractéristique des fonctions acétate. Pour confirmer la déprotection quantitative, une étude RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC a été conduite (Figure II-52). Le spectre présente les pics caractéristiques de la chaîne dextrane et des greffons PMMA mais on peut facilement observer l'absence d'une tache de corrélation à 2,0 ppm en ^1H et 21 ppm en ^{13}C , caractéristique des fonctions acétate (Figure II-9). Deux autres observations permettent de confirmer la déprotection totale des fonctions acétate : 1) les pics attribués aux carbones glucosidiques (C^2 à C^5) sont de nouveau clairement définis dans la zone [65-75] ppm, 2) le C^1 du dextrane ne présente plus qu'un seul pic à 98 ppm.

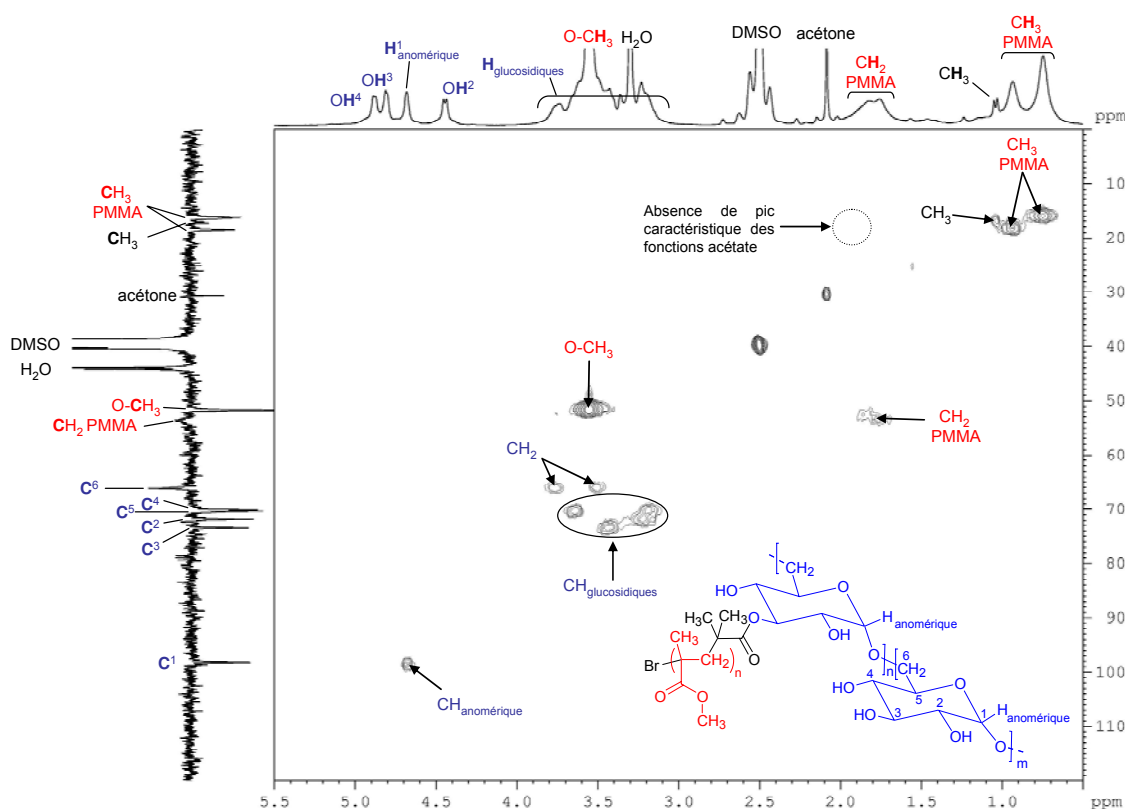


Figure II-52 : Spectre RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC du Dex^A-g¹⁰-PMMA_{5,7K} (DMSO- d_6).

I.D.3. Stabilité des liaisons ester reliant les greffons PMMA au tronc dextrane

L'absence de dégreffage, même partiel, des chaînes PMMA liées au tronc polysaccharide par des liaisons ester reste cependant à vérifier. La stabilité de ces fonctions ester a été vérifiée par analyse SEC-MALLS (DMSO/ NaNO_3 0,1M). Comme le montre la

Figure II-53, les chromatogrammes RI des glycopolymères avant et après désacétylation sont semblables. L'absence de pic aux volumes d'élution élevés certifie l'absence de greffons PMMA libres, issus de l'hydrolyse des fonctions ester reliant le tronc dextrane aux chaînes PMMA. Pour confirmer ceci, ces chromatogrammes ont également été superposés à celui d'un homopolymère PMMA de masse équivalente à celle des greffons.

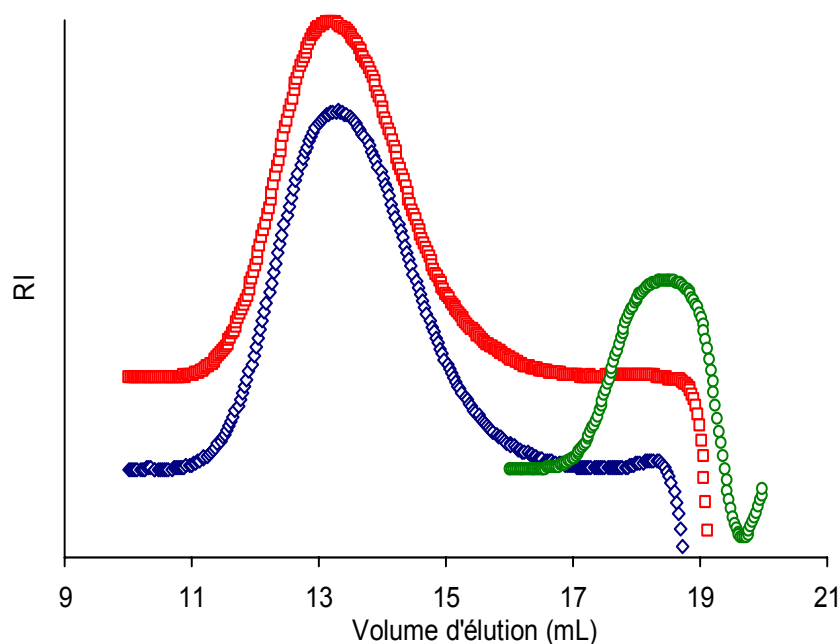


Figure II-53 : Chromatogrammes SEC-MALLS (DMSO/NaNO₃ 0,1M) du Dex^AAc₆₅-g⁸-PMMA_{7,1k} (◇), du Dex^A-g⁸-PMMA_{7,1k} (□) et d'un homopolymère PMMA (○ : $\overline{M}_n = 9900 \text{ g.mol}^{-1}$; $I_p = 1,04$ déterminés par SEC (THF)).

Enfin, dans le but de s'assurer que d'éventuels greffons PMMA n'aient pas été décrochés et éliminés lors de l'étape de dialyse, nous avons évalué par RMN ¹H la fraction molaire en unités monomères du PMMA (F^n_{PMMA}) présentes dans les glycopolymères Dex^AAc-g-PMMA et l'avons comparé à celle des Dex^A-g-PMMA obtenus. Ces F^n_{PMMA} ont été estimées à partir des aires des pics caractéristiques des protons CH₃ des greffons PMMA (A_{CH_3} , 0,4-1,2 ppm) et des pics compris entre 4,2 et 5,7 ppm ($A_{4,2 \rightarrow 5,7}$, 4H) en accord avec l'équation II-20 :

$$F^n_{\text{PMMA}} = \frac{\frac{A_{\text{CH}_3}}{3}}{\frac{A_{\text{CH}_3}}{3} + \frac{A_{4,2 \rightarrow 5,7}}{4}}$$

Équation II-20

Il apparaît que la fraction F_{PMMA}^n reste stable pour chaque glycopolymère étudié comme le montre le Tableau II-16. Ainsi, en prenant l'exemple du macroamorceur DexAc₆₅Br_{4,6}, des fractions molaires F_{PMMA}^n de 88% sont obtenues avant et après déprotection, ce qui prouve qu'aucun greffon PMMA n'a été décroché au cours de l'étape de déprotection des fonctions acétate.

Tableau II-16 : Etude de la stabilité des fonctions ester reliant les greffons PMMA au dextrane lors de l'étape de déprotection.

Macroamorceurs	Conversion ^a	F_{PMMA}^n ^b	
		Avant déprotection Dex ^A Ac-g-PMMA	Après déprotection Dex ^A -g-PMMA
DexAc ₆₅ Br _{4,6}	41%	88%	88%
DexAc ₇₀ Br ₆	15%	70%	72%
DexAc ₇₀ Br ₇	24%	85%	84%
DexAc ₇₀ Br _{10,6}	15%	64%	64%
	30%	87%	87%

a) Déterminées par RMN ¹H (CDCl₃) lors de l'étape d'ATRP

c) Fractions molaires évaluées par RMN ¹H (DMSO-*d*₆)

Cette sélectivité de la déprotection (hydrolyse des fonctions acétate et non de la liaison assurant le lien entre le dextrane et les chaînes PMMA) est probablement due à une différence d'encombrement stérique de ces deux types de fonction ester présentes sur le glycopolymère (Figure II-54). Dans le cas de la liaison ester des sites amorceurs, la chaîne PMMA en solution dans un bon solvant tel que le DMSO est sous la forme d'une pelote statistique « gonflée », ce qui semble fournir l'encombrement stérique nécessaire pour éviter l'hydrolyse de cette fonction. Ainsi, les conditions douces utilisées et le faible temps de réaction sont sélectivement favorables à la saponification des seuls groupements acétate, et permettent d'obtenir un glycopolymère amphiphile Dex^A-g-PMMA.

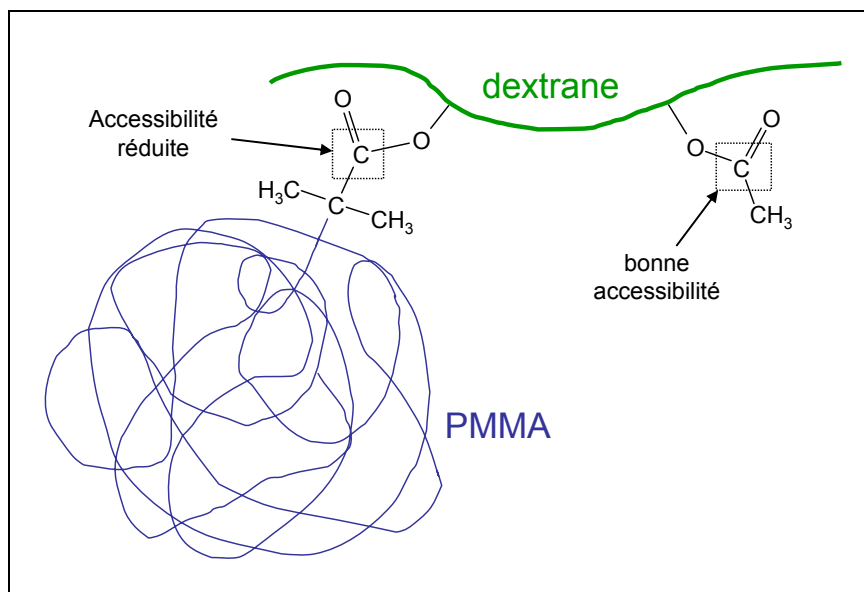


Figure II-54 : Illustration de l'encombrement stérique autour des deux fonctions ester présentes dans un glycopolymère Dex^AAc-g-PMMA.

II. POLYMERISATION DU MMA A PARTIR DES DexBr

Après avoir réussi à obtenir des glycopolymères amphiphiles Dex^A-g-PMMA par la première voie de synthèse (Voie A), nous avons cherché à optimiser les conditions expérimentales pour mener l'ATRP du PMMA dans le DMSO, directement à partir des macroamorceurs DexBr (Voie B).

Les premiers essais de polymérisation ont été réalisés dans les conditions expérimentales déterminées lors de l'utilisation de l'EiBr comme amorceur modèle (Chapitre II). Les mêmes conditions ont également été employées avec succès pour la croissance des greffons PMMA à partir des DexAcBr (cf. paragraphe I.). Ainsi, le DexBr_{5,6} a été employé pour amorcer l'ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C avec les rapports molaires suivants : $[MMA]_0/[RBr]_0/[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0/[n-Pr-PMI]_0 = 97/1/1/0,1/2$. Cependant, un gel insoluble a été obtenu après seulement 30 min de réaction, où une conversion de 90% a pu être estimée. Ce réseau tridimensionnel est très certainement issu de réactions de terminaisons intermoléculaires irréversibles qui ont lieu entre les chaînes en croissance de PMMA (Figure II-55).

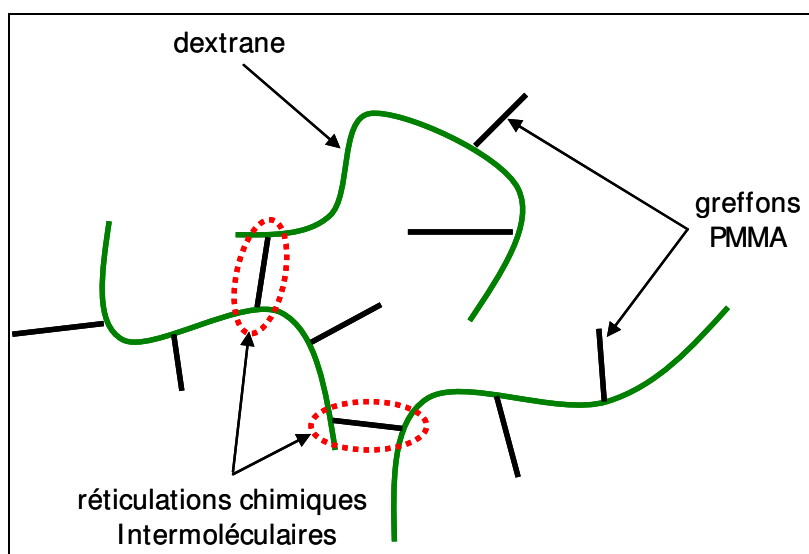


Figure II-55 : Formation de réseau tridimensionnel dû à des réactions de terminaison intermoléculaires entre des greffons en croissance.

Ainsi, dans les conditions mises en œuvre, la polymérisation est trop rapide et de nombreuses réactions de terminaison irréversibles semblent exister. Pour information, la conversion obtenue dans le cas de l'ATRP du MMA à partir d'un DexAcBr après 30min de réaction était seulement de 8%. Cette vitesse accrue peut provenir d'une augmentation de K_{ATRP} liée à une polarité du milieu local plus importante (voir partie I paragraphe III.E.3.f). En effet, les DexBr sont porteurs de nombreuses fonctions alcool et, de ce fait, sont fortement polaires (moins de 10% des OH du dextrane initial sont modifiés). L'augmentation de K_{ATRP} provoque un accroissement de la concentration en radicaux libres et favorise la probabilité des réactions de terminaison irréversibles intermoléculaires comme il a pu être observé. Du fait de leur grande hydrophilie, ces DexBr peuvent également adsorber une certaine quantité d'eau difficilement éliminable. Il faut cependant remarquer que pour limiter ce second facteur, les macroamorceurs DexBr ont été préalablement séchés pendant 24h à 100°C sous vide. La quantité d'eau alors présente dans un échantillon de DexBr_{4,5} séché a été mesurée *via* un coulomètre Karl Fischer DL39 (fabricant : Mettler Toledo). Un taux massique de 4,5% en eau a ainsi été estimé. Pour information, le DexAc₇₁Br₆ contenait seulement 1% d'eau après séchage dans les mêmes conditions.

Dans le but de contrôler l'ATRP du MMA à partir des macroamorceurs DexBr, il nous a paru nécessaire de diminuer la concentration en centres actifs dans le milieu pour limiter alors les réactions de terminaison irréversibles. Pour cela, l'influence de la quantité en système catalytique ($Cu^I Br / Cu^{II} Br_2 / n\text{-Pr-PMI}$), du rapport molaire Cu^{II} / Cu^I et de la température a été étudiée.

II.A.INFLUENCE DES PARAMETRES REACTIONNELS SUR LE CONTROLE DE L'ATRP

Plusieurs paramètres ont été étudiés afin d'essayer de contrôler les ATRP amorcées par les DexBr. Ainsi, l'influence de la quantité du système catalytique introduit dans le milieu a tout d'abord été examinée.

II.A.1. Effet de la quantité initiale en système catalytique

Trois essais d'ATRP du MMA à partir du DexBr_{5,6} ont été réalisés à 60°C avec un rapport molaire [RBr]₀/[Cu^IBr]₀ variant de 1/1 à 1/2,5 et où [Cu^IBr]₀/[Cu^{II}Br₂]₀/[*n*-Pr-PMI]₀ était fixé à 1/0,1/2 (Tableau II-17). Il apparaît que seule l'utilisation d'une quantité importante de système catalytique permet d'éviter la gélification du milieu réactionnel (Tableau II-17, entrée 3). En effet, lorsque la concentration en système catalytique est insuffisante, un réseau est obtenu en moins de 30 min (Tableau II-17, entrées 1 et 2). Cette influence du système catalytique peut être expliquée à partir de résultats précédemment publiés par Matyjaszewski et coll. ^[10]. Ces auteurs ont justifié l'amélioration de leurs résultats expérimentaux en proposant que l'augmentation de [Cu^IBr]₀ et de [Cu^{II}Br₂]₀ par rapport à [RBr]₀ diminue la fenêtre de temps disponible pour la propagation au cours d'un cycle activation-désactivation. De ce fait, dans notre cas, on peut supposer que lorsque le rapport [RBr]₀/[Cu^IBr]₀ diminue, la durée au cours de laquelle une chaîne est sous sa forme active est réduite, tout comme la probabilité pour la chaîne en croissance de subir une réaction de terminaison irréversible. Grâce à cette hypothèse, il nous est possible d'expliquer

Tableau II-17 : ATRP du MMA à partir du DexBr_{5,6} dans le DMSO à 60°C. [Cu^IBr]₀/[Cu^{II}Br₂]₀/[*n*-Pr-PMI]₀ = 1/0,1/2.

Entrée	[MMA] ₀ (mol/L)	Rapports molaires [MMA] ₀ / [RBr] ₀ / [Cu ^I Br] ₀	temps (min)	Conversion (%)	Aspect
1	4,0	97 / 1 / 1	30	91%	Gel
2	4,2	98 / 1 / 2	30	74%	Gel
3	4,0	100 / 1 / 2,5	30	15%	Solution homogène
			60	42%	
			135	80%	

la baisse de la vitesse de polymérisation et également le retard à la formation de gel. En effet, une diminution du taux de conversion de 91% à 74% après 30 min de polymérisation est observée lorsque la quantité en système catalytique est doublée. Si on augmente encore la

quantité de cuivre, c'est-à-dire lorsque le rapport molaire $[RBr]_0/[Cu^I Br]_0$ est de 1/2,5, la conversion après 30 min de polymérisation n'est que de 15% et le phénomène de réticulation est évité, même à plus forte conversion (Tableau II-17, entrée 3).

De plus, comme représenté sur la Figure II-56-a, la polymérisation menée avec un rapport $[RBr]_0/[Cu^I Br]_0 = 1/2,5$ présente une évolution linéaire du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction du temps jusqu'à un 80% de conversion. Néanmoins, un retard à la polymérisation apparaît et peut être expliqué par l'utilisation d'une grande quantité de système catalytique. L'analyse par SEC-MALLS des greffons de PMMA après dégreffage a été réalisée. Pour cela, les conditions opératoires utilisées lors du dégreffage des chaînes PMMA à partir des Dex^AAc-g-PMMA ont également été appliquées dans le cas des glycopolymères Dex^B-g-PMMA. L'évolution des $\overline{M}_n$ estimées en fonction de la conversion est représentée sur la Figure II-56-b. Une évolution linéaire des masses molaires peut être observée, cependant les valeurs expérimentales sont très supérieures aux masses molaires théoriques. En ce qui concerne l'indice de polymolécularité, une valeur élevée est obtenue en début de polymérisation ($\approx 1,7$), mais celle-ci diminue avec le temps pour atteindre 1,2 après 135 min de réaction. Ces résultats démontrent l'absence de réactions notables de terminaison et de transfert dans ces conditions, ce qui traduit un certain contrôle de la polymérisation.

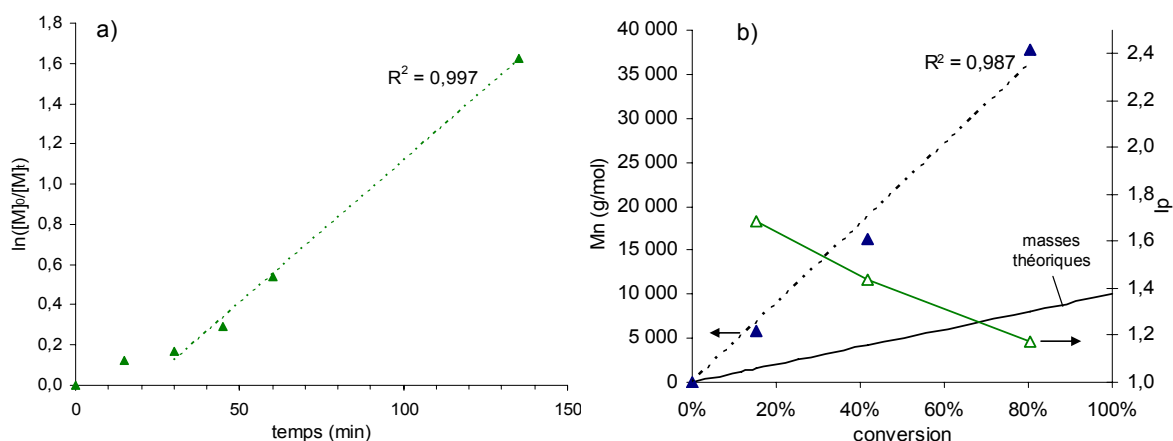


Figure II-56 : Evolution de a) la cinétique et b) des $\overline{M}_n$ et de l'indice de polymolécularité lors de l'ATRP du MMA à partir du DexBr_{5,6} dans le DMSO à 60°C. $[MMA]_0 \approx 4$ mol/L ; $[MMA]_0/[RBr]_0/[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 = 100/1/2,5/0,25/5$.

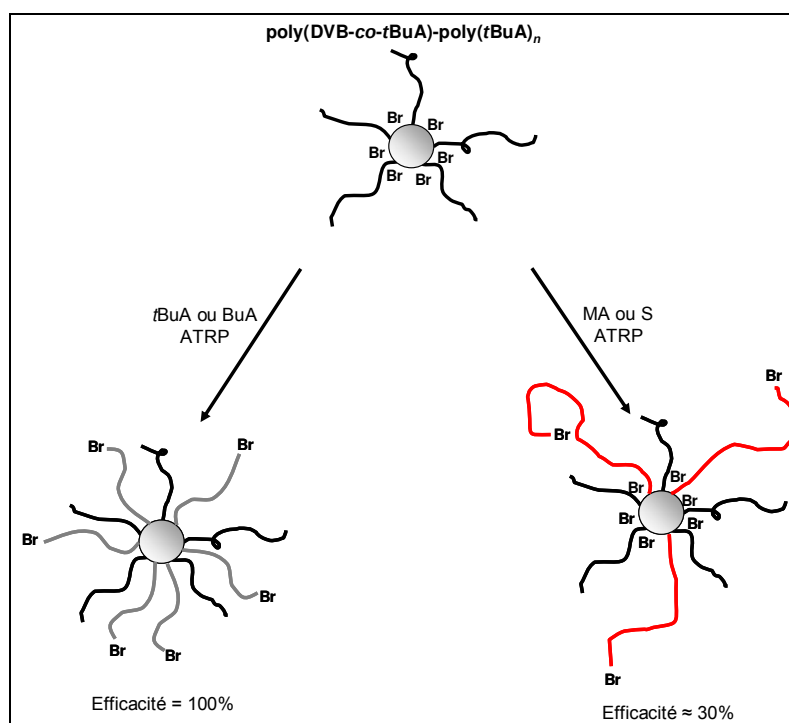


Figure II-57 : Illustration des différentes situations morphologiques lors de la croissance d'une seconde génération de branches à partir de l'étoile $\text{poly(DVB-co-}t\text{BuA)-poly}(t\text{BuA})_n$. $t\text{BuA}$, BuA , MA et S sont respectivement l'acrylate de tert-butyle, l'acrylate de butyle, l'acrylate de méthyle et le styrène.

Comme dans le cas des macroamorceurs DexAcBr , nous avons déterminé l'efficacité moyenne d'amorçage lors de cette polymérisation, grâce à l'écart entre les masses molaires théoriques et celles déterminées par SEC-MALLS. Ainsi, une efficacité moyenne d'amorçage de 22% a été évaluée. Celle-ci est relativement faible puisqu'une efficacité moyenne de 55% avait été observée lors des polymérisations amorcées par les DexAcBr et de 67% en utilisant l' EiBr comme amorceur. Cet écart important peut s'expliquer par la différence de compatibilité chimique entre le dextrane porteur de nombreuses fonctions OH et les greffons PMMA. Il a été observé un phénomène similaire lors de la synthèse de copolymères en étoile à partir de $\text{poly(DVB-co-}t\text{BuA)-poly}(t\text{BuA})_n$ (Figure II-57) ^[11]. Ce type d'étoile précurseur est obtenu par une méthodologie qui consiste tout d'abord à homopolymériser l'acrylate de t -butyle ($t\text{BuA}$) par ATRP jusqu'à un certain taux de conversion, avant d'ajouter du divinylbenzène (DVB) qui assurera la formation du cœur de l'étoile par réticulation. Ensuite, les sites amorceurs résiduels (Br) présents à la périphérie du cœur de l'étoile ont été mis à profit pour la croissance d'une seconde génération de chaînes. Lors de la polymérisation d'un monomère ayant une structure chimique proche de la première génération (acrylate de t -butyle ou acrylate de butyle), aucune influence sur l'efficacité d'amorçage n'a été observée, c'est-à-dire que la totalité des sites amorceurs a participé à la polymérisation. A l'opposé,

lorsque le second monomère polymérisé n'est pas compatible avec la première génération de greffons, une forte diminution de l'efficacité d'amorçage est observée. C'est le cas par exemple de l'acrylate de méthyle ou du styrène. Dans ce cas, les auteurs ont décrit un phénomène d'incompatibilité chimique entre les chaînes en croissance de la seconde génération et celles de la première qui provoquerait l'éjection des centres actifs en dehors de la couronne que forme la première génération. Ainsi, les fonctions C-Br à l'extrémité de la nouvelle génération auraient une probabilité de réaction avec le monomère et le complexe métallique beaucoup plus élevée que celle des C-Br situés sur le cœur et n'ayant pas encore amorcé. Ce même phénomène peut avoir lieu lors de la polymérisation du MMA à partir du DexBr où le monomère est « incompatible » chimiquement avec le polysaccharide, ce qui expliquerait la réduction nette de l'efficacité moyenne d'amorçage. Cette incompatibilité n'était pas observée dans le cas des DexAcBr puisque le polysaccharide était alors fortement hydrophobisé

Malheureusement, l'utilisation d'une grande quantité de système catalytique rend l'élimination de celui-ci difficile lors de l'étape de purification. En effet, malgré deux passages sur une colonne de silice, le produit obtenu après précipitation possède toujours une coloration jaune-marron due à la présence résiduelle du complexe métallique. Ceci pourrait être problématique pour certaines applications. C'est pourquoi nous avons essayé par la suite de maintenir la quantité du système catalytique à une valeur $[RBr]_0/[Cu^I Br]_0$ égale à 1 et tenter de contrôler la polymérisation par une autre méthode, par exemple en variant le rapport Cu^{II}/Cu^I .

II.A.2. Effet du rapport molaire Cu^{II}/Cu^I

Comme démontré dans le cas de l'homopolymérisation du MMA (Chapitre II de cette partie), l'ajout d'une quantité initiale de $Cu^{II}Br_2$ dans le milieu réactionnel permet de limiter les réactions de terminaison irréversibles qui se produisent en début de polymérisation (effet du radical persistant). Le $Cu^{II}Br_2$ diminue également la concentration en centres actifs pendant la polymérisation et par conséquent la vitesse de polymérisation. Ainsi, nous avons voulu déterminer l'effet de la quantité de $Cu^{II}Br_2$ sur le contrôle de l'ATRP amorcée par un DexBr et la gélification du système.

Au cours de ces expériences, la quantité de ligand introduite est maintenue égale à deux fois celle en espèces métalliques ($Cu^I Br + Cu^{II} Br_2$) afin d'assurer une bonne solubilité de celles-ci dans le milieu réactionnel. La Figure II-58 montre l'influence du rapport molaire

$\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$ sur la cinétique d'ATRP du MMA à partir de macroamorceurs DexBr. Le rapport initial $[\text{RBr}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0$ égal à 1/1 est conservé dans toutes les expériences. Comme nous pouvons le voir, l'utilisation d'une quantité importante de Cu^{II} dès le début entraîne un retard à la polymérisation (≈ 70 min et 120 min pour les expériences réalisées respectivement avec 0,4 et 0,8 équivalents de Cu^{II}). Après cette période d'induction, la polymérisation demeure rapide bien que réduite lorsque la quantité de Cu^{II} croît. Malheureusement, cela conduit toujours à une perte de contrôle de la polymérisation et à la gélification du milieu due à de nombreuses réactions de terminaison irréversible. De ce fait, l'ajout d'une quantité supplémentaire de $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2$ ne permet pas le contrôle de l'ATRP dans le cas où $[\text{RBr}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0$ est égal à 1.

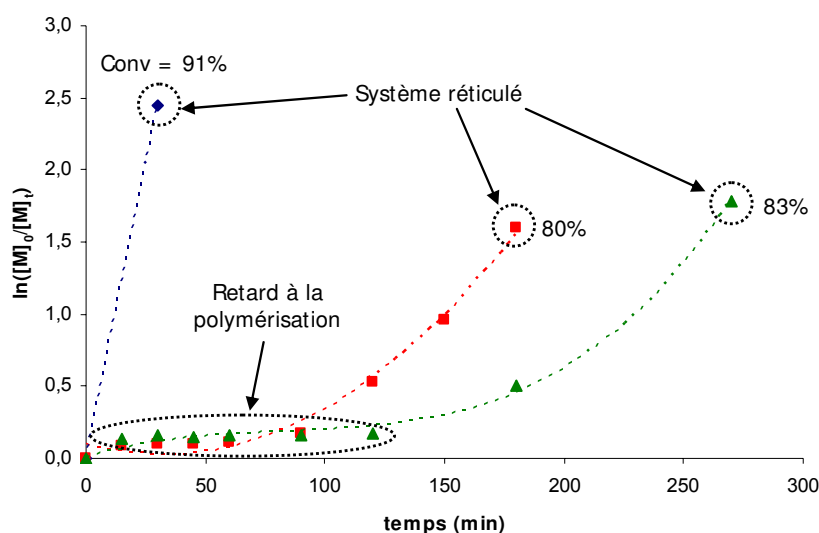


Figure II-58 : ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C à partir de DexBr_{5,6} (♦) et de DexBr_{6,3} (■ et ▲). $[\text{MMA}]_0 \approx 4$ mol/L ; $[\text{MMA}]_0/[\text{RBr}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0/[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0$: ♦ = 97/1/1/0,1/2 ; ■ = 100/1/1/0,4/2,80 ; ▲ = 100/1/1/0,8/3,6.

II.A.3. Effet de la température

L'effet de la température sur le contrôle de l'ATRP du MMA amorcée par les DexBr a également été étudié. Ainsi, des polymérisations ont été effectuées à 30°C et 45°C et ont été comparées à celle effectuée à 60°C. Toutes ces polymérisations ont été menées jusqu'à ce que les solutions deviennent trop visqueuses pour pouvoir effectuer un prélèvement. Les cinétiques de polymérisation sont présentées dans la Figure II-59. L'évolution linéaire de $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction du temps pour les polymérisations à 30°C et 45°C démontrent une concentration constante en centres actifs jusqu'à environ 55% de polymérisation. Comme

attendu, la diminution de la température provoque une diminution de la vitesse globale de polymérisation, expliquée par une réduction de K_{ATRP} et donc de la concentration en radicaux libres ^[12]. Ainsi, une conversion de 54% est obtenue à 45°C après 60 min de polymérisation alors que 150 min sont nécessaires pour atteindre un taux de conversion équivalent pour l'expérience menée à 30°C.

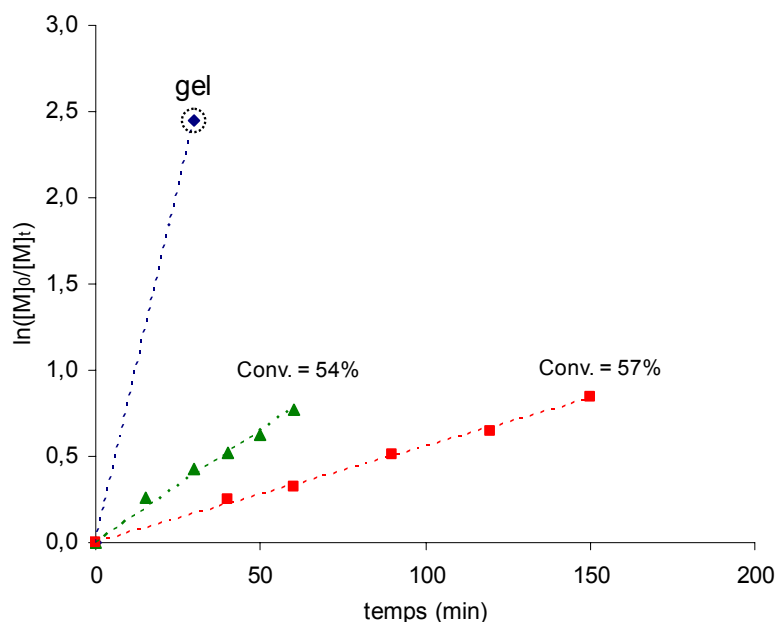


Figure II-59 : ATRP du MMA à partir du DexBr_{5,6} (◆ et ■) et du DexBr_{4,3} (▲) dans le DMSO à 60°C (◆), 45°C (▲) et 30°C (■). $[MMA]_0 \approx 4 \text{ mol/L}$; $[MMA]_0/[RBr]_0/[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 \approx 100/1/1/0,1/2$.

Les greffons PMMA volontairement détachés du tronc, des glycopolymères obtenus par les ATRP menées à 30°C et 45°C ont été analysés par SEC-MALLS (THF). Les chromatogrammes obtenus sont représentés sur la Figure II-60. Afin de vérifier le contrôle de l'ATRP du MMA, nous avons également étudié l'évolution des masses molaires et de l'indice de polymolécularité des greffons en fonction de la conversion (Figure II-61).

Concernant l'ATRP menée à 30°C, les chromatogrammes SEC-MALLS semblent indiquer l'existence d'un épaulement dès les faibles conversions. Ce phénomène s'accroît aux plus forts taux de conversion. Le suivi de l'évolution des masses molaires et de l'indice de polymolécularité complète ces résultats en montrant d'une part une faible efficacité d'amorçage, mais surtout d'importantes réactions de transfert au cours de la polymérisation. Ces transferts provoquent dans le même temps la mort des chaînes en croissance et l'amorçage de nouvelles chaînes. Ainsi, les $\overline{M}_n$ déterminées par SEC-MALLS sont très supérieures aux valeurs théoriques dès le début de la polymérisation puis tendent à stagner.

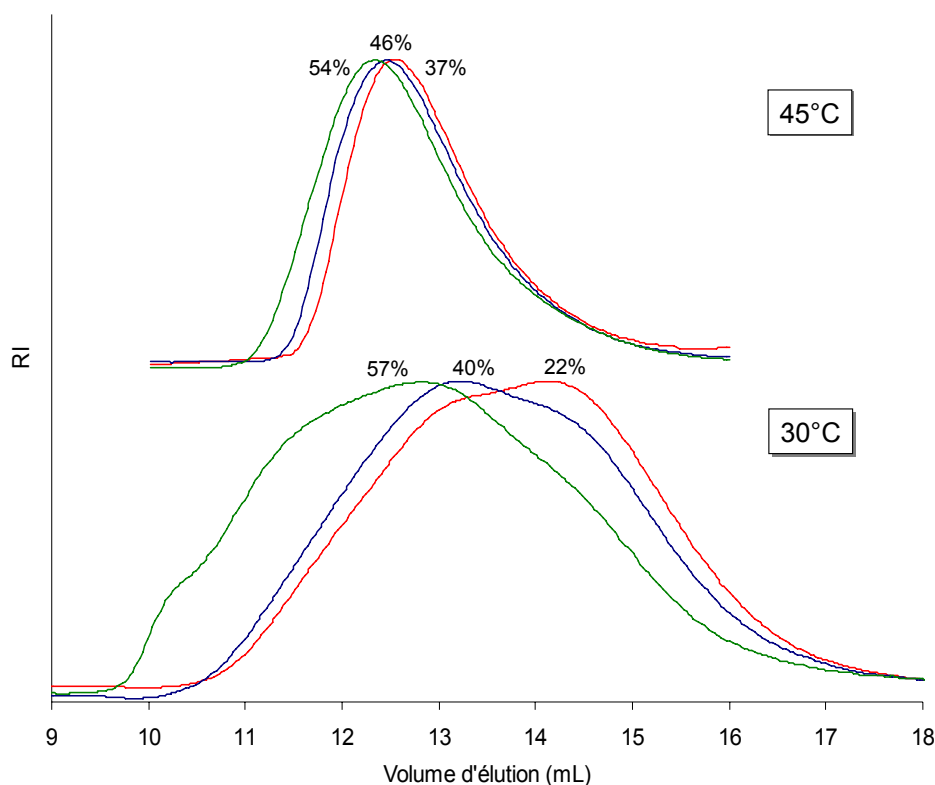


Figure II-60 : Evolutions des chromatogrammes SEC-MALLS (THF) des greffons PMMA issus des glycopolymères obtenus par ATRP du MMA dans le DMSO à partir du DexBr_{5,6} à 30°C (bas) et du DexBr_{4,3} à 45°C (haut) en fonction de la conversion.

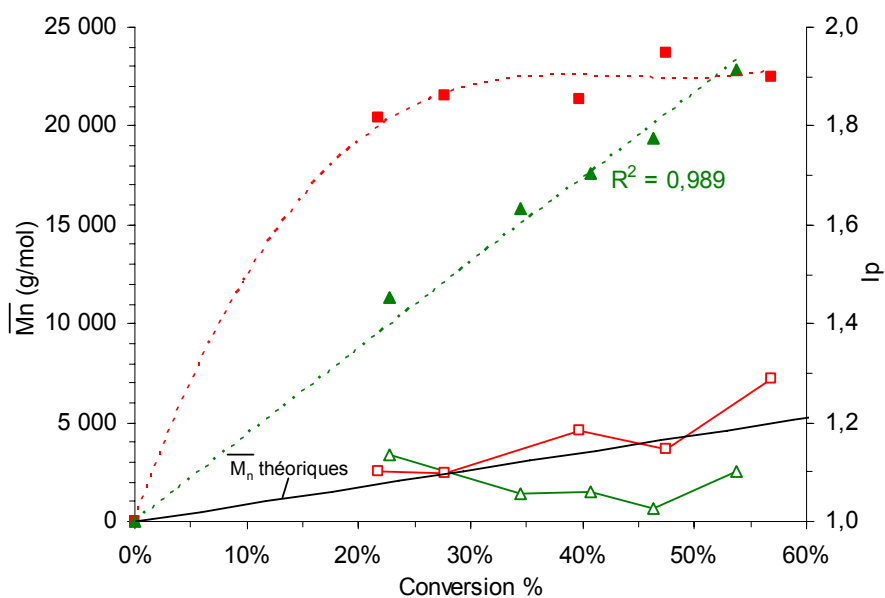


Figure II-61 : Evolution des $\overline{M}_n$ (symboles pleins) et de l'indice de polymolécularité (symboles vides) des greffons de PMMA obtenus lors des ATRP amorcées à partir du DexBr_{4,3} à 45°C (▲) et du DexBr_{5,6} à 30°C (■) dans le DMSO. $[MMA]_0 \approx 4 \text{ mol/L}$; $[MMA]_0/[RBr]_0/[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 \approx 100/1/1/0,1/2$.

Concernant l'indice de polymolécularité, celui-ci est de 1,1 aux faibles taux de conversion puis augmente tout au long de la polymérisation.

Dans le cas de la polymérisation conduite à 45°C, les chromatogrammes des greffons PMMA semblent être monomodaux et présentent des distributions étroites (Figure II-60). La diminution du volume d'élution lorsque la conversion augmente confirme la croissance des greffons. Enfin, nous avons observé une évolution linéaire des $\overline{M}_n$ estimées et un indice de polymolécularité inférieur à 1,2 tout au long de la polymérisation. Tout ceci traduit l'absence de réactions de transfert et de terminaison. De ce fait, l'ATRP du MMA à partir d'un DexBr est contrôlée dans ces conditions, même si les $\overline{M}_n$ des greffons PMMA sont nettement supérieures aux valeurs théoriques dues, encore une fois, à un problème d'efficacité d'amorçage.

Comme pour les macroamorceurs DexAcBr, nous avons déterminé l'efficacité moyenne d'amorçage des DexBr lors de la polymérisation menée à 45°C. Ainsi, par comparaison entre les $\overline{M}_n$ théoriques et expérimentales, une efficacité moyenne d'amorçage de 23% a pu être évaluée.

Suite à ces résultats, nous avons choisi de retenir les conditions suivantes pour mener l'ATRP du MMA à partir du DexBr_{4,3} : 45°C, $[MMA]_0 \approx 4$ mol/L, $[MMA]_0/[RBr]_0/[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 \approx 100/1/1/0,1/2$. Ces conditions ont permis d'obtenir un très bon contrôle de la polymérisation avec une évolution linéaire de la cinétique et des masses molaires, ainsi qu'un faible indice de polymolécularité.

En conclusion, un certain nombre de glycopolymères ont pu être obtenus par ATRP contrôlée du MMA à partir de divers DexBr. Les données relatives à ces glycopolymères sont résumées dans le Tableau II-18.

Deux conditions expérimentales permettent de contrôler l'ATRP amorcée par les DexBr. L'une à 60°C avec des rapports molaires $[MMA]_0/[RBr]_0/[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 = 100/1/2,5/0,25/5$, la seconde à 45°C avec des rapports molaires de 100/1/1/0,1/2. Néanmoins, l'emploi d'un fort taux de cuivre dans le milieu peut poser problème lors de certaines applications, aussi il est préférable d'employer des rapports $[RBr]_0/[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0 = 1/1/0,1$ et de mener la polymérisation à 45°C.

Tableau II-18 : Glycopolymères Dex^B-g-PMMA synthétisés par ATRP dans le DMSO à partir de macroamorceurs DexBr.

Macroamorceur	Conversion en MMA	Greffons PMMA			Eff ^b	$\overline{N}$ greffons ^c
		$\overline{M}_n$ (théo) (g/mol)	$\overline{M}_n^a$ (g/mol)	I_p^a		
DexBr _{5,6}	15,4%	1 550	5 800	1,68	0,22	4
	41,9%	4 220	16 200	1,44		
	80,3%	8 100	37 800	1,12		
DexBr _{4,3}	22,8%	2 280	11 400	1,13	0,23	3
	34,5%	3 450	15 900	1,06		
	40,7%	4 070	17 600	1,06		
	46,2%	4 630	19 400	1,03		
	53,7%	5 370	22 800	1,10		
DexBr _{5,1}	18,5%	1 850	7 000	1,04	0,28	4
	29,2%	2 920	11 300	1,02		
	39,7%	3 970	13 800	1,04		

Conditions de synthèse = DexBr_{5,6} : 60°C, [MMA]₀ = 4 mol/L, [MMA]₀/[RBr]₀/[Cu^IBr]₀/[Cu^{II}Br₂]₀/[n-Pr-PMI]₀ = 100/1/2,5/0,25/5 ; DexBr_{4,3} : 45°C, [MMA]₀ = 4 mol/L, [MMA]₀/[RBr]₀/[Cu^IBr]₀/[Cu^{II}Br₂]₀/[n-Pr-PMI]₀ = 100/1/1/0,1/2 ; DexBr_{5,1} : 45°C, [MMA]₀ = 3 m

a : évalués par SEC-MALLS (THF)

b : efficacité moyenne d'amorçage obtenue par l'équation II-15 du chapitre II

c : nombre moyen de greffons PMMA pour 100 unités glucopyranose = $3 \times \tau_{Br} \times \text{Eff}$

II.B.VERIFICATION DE LA CROISSANCE DES GREFFONS PMMA A PARTIR DES DEXBR

La présence de greffons PMMA sur la chaîne dextrane a été confirmée par RMN ¹H dans le DMSO-*d*₆ (Figure II-62). Le spectre RMN ¹H d'un glycopolymère Dex^B-g-PMMA comprend les pics caractéristiques des protons CH₃ (**D** : 0,5 et 1,1 ppm), CH₂ (**C** : 1,8 ppm) et O-CH₃ (**E** : 3,6 ppm) de l'unité répétitive du PMMA [3, 13]. Les pics caractérisant le tronc dextrane sont également observés : les protons des fonctions hydroxyle résiduelles OH², OH³ et OH⁴ résonnent respectivement à 4,6 ppm, 4,8 ppm et 4,9 ppm. Le pic caractéristique des protons CH₃ des groupements amorceurs n'ayant pas amorcé la polymérisation est situé à 1,9 ppm (**B**).

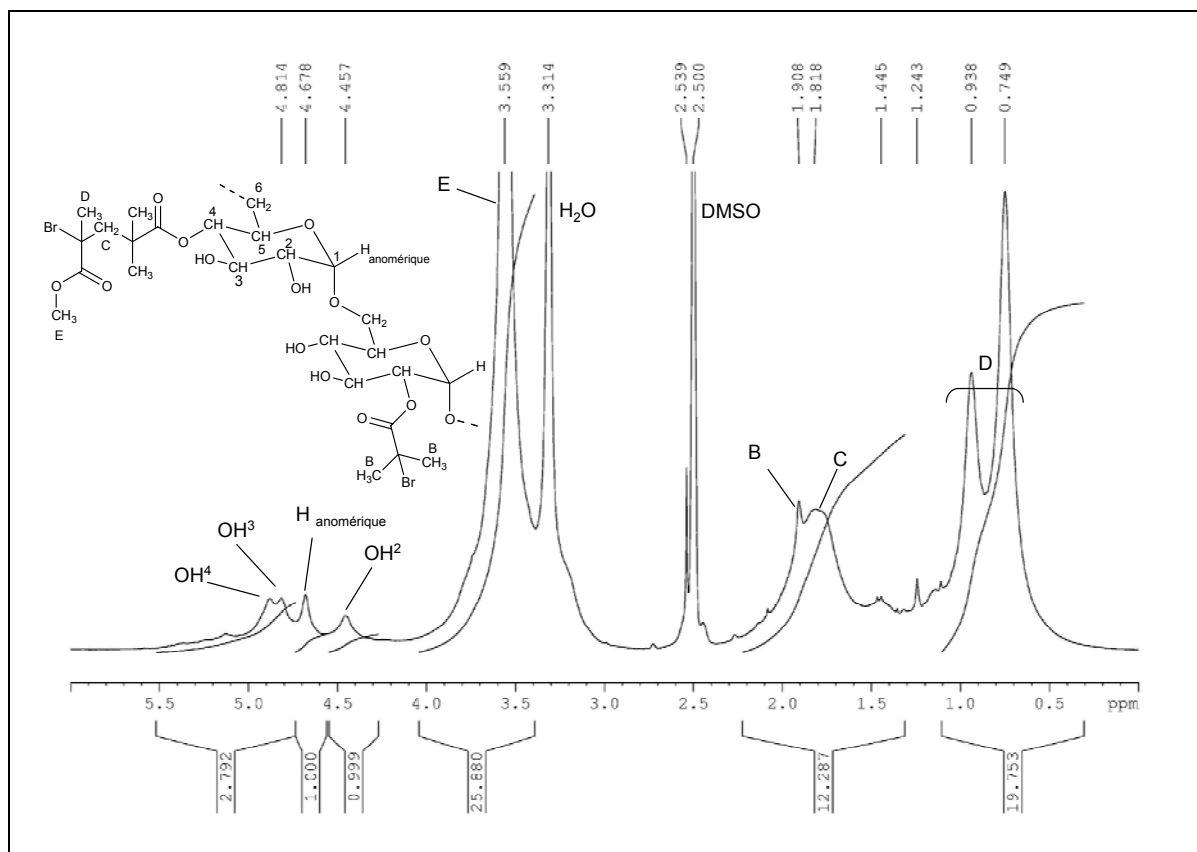


Figure II-62 : Spectre RMN ^1H dans le $\text{DMSO-}d_6$ du glycopolymère $\text{Dex}^{\text{B}}\text{-g}^4\text{-PMMA}_{7.0\text{K}}$.

III. INFLUENCE DES MACROAMORCEURS DexAcBr ET DexBr SUR LA CINETIQUE D'ATRP

Pour chaque type d'ATRP du MMA, c'est-à-dire celles amorcées par l'amorceur modèle EiBr ou par les divers macroamorceurs DexAcBr et DexBr , nous avons évalué la constante d'équilibre d'ATRP (K_{ATRP}). Dans le cas de l'ATRP amorcée par l' EiBr , cette constante avait été évaluée à $1,8 \cdot 10^{-7}$ (Tableau II-13). La constante d'équilibre d'ATRP a également pu être déterminée pour les ATRP amorcées à partir des DexAcBr et DexBr , sur la base de l'équation de Matyjaszewski (équation II-18, Chapitre II), et après avoir pris connaissance de la valeur de la constante cinétique de propagation (k_p) du MMA à la température considérée^[14]. Pour chaque type d'ATRP, la constante cinétique apparente (k_{app}) a été évaluée grâce à l'évolution du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction de t . Les données et résultats obtenus pour quelques ATRP réalisées au cours de ces travaux sont résumés dans le Tableau II-19.

Tableau II-19 : Résumé des données concernant l'ATRP du MMA dans le DMSO à partir de l'EiBr et des macroamorceurs DexAcBr et DexBr.

Entrée	(macro)amorceur	Temp.	[RBr] ₀ (mol.L ⁻¹)	Eff	k_{app} (mol ⁻¹ .s ⁻¹)	k_p^a (L.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	K_{ATRP}^b
1	Ei Br	60°C	4,1.10 ⁻²	0,68	4,1.10 ⁻⁵	833	1,8.10 ⁻⁷
2	DexAc ₇₁ Br ₆	60°C	3,8.10 ⁻²	0,53	3,7.10 ⁻⁵	833	2,2.10 ⁻⁷
3	DexAc ₆₂ Br _{12,8}	60°C	3,9.10 ⁻²	0,55 ^{c)}	2,9.10 ⁻⁵	833	1,6.10 ⁻⁷
4	DexAc ₇₀ Br _{4,4}	60°C	2,0.10 ⁻²	0,55 ^{c)}	1,7.10 ⁻⁵	833	1,8.10 ⁻⁷
5	DexBr _{5,6}	60°C	4,0.10 ⁻²	0,22	1,8.10 ⁻⁴	833	2,5.10 ⁻⁶
6	DexBr _{4,3}	45°C	3,9.10 ⁻²	0,23	2,2.10 ⁻⁴	569	3,9.10 ⁻⁶
7	DexBr _{5,1}	45°C	3,0.10 ⁻²	0,28	6,8.10 ⁻⁵	569	1,4.10 ⁻⁶

Conditions de synthèse : [MMA]₀/[RBr]₀/[Cu^IBr]₀/[Cu^{II}Br₂]₀/[n-Pr-PMI]₀ = 100/1/1/0,1/2 sauf entrée 4 = 210/1/2,1/0,2/4,1 et entrée 5 = 100/1/2,5/0,25/5.

a) référence [14]

b) estimée en utilisant l'équation de Matyjaszewski (Equation II-18 Chapitre II)

c) efficacité moyenne d'amorçage obtenue des différents DexAcBr (paragraphe I-C-3 de ce chapitre)

III.A.CONSTANTE D'ATRP (K_{ATRP})

Les résultats obtenus démontrent une augmentation de la valeur de K_{ATRP} avec la polarité locale du milieu, et ceci même lorsque la température de réaction est réduite (Tableau II-19, entrées 6 et 7). En effet, lors de l'utilisation de l'amorceur EiBr ou des DexAcBr nous avons obtenu des valeurs de K_{ATRP} proches de 1,8.10⁻⁷ (entrées 1 à 4). Les valeurs de K_{ATRP} estimées pour les ATRP amorcées à partir des macroamorceurs DexBr sont globalement supérieures d'une décade, c'est à dire proches de 2.10⁻⁶ (entrées 5 à 7). De ce fait, et bien que l'efficacité moyenne d'amorçage soit plus faible dans le cas des ATRP amorcées par les DexBr, la concentration en centres actifs à un instant t est plus importante pour ces dernières expériences. Ceci se traduit par une augmentation de la vitesse de polymérisation du MMA dans le cas des expériences conduites avec DexBr comme le montre la Figure II-63. En comparant ces cinétiques, on constate qu'un même taux de conversion (par exemple 50%, ce qui équivaut à un $\ln([M]_0/[M]_t)$ de 0,7) est atteint en 5 fois moins de temps lors de l'utilisation du DexBr_{5,6} à 60°C que lorsque le DexAc₇₁Br₆ et l'EiBr sont employés à la même température.

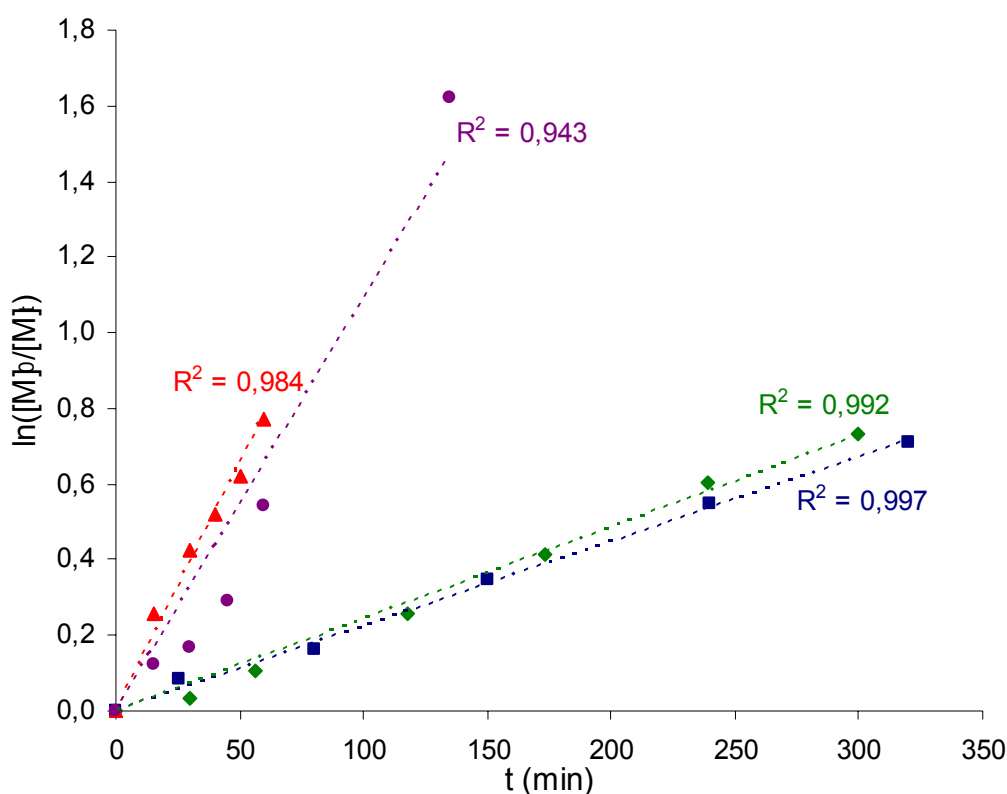


Figure II-63 : Evolution du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction de t pour les ATRP du MMA dans le DMSO amorcées à partir de l'EiBr (◆), du DexAc₇₁Br_{6,0} (■), du DexBr_{5,6} (●), et du DexBr_{4,3} (▲). $[MMA]_0 \approx 4 \text{ mol/L}$; $[MMA]_0/[RBr]_0/[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 \approx 100/1/1/0,1/2$ sauf DexBr_{5,6} à 60°C = 100/1/2,5/0,25/5. Expériences menées à 60°C (sauf DexBr_{4,3} menée à 45°C).

Tableau II-20 : Quantités de fonctions OH résiduelles et d'eau présentes dans le milieu réactionnel lors des ATRP amorcées par DexBr_{5,6} et DexAc₇₁Br₆.

macroamorceur	$[RBr]_0$ mol/L	M_{UG}^a (g/mol)	% H ₂ O ^b	$[OH]^c$ mol/L	$[H_2O]^d$ mol/L
DexBr _{5,6}	$4 \cdot 10^{-2}$	187	4,5%	$6,7 \cdot 10^{-1}$	$1,9 \cdot 10^{-2}$
DexAc ₇₁ Br ₆		278	1,0%	$1,5 \cdot 10^{-1}$	$6,2 \cdot 10^{-3}$

a : masse molaire d'une unité glucosidique du macroamorceur considéré. $M_{UG} = 162 + (3 \cdot \tau_{Ac} \cdot 42) + (3 \cdot \tau_{Br} \cdot 149)$

b : pourcentage massique d'eau présente dans le macroamorceur "séché"

c : concentration de fonctions alcool résiduelles. $[OH] = ([RBr]_0 / \tau_{Br}) \cdot \tau_{OH}$

d : $[H_2O] = ([RBr]_0 \cdot M_{UG} \cdot \% \text{mass H}_2\text{O}) / 18$

Ces vitesses de polymérisation accrues dans le cas où les DexBr sont utilisés comme macroamorceurs sont certainement attribuables à la présence d'une grande quantité de fonctions OH résiduelles sur le tronc dextrane. De plus, une faible quantité d'eau (4,5% massique pour un DexBr_{4,3}) reste présente dans un échantillon de macroamorceur DexBr malgré un séchage préalable. Cette eau est certainement reliée à la chaîne dextrane par des liaisons hydrogène très fortes. Or, comme lors de l'utilisation de solvant dit « catalytique » tel que le DMSO, la présence d'eau et/ou de fonctions hydroxyle augmente respectivement la polarité du milieu réactionnel et/ou locale, c'est-à-dire à proximité des sites amorceurs. Comme nous l'avons déjà mentionné dans l'étude bibliographique, l'activité du système catalytique est plus importante dans un milieu polaire, ce qui a pour impact d'augmenter K_{ATRP} qui modifie elle-même la vitesse générale de polymérisation. Bien que les DexAcBr contiennent également des fonctions OH résiduelles (entre 20 et 25%), leur impact est moins important sur la valeur de K_{ATRP} . La quantité d'eau présente dans les DexAcBr séchés (estimée à environ 1% massique) était également plus faible. Le Tableau II-20 rassemble les quantités d'eau et de fonctions alcool présentes dans le milieu réactionnel lors des ATRP conduites à partir de DexBr_{5,6} et de DexAc₇₁Br₆ pour une même concentration en sites amorceurs. Il y apparaît clairement que celles-ci sont 3 ou 4 fois plus élevées dans le cas du DexBr que dans le cas du DexAcBr, ce qui permet d'expliquer l'écart de K_{ATRP} .

III.B.EFFICACITE MOYENNE D'AMORÇAGE (EFF)

L'efficacité moyenne d'amorçage (Eff) est également influencée par la structure chimique de l'amorceur employé (Tableau II-19). Comme on peut le voir, la température n'a apparemment que peu d'impact sur la valeur de Eff puisque des valeurs similaires sont évaluées dans le cas des ATRP amorcées par les DexBr à 45°C ou 60°C (entrées 5 à 7). La comparaison des évolutions des masses molaires des greffons PMMA obtenus lors de l'ATRP menées avec l'EiBr, le DexAc₇₁Br₆ et le DexBr_{4,3} (Figure II-64) démontre clairement une variation de l'efficacité moyenne d'amorçage en fonction du type d'amorceur utilisé. En considérant les valeurs moyennes des Eff déterminées au cours de ce travail, à savoir 68, 55 et 24% respectivement lors de l'utilisation d'EiBr, de DexAcBr et de DexBr comme amorceurs, il est possible de constater une réduction de la valeur de l'efficacité avec la polarité du milieu réactionnel. L'augmentation de la vitesse de polymérisation, due à la polarité du milieu, peut accroître l'effet de l'unité pénultième (cf. chapitre II paragraphe II.C.2) et de ce fait diminuer l'efficacité moyenne d'amorçage. Cependant, d'autres facteurs peuvent être également pris en compte tels que les réactions de terminaison

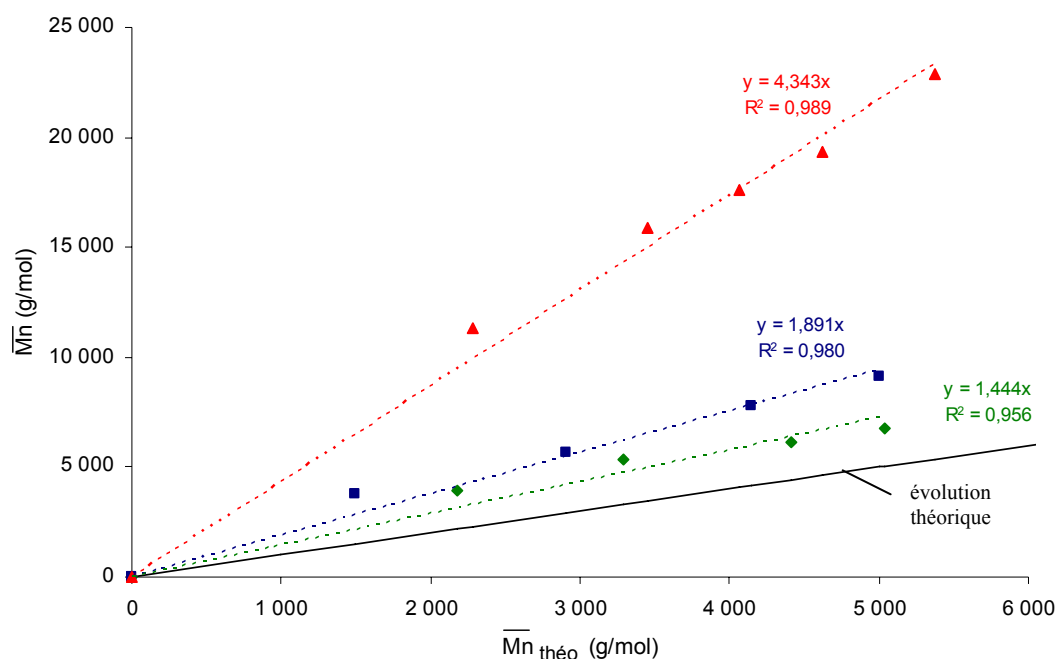


Figure II-64: Evolutions des $\overline{M}_n$ estimées par SEC-MALLS en fonction des $\overline{M}_n$ (théo) des greffons PMMA issus des ATRP du MMA dans le DMSO amorcées à partir de l'EiBr (♦) à 60°C, de DexAc₇₁Br_{6,0} (■) à 60°C, et DexBr_{4,3} à 45°C (▲). $[MMA]_0 \approx 4 \text{ mol/L}$; $[MMA]_0/[RBr]_0/[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 \approx 100/1/1/0,1/2$.

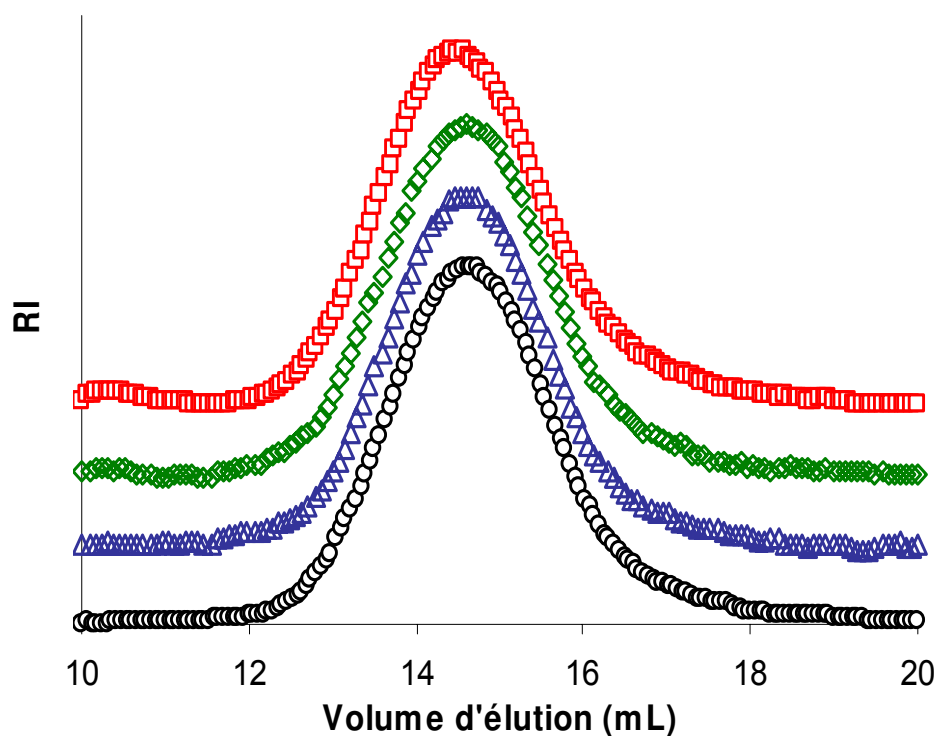


Figure II-66 : Chromatogrammes SEC (Eau/NaNO₃ 0,1M) du dextrane T₄₀ initial (●) ou après 1h (▲), 3h (♦) et 5h (■) en conditions d'ATRP dans le DMSO à 60°C avec $[MMA]_0 = 4 \text{ mol/L}$ et $[MMA]_0/[RBr]_0/[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 = 100/1/1/0,1/2$.

irréversibles intramoléculaires entre les chaînes naissantes ou, dans le cas des DexBr, l'incompatibilité chimique entre le tronc dextrane et les greffons PMMA en croissance.

IV. STABILITE DU DEXTRANE LORS DE LA POLYMERISATION DU MMA

La stabilité du dextrane dans les diverses conditions employées pour l'ATRP du MMA à partir des différents amorceurs polysaccharides a été étudiée. Pour cela, le dextrane a été solubilisé dans le DMSO à 45°C et 60°C, en présence des quantités adéquates de MMA, Cu^IBr, Cu^{II}Br₂ et de *n*-Pr-PMI. Seuls les groupements amorceurs n'ont pas été introduits sur le dextrane afin de ne pas amorcer la polymérisation du MMA. Les tests ont alors été effectués en considérant un taux virtuel de groupements amorceurs égal à 10% pour les calculs, afin d'obtenir des rapports molaires fictifs $[MMA]_0/[RBr]_0/[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0/[n-Pr-PMI]_0$ de 100/1/1/0,1/2 (voir partie expérimentale).

Après avoir subi les conditions de polymérisation et après purification, les dextrans ont été analysés par SEC-MALLS en phase aqueuse et comparés au dextrane T₄₀. Les chromatogrammes RI obtenus sont présentés dans la Figure II-66. Les distributions massiques démontrent l'absence de dégradation significative du polysaccharide et ce même après une durée de 5h à 60°C. Les $\overline{M}_n$ des dextrans estimées avant et après 5h en condition d'ATRP étaient respectivement de 33 800 g/mol et de 36 000 g/mol avec le même indice de polymolécularité ($I_p=1,27$).

Ainsi, sur la base de ces résultats nous pouvons affirmer que le dextrane est stable dans les conditions d'ATRP choisies pour la polymérisation du MMA à partir des macroamorceurs DexAcBr ou DexBr.

V. RESUME-CONCLUSION DU CHAPITRE

Des glycopolymères greffés dextrane-g-PMMA d'architecture maîtrisée ont été synthétisés par ATRP contrôlée du MMA dans le DMSO à partir des macroamorceurs DexAcBr et DexBr précédemment décrits. Ces glycopolymères présentent un nombre réduit de greffons, comme ce que nous nous étions fixé comme objectif. Selon la voie de synthèse utilisée, la position des greffons sur les différents carbones du cycle glucopyranose est différente.

Dans le cas de l'utilisation des macroamorceurs DexAcBr, les conditions réactionnelles déterminées lors de l'homopolymérisation du MMA amorcée par l'EiBr ont été

appliquées et se sont également révélées idéales au contrôle de l'ATRP, comme l'on montré différentes observations :

■ Les cinétiques de polymérisation montrent une concentration constante en centres actifs tout au long de la polymérisation, et ce jusqu'à des conversions supérieures à 50%.

■ La croissance effective des greffons à partir du tronc dextrane a été confirmée grâce aux études RMN ^1H dans le DMSO- d_6 et SEC-MALLS (DMSO/ NaNO_3) des glycopolymères acétylés Dex^AAc-g-PMMA.

■ Après une étape d'hydrolyse basique des fonctions ester reliant le tronc dextrane aux greffons PMMA, et ceci sans qu'aucune dégradation des chaînes PMMA ne soit observée, nous avons pu étudier la distribution massique de ces derniers par SEC-MALLS (THF). Une évolution linéaire des masses molaires avec la conversion, et des indices de polymolécularité inférieurs à 1,1 ont été observés.

■ Enfin, une étape de déprotection des fonctions acétate a été réalisée en conditions basiques douces, ce qui a permis l'obtention des Dex^A-g-PMMA comme confirmé par RMN ^1H et RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC dans le DMSO- d_6 .

L'emploi de macroamorceurs du type DexBr a par contre demandé une mise au point des conditions de polymérisation. En effet, les conditions utilisées précédemment induisaient une perte de contrôle rapide de l'ATRP. En effet, dans ces conditions, la gélification du système était observée en moins de 30 min, traduisant l'existence de réaction de terminaison irréversibles. Dans le but de limiter la vitesse de polymérisation et des réactions de terminaison nous avons étudié l'effet de différents paramètres tels que la quantité de système catalytique dans le milieu, le rapport molaire $[\text{Cu}^{\text{II}}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}]_0$ et la température. Il est apparu que l'ATRP était contrôlée soit en augmentant de façon conséquente la quantité de complexe métallique, soit en diminuant la température de polymérisation de 60°C à 45°C. La première solution induit malheureusement des problèmes d'élimination du catalyseur, aussi il est préférable de mener l'ATRP à 45°C. Ainsi, l'ATRP du MMA dans le DMSO à 45°C amorcée à partir d'un DexBr, avec des rapports molaires $[\text{MMA}]_0/[\text{RBr}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0/[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 = 100/1/1/0,1/2$, permet un très bon contrôle de la croissance des greffons. L'évolution des masses molaires des greffons est linéaire en fonction du temps et les indices de polymolécularité demeurent proches de 1,1.

La stabilité du dextrane lors des diverses ATRP du MMA a été vérifiée. Les résultats obtenus ont démontré l'absence de dégradation de la chaîne polysaccharide.

Nous avons également observé l'effet de la structure chimique des macroamorceurs sur la cinétique d'ATRP. Ainsi, des facteurs tels que la polarité du milieu et la compatibilité

chimique entre les greffons PMMA et le tronc polysaccharide peuvent modifier la vitesse de polymérisation, la constante d'équilibre d'ATRP (K_{ATRP}) ou encore l'efficacité moyenne d'amorçage. Une certaine influence de la densité des sites amorceurs fixés au dextrane sur la probabilité des réactions de terminaison irréversibles intramoléculaires a également été démontrée.

Des glycopolymères Dex-g-PMMA ont été synthétisés avec succès. Certains d'entre eux ont fait l'objet d'une étude physico-chimique préliminaire qui sera décrite dans le chapitre suivant.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ¹ J. Pyun, T. Kowalewski, and K. Matyjaszewski. « Synthesis of polymer brushes using atom transfer radical polymerization ». *Macromolecular Rapid Communications*, **2003**, 24, p. 1043-1059.
- ² D. Shen, H. Yu, and Y. Huang. « Densely grafting copolymers of ethyl cellulose through atom transfer radical polymerization ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2005**, 49, p. 4099-4108.
- ³ L. Nurmi, S. Holappa, H. Mikkonen, and J. Seppälä. « Controlled grafting of acetylated starch by atom transfer radical polymerization of MMA ». *European Polymer Journal*, **2007**, 43, p. 1372-1382.
- ⁴ D. Shen, and Y. Huang. « The synthesis of CDA-g-PMMA copolymers through atom transfer radical polymerization ». *Polymer*, **2004**, 45, p. 7091-7097.
- ⁵ H. Kang, W. Liu, B. He, D. Shen, L. Ma, and Y. Huang. « Synthesis of amphiphilic ethyl cellulose grafting poly(acrylic acid) copolymers and their self-assembly morphologies in water ». *Polymer*, **2006**, 47, p. 7927-7934.
- ⁶ L. Yan, and K. Ishihara. « Graft copolymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine to cellulose in homogeneous media using atom transfer radical polymerization for providing new hemocompatible coating materials ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2008**, 46, p. 3306-3313.
- ⁷ D. Bontempo, G. Masci, P. De Leonardis, L. Mannina, D. Capitani, and V. Crescenzi. « Versatile grafting of polysaccharides in homogeneous mild conditions by using atom transfer radical polymerization ». *Biomacromolecules*, **2006**, 7, p. 2154-2161.
- ⁸ Y. Miura, A. Narumi, S. Matsuya, T. Satoh, Q. Duan, H. Kaga, and T. Kakuchi. « Synthesis of well-defined AB₂₀-type star polymers with cyclodextrin-core by combination of NMP and ATRP ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2005**, 43, p. 4271-4279.
- ⁹ D. M. Haddleton, and K. Ohno. « Well-defined oligosaccharide-terminated polymers from living radical polymerization ». *Biomacromolecules*, **2000**, 1, p. 152-156.
- ¹⁰ B. S. Sumerlin, D. Neugebauer, and K. Matyjaszewski. « Initiation efficiency in the synthesis of molecular brushes by grafting from via atom transfer radical polymerization ». *Macromolecules*, **2005**, 38, p. 702-708.
- ¹¹ H. Gao, and K. Matyjaszewski. « Synthesis of miktoarm star polymers via ATRP using the "in-out" method: determination of initiation efficiency of star macroinitiators ». *Macromolecules*, **2006**, 39, p. 7216-7223.
- ¹² K. Matyjaszewski, and J. Xia. « Fundamentals of atom transfer radical polymerization » in *Handbook of radical polymerization*. ed. K. Matyjaszewski and T. P. Davis. Wiley & sons, New York, **2006**, p. 558.
- ¹³ D. Shen, H. Yu, and Y. Huang. « Densely grafting copolymers of ethyl cellulose through atom transfer radical polymerization ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2005**, 49, p. 4099-4108.
- ¹⁴ S. Beuermann, and M. Buback. « Rate coefficients of free-radical polymerization deduced from pulsed laser experiments ». *Progress in polymer science*, **2002**, 27, p. 191-254.

Chapitre IV :

Etude préliminaire des propriétés tensioactives

CHAPITRE IV : ETUDE PRELIMINAIRE DES PROPRIETES TENSIOACTIVES.....- 191 -

I. INTRODUCTION - 191 -

II. TENSIOMETRIE INTERFACIALE - 192 -

II.A. GENERALITE - 192 -

II.A.1. Thermodynamique de Gibbs : cas d'une interface liquide/liquide.....- 192 -

II.A.2. Efficacité / Effectivité - 194 -

II.B. RESULTATS EXPERIMENTAUX - 195 -

III. RESUME – CONCLUSION DU CHAPITRE - 199 -

CHAPITRE IV : ETUDE PRELIMINAIRE DES PROPRIETES TENSIOACTIVES

I.INTRODUCTION

Les copolymères amphiphiles sont capable d'adapter leur comportement à leur environnement. Ainsi, en milieu liquide ou aux interfaces liquide/liquide ou liquide/solide ils sont soumis à des mécanismes d'organisation inter- ou intramoléculaires pour se solubiliser dans le solvant employé ou pour se localiser à l'interface. Ils présentent ainsi la possibilité de s'organiser de diverses façons en fonction de leur nature chimique, leur composition, mais aussi leur architecture. Cette faculté d'organisation leur procure alors des propriétés spécifiques. De ce fait, les copolymères amphiphiles sont susceptibles de s'organiser aux interfaces eau/huile et de favoriser la formation et la stabilisation d'émulsions. Ces divers comportements d'auto-organisation peuvent être étudiés à l'aide de plusieurs techniques : viscosimétrie ^[1, 2], rhéologie ^[3, 4], tensiométrie ^[5], spectroscopie de fluorescence ^[5], diffusion de la lumière ^[6], diffusion de neutrons.

Au cours de cette étude, plusieurs glycopolymères dextrane-g-PMMA ont pu être obtenus *via* les voies de synthèse A et B. Ces copolymères associent un tronc hydrophile (dextrane) et des greffons hydrophobes (PMMA), ce qui leur confère un caractère amphiphile et un éventuel pouvoir tensioactif que nous avons voulu évaluer. Tous les glycopolymères précédemment obtenus sont solubles en milieu organique, aussi certains d'entre eux ont été sélectionnés afin d'être étudiés par tensiométrie à l'interface eau/phase organique. Cependant, nous sommes conscients que ces travaux ne constituent qu'une approche préliminaire de l'étude du comportement physico-chimique de tels copolymères. Le nombre limité des produits étudiés et le fait qu'ils possèdent des paramètres macromoléculaires similaires ne permettent que l'établissement partiel et incomplet des relations entre ces derniers et les propriétés physico-chimiques observées.

II.TENSIOMETRIE INTERFACIALE

Les mesures de tension interfaciale permettent d'évaluer les phénomènes d'adsorption à l'interface liquide/liquide d'un composé précédemment solubilisé dans l'une des deux phases. L'interface liquide/liquide possède effectivement une certaine « élasticité » qui varie selon les caractéristiques propres aux liquides employés.

II.A.GENERALITE

II.A.1. Thermodynamique de Gibbs^[7] : cas d'une interface liquide/liquide

Soit une interface **S** localisée entre deux phases liquides (1 et 2) partiellement immiscibles, dont une des phases contient des tensioactifs. La description thermodynamique de l'état interfacial d'un tel système permet de dégager des relations entre le taux d'adsorption du tensioactif à l'interface liquide/liquide, la tension de surface et la concentration résiduelle en tensioactif dans une des deux phases. La tension interfaciale est un paramètre intrinsèque qui permet de décrire la forme d'une interface courbée ou bien les différents phénomènes de capillarité.

L'énergie libre de Gibbs G^S d'une interface **S** est donnée par la relation :

$$G^S = H^S - TS^S = F^S - \sigma A \quad \text{Équation II-21}$$

où H^S , S^S , F^S sont respectivement l'enthalpie, l'entropie et l'énergie libre (Helmholtz). T est la température (K) ; σ la tension interfaciale et A l'aire interfaciale.

Le potentiel chimique (μ) de chaque composant i à l'interface est donné alors par les relations suivantes :

$$\mu_i^S = \left(\frac{\partial F^S}{\partial n_i^S} \right)_{T,A,n_j^S} = \left(\frac{\partial G_i^S}{\partial n_i^S} \right)_{T,P,\sigma,n_j^S} \quad \text{Équation II -22}$$

Où δF^S est la variation de l'énergie libre et n le nombre de molécules du composant i . L'équilibre thermodynamique est obtenu lorsque le potentiel chimique de chaque constituant i est identique dans les deux phases : $\mu_i^S = \mu_i^1 = \mu_i^2$. L'énergie libre de l'interface est donnée alors par la relation :

$$G^S = \sum n_i^S \mu_i^S \quad \text{Équation II-23}$$

La tension interfaciale σ s'écrit alors :

$$\sigma = \left(\frac{\partial G^S}{\partial A} \right)_{T,P^S,n_j^S} = \left(\frac{\partial G}{\partial A} \right)_{T,P,n_j^S,n_j^1,n_j^2} \quad \text{Équation II-24}$$

où ∂G^S et ∂A représentent respectivement la variation d'énergie libre et la variation d'aire de la région interfaciale. La tension interfaciale σ représente le travail réversible à fournir au système pour augmenter son interface d'une unité (N/m).

La tension interfaciale peut être tracée en fonction de la concentration en tensioactif dans la solution, ce qui donne l'isotherme de Gibbs (Figure II-66). Généralement, l'isotherme, qui correspond à un tensioactif moléculaire ou à un polymère amphiphile donné, présente trois zones distinctes :

- Aux faibles concentrations en tensioactif (zone 1), le nombre de molécules de tensioactif en solution n'est pas suffisant pour saturer complètement l'interface liquide/liquide. La tension interfaciale ne diminue alors que très peu.
- A une concentration plus élevée (zone 2), la quantité de tensioactif en solution est suffisante pour stabiliser l'interface. La tension interfaciale décroît alors de façon linéaire avec le logarithme de la concentration. Ces variations sont décrites par la relation de Gibbs (Equation II-25) :

$$\partial \sigma = 2,303.RT.\Gamma_{\max} \partial \log C \quad \text{Équation II-25}$$

où $\Gamma_{\max}$ est le taux de recouvrement maximal de l'interface en tensioactif.

Cette relation ainsi que celles qui en découlent ne sont toutefois valables que si l'activité d'un composé est égale à sa concentration.

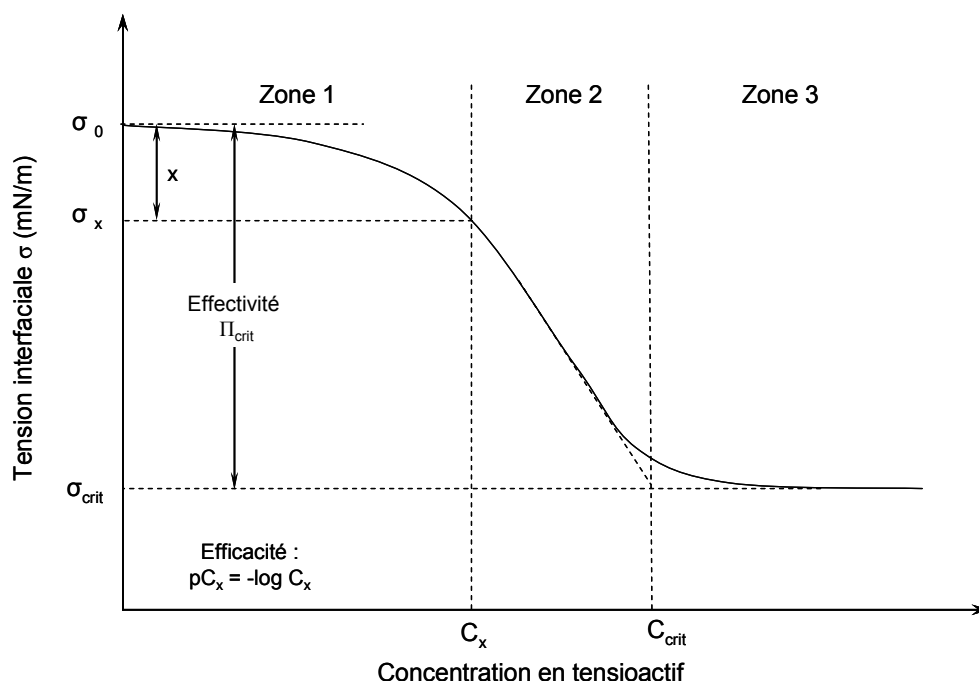


Figure II-66: Courbe théorique de tension interfaciale en fonction de la concentration en tensioactif.

- Au-delà d'une certaine concentration en tensioactif, la tension interfaciale reste stable (zone 3). Au delà de cette concentration micellaire critique (CMC), propre au tensioactif étudié, la concentration en molécules de tensioactif libre ne varie plus. De ce fait, le travail à fournir pour augmenter l'interface du système ne peut plus être diminué. Dans le cas des polymères amphiphiles, l'appellation concentration critique (C_{crit}) est employée à la place de la CMC. Cette concentration critique dépend essentiellement de l'énergie d'agrégation du polymère (d'où parfois la dénomination de concentration d'agrégation critique, C_{AC}) mais aussi, dans certains cas, de sa solubilité^[8] ou encore de sa polymolécularité.

II.A.2. Efficacité / Effectivité

L'aptitude des tensiactifs à s'adsorber à l'interface liquide/liquide est caractérisée par leur efficacité et leur effectivité^[8]. Ces notions sont définies à partir de la courbe $\sigma = f(C)$, présentée dans la Figure II-66:

- L'efficacité, notée pC_x , est définie comme la valeur négative du logarithme de la concentration C_x (Equation (II-26)). La concentration C_x est nécessaire pour réduire la tension interfaciale de x mN/m. La valeur de $\sigma_x (= \sigma_0 - x)$ est choisie dans la partie linéaire de la zone 2 de la courbe $\sigma = f(C)$. σ_0 est la valeur de la tension interfaciale au plateau initial.

$$pC_x = -\log C_x \quad \text{Équation II-26}$$

- L'effectivité, notée Π_{crit} (en N/m), représente la réduction de la tension interfaciale obtenue à C_{crit} . Ainsi :

$$\Pi_{crit} = \sigma_{crit} - \sigma_0 \quad \text{Équation II-27}$$

où σ_{crit} correspond à la tension interfaciale au plateau final.

Tableau II-21 : Caractéristiques des glycopolymères obtenus et sélectionnés pour des mesures préliminaires en tension interfaciale.

Nom du glycopolymère amphiphile Dex-g-PMMA ^a	$\overline{M}_n$ du tronc dextrane ^b (g/mol)	Greffons PMMA ^c		$\overline{N}$ greffons		$\overline{M}_n$ du glycopolymère Dex-g-PMMA (g/mol)	F_{PMMA}^m ^f
		$\overline{M}_n$ (g/mol)	I_p	/ 100 UG ^d	/ chaîne ^e		
Dex ^A _{21K} -g ¹² -PMMA _{2,4K}	21 100	2 400	1,05	12,0	15,0	57 100	63,0%
Dex ^A _{21K} -g ¹² -PMMA _{4,4K}		4 400	1,06			87 100	75,8%
Dex ^A _{18K} -g ¹⁸ -PMMA _{3,0K}	17 500	3 000	1,13	18,0	19,0	74 500	76,5%
Dex ^A _{18K} -g ¹⁸ -PMMA _{4,3K}		4 300	1,03			99 200	82,4%
Dex ^B _{16K} -g ³ -PMMA _{19,3K}	16 000	19 400	1,03	3,0	3,0	74 200	78,4%
Dex ^B _{17K} -g ⁴ -PMMA _{13,8K}	17 000	13 800	1,04	4,0	4,0	72 200	76,5%

a : Dex^A_x-g^y-PMMA_{zK} avec A le nom de la voie de synthèse, xK la masse molaire moyenne en nombre du tronc dextrane, y le nombre moyen de greffons PMMA pour 100 unités glucopyranose, et zK la masse molaire moyenne en nombre d'un greffon PMMA

b : évaluées par SEC (H₂O/NaNO₃ 0,1M) après hydrolyse des fonctions acétate et/ou groupements amorceurs des macroamorceurs

c : paramètres macromoléculaires évalués par SEC (THF)

d : nombre moyen de greffons PMMA pour 100 unités glucopyranose du dextrane (cf. Tableaux II-15 et II-18, Chapitre III)

e : nombre moyen de greffons PMMA par chaîne de dextrane

f : fraction massique en unités monomères méthacrylate de méthyle (équation II-28)

II.B.RESULTATS EXPERIMENTAUX

Un certain nombre des glycopolymères ont été sélectionnés pour cette étude. La fraction massique en poly(méthacrylate de méthyle) (F_{PMMA}^m calculée à partir de l'équation II-28) et les paramètres macromoléculaires (nombre moyen et masse molaire moyenne en nombre des greffons) sont regroupés dans le Tableau II-21. La masse molaire moyenne en nombre de leur dorsale dextrane y est également indiquée. Celle-ci a été déterminée *via* l'étude de la stabilité du dextrane dans le premier chapitre de la Partie II, après hydrolyse des groupements amorceurs et des fonctions acétate fixés sur ce polysaccharide.

$$F_{PMMA}^m = \frac{\overline{M}_n \text{ greffons PMMA} \times \overline{N} \text{ greffons par chaîne}}{(\overline{M}_n \text{ greffons PMMA} \times \overline{N} \text{ greffons par chaîne} + \overline{M}_n \text{ dex})} \quad \text{Equation II-28}$$

Ainsi, quatre Dex^A-g-PMMA issus de la Voie A ont été sélectionnés. Ils sont porteurs de nombreux greffons courts de PMMA et sont caractérisés par de fortes proportions en PMMA : F_{PMMA}^m varie entre 63 et 83%. Deux Dex^B-g-PMMA obtenus par la Voie B ont été choisis. Ceux-ci sont porteurs de quelques longs greffons PMMA. La proportion en PMMA est là aussi très élevée : F_{PMMA}^m est de 76,5% et 78,4%, ce qui correspond à la gamme des fractions massiques des Dex^A-g-PMMA étudiés. Ainsi, les copolymères produits par la Voie B présentent une proportion PMMA/dextrane du même ordre de grandeur que celle des glycopolymères issus de la Voie A. Par conséquent, la quantité de greffons qu'ils possèdent est bien moindre (3 à 6 fois) et ceux-ci sont beaucoup plus longs (3 à 8 fois). Tous ces

glycopolymères présentent une bonne solubilité dans le DMSO jusqu'à 10 mg/mL (concentration maximale testée). Une bonne solubilité a également été obtenue dans l'acétone, le THF et le CHCl_3 jusqu'à une concentration de 1 mg/mL, après 24h sous agitation à température ambiante. L'eau, le dichlorométhane et le toluène n'ont en revanche pas permis de solubiliser ces glycopolymères.

Afin de réaliser des mesures de tension interfaciale entre une phase organique et une phase aqueuse, nous avons choisi d'utiliser le chloroforme comme phase organique. Ce solvant était le seul, parmi ceux testés, à permettre une bonne solubilisation des glycopolymères tout en étant faiblement miscible à l'eau (3,81g/kg d'eau à 25°C). La tension interfaciale entre l'eau et le chloroforme a été estimée à 31 mN/m.

La technique employée est l'anneau de Du Noüy (cf. partie expérimentale). Les mesures sont effectuées à l'équilibre thermodynamique, cependant la durée nécessaire à l'établissement de cet équilibre est importante. En effet, des mesures préalables par tensiométrie dynamique ont démontré que l'équilibre thermodynamique était atteint après plus de 4h. C'est pourquoi les interfaces eau/(solution de polymère dans le chloroforme) ont été préparées 24h à l'avance et laissées au repos à 25°C.

Les Figure II-67 et Figure II-68 représentent les variations de la tension interfaciale (σ) avec la concentration des différents glycopolymères étudiés, respectivement obtenus par les glycopolymères issus des Voies A et B.

Le profil des évolutions est composé de trois domaines :

- Tout d'abord, une diminution lente de σ avec la concentration jusqu'à environ $5 \cdot 10^{-2}$ mg/mL pour les glycopolymères issus de la Voie A et environ $5 \cdot 10^{-1}$ mg/mL pour ceux issus de la Voie B. Cette diminution lente est caractéristique de l'utilisation de polymères tensioactifs.
- Dans un deuxième temps, une chute brutale de σ (d'environ 10 mN/m) dans une gamme de concentration réduite est observée. La chute de σ est caractéristique du phénomène de saturation de l'interface par les glycopolymères et de leur agrégation dans la phase organique.
- Enfin, dans le cas des glycopolymères du type $\text{Dex}^{\text{A}}\text{-g-PMMA}$, un second plateau est visible au-delà de 0,1 mg/mL. Concernant les $\text{Dex}^{\text{B}}\text{-g-PMMA}$, nous ne sommes pas parvenus à obtenir des résultats reproductibles pour des interfaces mettant en jeu des solutions dont la concentration était supérieure à 1 mg/mL.

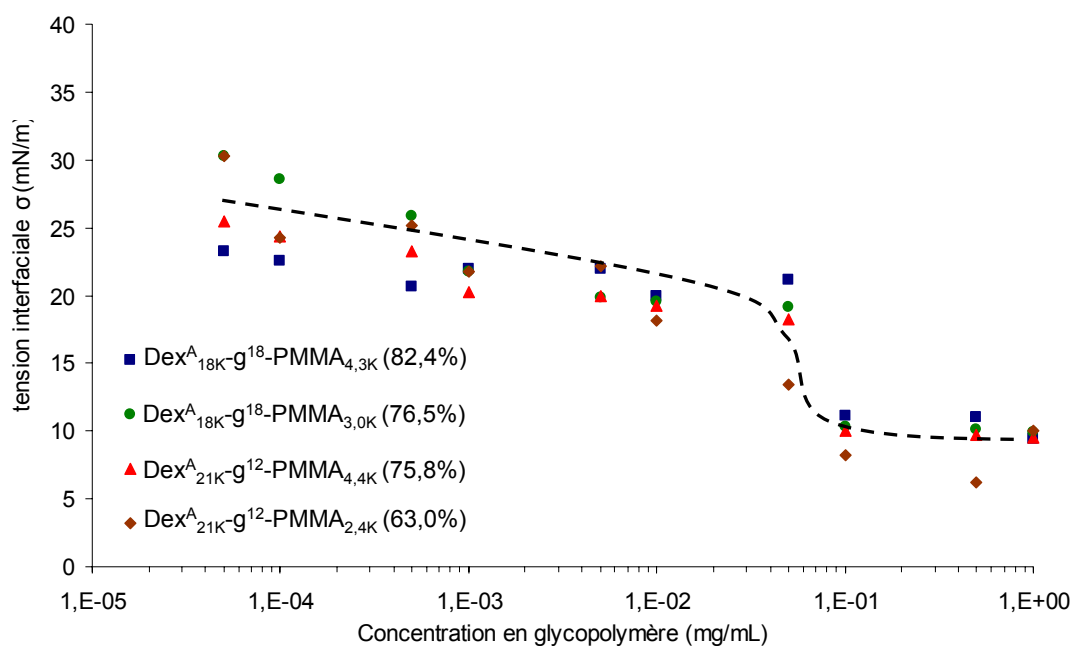


Figure II-67: Variation de la tension interfaciale (σ) à 25°C d'un système (eau/solution de glycopolymère dans le chloroforme) en fonction de la concentration en glycopolymères obtenus par la voie de synthèse A. La fraction massique en PMMA des glycopolymères est donnée entre parenthèses.

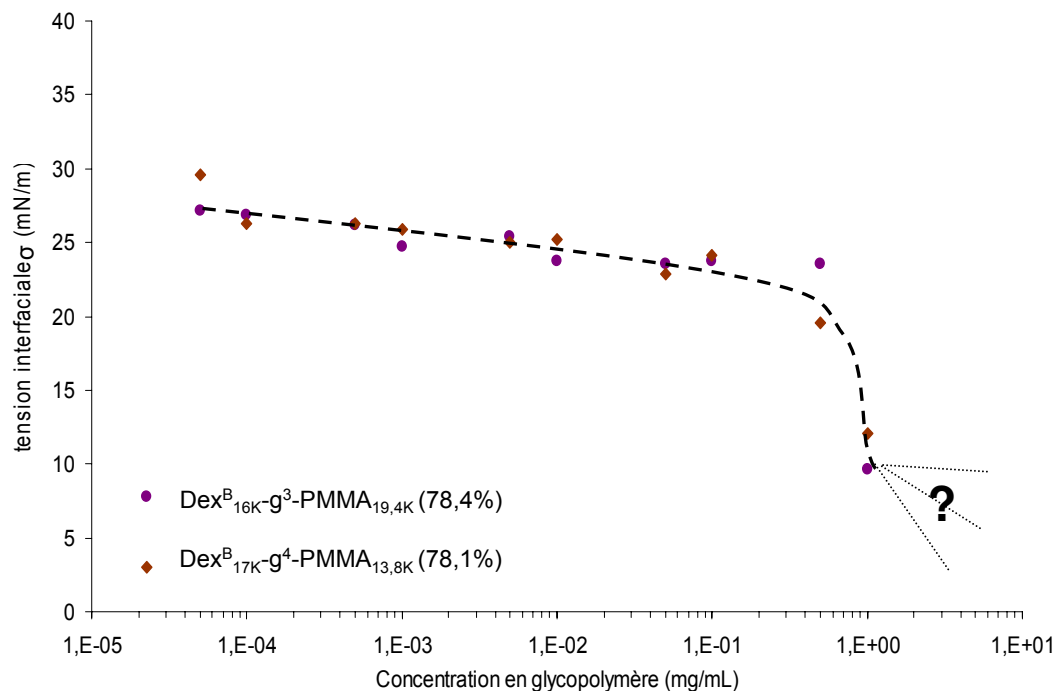


Figure II-68: Variation de la tension interfaciale (σ) à 25°C d'un système (eau/solution de glycopolymère dans le chloroforme) en fonction de la concentration en glycopolymères obtenus par la voie de synthèse B. La fraction massique en PMMA des glycopolymères est donnée entre parenthèses.

Pour une bonne interprétation de ces résultats, les évolutions des courbes représentées en Figures II-67 et II-68 sont à corrélérer avec les observations visuelles des interfaces. En effet, les expériences qui mettaient en jeu une solution de glycopolymères à des concentrations supérieures à 0,1 mg/ml dans le cas des Dex^A-g-PMMA et 1 mg/mL lors de l'emploi des Dex^B-g-PMMA, présentaient une couche de polymère gonflé par l'eau à l'interface eau/chloroforme. Cet « hydrogel » ne se forme pas immédiatement mais au cours des 24h nécessaires pour atteindre l'équilibre à l'interface. C'est la présence de cet « hydrogel » qui explique en partie le problème de reproductibilité des mesures pour les Dex^B-g-PMMA à des concentrations supérieures à 1 mg/mL. Néanmoins, la formation de cet « hydrogel » est très certainement reliée au phénomène d'agrégation en solution, et donc à la concentration d'agrégation critique.

Nous pouvons également constater que les évolutions de la tension interfaciale varient assez peu d'un glycopolymère à l'autre pour une même voie de synthèse. Cela peut s'expliquer par les faibles différences entre les paramètres macromoléculaires des glycopolymères Dex^A-g-PMMA d'une part et Dex^B-g-PMMA d'autre part. Cependant, il semble que le nombre et la longueur moyenne des greffons PMMA influe sur le profil des courbes. A titre d'exemple, un comparatif de l'évolution de la tension interfaciale est donné pour le Dex^B_{16K}-g³-PMMA_{19,4K} et le Dex^A_{21K}-g¹²-PMMA_{4,4K} dans la Figure II-69. Bien que les deux glycopolymères présentent une dorsale dextrane de longueur semblable et une fraction massique en PMMA équivalente, les évolutions de la tension interfaciale apparaissent différentes, notamment pour la valeur de la concentration d'agrégation critique des glycopolymères (C_{AC}). Ainsi, il semblerait que le Dex^B_{16K}-g³-PMMA_{19,4K} permet de retarder les phénomènes de saturation de l'interface et d'agrégation en solution. Le début de l'agrégation en solution des Dex^B_{16K}-g³-PMMA_{19,4K} a lieu à une concentration avoisinant les 1 mg/mL, soit 10 fois supérieure à celle observée lors de l'emploi de Dex^A_{21K}-g¹²-PMMA_{4,4K} (0,1 mg/mL). De ce fait, une quantité 4 fois plus faible de greffons PMMA apporte sans doute la flexibilité nécessaire au glycopolymère Dex^B_{16K}-g³-PMMA_{19,4K} pour qu'il puisse se positionner à l'interface tout en minimisant la surface qu'il occupe. En revanche, une augmentation du nombre de greffons PMMA entraîne probablement la rigidification du squelette dextrane, ce qui conduit à une diminution de la C_{AC} .

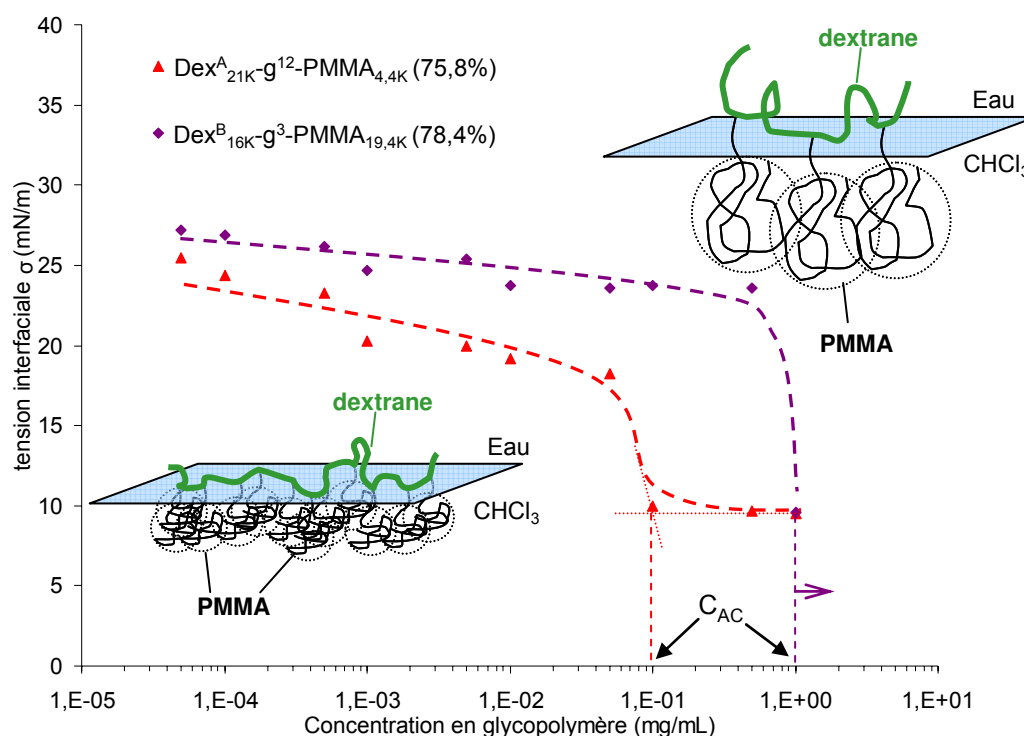


Figure II-69 : Comparaison de l'évolution de la tension interfaciale (σ) à 25°C en fonction de la concentration entre deux glycopolymères Dex-g-PMMA dont l'un présente de nombreux greffons courts (Dex^A_{21K}-g¹²-PMMA_{4,4K}) et le second peu de longs greffons (Dex^B_{16K}-g³-PMMA_{19,4K}).

III.RESUME – CONCLUSION DU CHAPITRE

Cette étude préliminaire a démontré un certain potentiel tensioactif des glycopolymères Dex-g-PMMA. En effet, la tension interfaciale entre l'eau et le chloroforme a pu être diminuée en leur présence. Néanmoins, la formation « d'hydrogel » à l'interface a limité l'étude aux plus fortes concentrations. L'influence du nombre moyen de greffons PMMA sur le tronc dextrane a toutefois pu être observée pour des glycopolymères présentant la même fraction massique en PMMA. Ainsi, la présence d'une faible quantité de longs greffons PMMA sur le dextrane permet à l'architecture de conserver une flexibilité suffisante qui facilite son positionnement à l'interface, et de ce fait, accroît la concentration d'agrégation critique des glycopolymères.

Malheureusement cette étude n'a pas pu être approfondie par manque de temps. Ainsi, l'interprétation des résultats en fonction de l'architecture des copolymères est relativement délicate et les éléments dont nous disposons sont insuffisants pour confirmer les différentes hypothèses que nous avons pu formuler.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ¹ C. Rouzes, A. Durand, M. Léonard, and E. Dellacherie. « Surface activity and emulsification properties of hydrophobically modified dextrans ». *Journal of Colloid and Interface Science*, **2002**, 253, p. 217-223.
- ² J. Zhang, R. Pelton, and L. Wagberg. « Aqueous biphasic formation by mixtures of dextran and hydrophobically modified dextran ». *Colloid and Polymer Science*, **1998**, 276, p. 476-482
- ³ M.-C. Miralles-Houzel, P. Hubert, and E. Dellacherie. « Hydrophobic alkyl chains-pectin conjugates. Comparative study of some physicochemical properties in relation to covalent coupling vs ionic association ». *Langmuir*, **2001**, 17, p. 1384-1391.
- ⁴ S. Pelletier, P. Hubert, E. Payan, P. Marchal, L. Choplin, and E. Dellacherie. « Amphiphilic derivatives of sodium alginate and hyaluronate for cartilage repair : rheological properties ». *Journal of Biomedical Materials Research*, **2001**, 54, p. 102-108.
- ⁵ C. Nouvel, C. Frochot, V. Sadtler, P.e Dubois, E. Dellacherie, and J.-L. Six. « Poly(lactide-Grafted Dextrans: Synthesis and Properties at Interfaces and in Solution ». *Macromolecules*, **2004**, 37, p. 4981-4988.
- ⁶ T. Riley, S. Stolnik, C. R. Heald, C. D. Xiong, M. C. Garnett, L. Illum, S. S. Davis, S. C. Purkiss, R. J. Barlow, and P. R. Gellert. « Physicochemical evaluation of nanoparticles assembled from poly(lactic acid)-poly(ethylene glycol) block copolymers as drug delivery vehicles ». *Langmuir*, **2001**, 17, p. 3168-3174
- ⁷ S. S. Dukhin, and G. Kretzschmar. « Thermodynamics and macro-kinetics of adsorption ». *Studies in Interface Science*, ed. S.S. Dukhin and G. Kretzschmar. Elsevier. **1995**, Vol.I (Dynamics of adsorption at liquid interfaces). p.30-67.
- ⁸ M. J. Rosen. « The relationship of structure to properties in surfactants. IV. Effectiveness in surface or Interfacial Tension Reduction ». *Journal of Colloid and Interface Science*, **1976**, 56, p. 320-327.

CONCLUSION GENERALE

et

PERSPECTIVES

CONCLUSION GENERALE

Les problématiques de développement durable ont, depuis plusieurs années, contraint les chercheurs à orienter leurs recherches notamment vers la synthèse de matériaux moins polluants, issus de ressources renouvelables comme par exemple les polysaccharides. La synthèse de matériaux glycopolymères, constitués d'une partie polysaccharide et d'une autre synthétique, a effectivement suscité un vif intérêt. Cela pourrait permettre de réduire les problèmes de pollution liés aux matériaux, tout en conservant de bonnes propriétés pour le produit final. L'association de polysaccharides biodégradables à des polymères vinyliques a, à cet égard, été largement étudiée. Cependant, jusqu'à tout récemment, les glycopolymères de ce type décrits dans la littérature ne présentaient pas une architecture contrôlée. L'émergence des nouvelles techniques de polymérisation radicalaire contrôlée, associées à des stratégies de synthèse pertinentes, a depuis peu permis d'obtenir des architectures glycopolymères variées et contrôlées. Les voies d'obtention de ces produits, à l'aide des polymérisations radicalaires contrôlées, ont été exposées dans la première partie de ce manuscrit. On trouve cependant très peu d'exemples dans la littérature concernant des polysaccharides à greffons poly(méthacrylate de méthyle), et encore moins par la technique de polymérisation radicalaire par transfert d'atome.

Le travail présenté dans ce manuscrit avait pour objectif la synthèse puis l'étude préliminaire des propriétés d'auto-organisation aux interfaces liquide/liquide de copolymères amphiphiles associant le dextrane et le poly(méthacrylate de méthyle). Il s'agissait plus particulièrement de réaliser des glycopolymères dextrane-g-poly(méthacrylate de méthyle) d'architecture contrôlée. Dans cette perspective, nous avons développé deux stratégies de synthèse multi-étapes selon la méthodologie « grafting from ». La première voie (Voie A) met en œuvre une stratégie de protection/déprotection du polysaccharide pour modifier sa solubilité et comporte quatre étapes : acétylation partielle et contrôlée des fonctions hydroxyle du polysaccharide, introduction contrôlée de groupements amorceurs par estérification de certaines des fonctions alcool résiduelles, polymérisation radicalaire par transfert d'atome du méthacrylate de méthyle et enfin clivage des fonctions acétate. La deuxième voie de synthèse

(Voie B) ne comporte que deux étapes : introduction des groupements amorceurs sur le dextrane puis polymérisation radicalaire par transfert d'atome du méthacrylate de méthyle.

La synthèse de macroamorceurs dérivés du dextrane spécifiques à la technique de polymérisation utilisée a fait l'objet du premier chapitre de la deuxième partie de ce manuscrit. Ces macroamorceurs, ont été obtenus selon les deux voies de synthèse envisagées. La Voie A consiste tout d'abord à acétyler partiellement les fonctions hydroxyle du dextrane, ce qui permet de réaliser la seconde étape en solution homogène dans le THF. Il est alors possible d'introduire sur le dextrane un nombre limité de sites amorceur du type α -halogénoester, groupements spécifiques des polymérisations radicalaires par transfert d'atome. Des macroamorceurs DexAcBr ont ainsi été obtenus. Ils se sont avérés solubles dans des solvants polaires tels que le DMSO, l'acétone ou encore le THF, mais aussi dans des solvants apolaires comme le toluène. Nous avons démontré que les taux en fonctions acétate et en groupements amorceurs pouvaient être modulés selon la quantité de réactif employée. Dans l'étude de la seconde voie de synthèse (Voie B), les conditions réactionnelles permettant l'introduction en solution homogène dans le DMSO de ces mêmes sites amorceurs directement sur le dextrane ont dû être optimisées. Des macroamorceurs DexBr ont alors été obtenus en une étape et sont solubles dans les solvants polaires tels que l'eau et le DMSO. Dans ce cas également, la quantité de groupements amorceurs peut être ajustée dans la gamme des taux de substitution ciblés (de 0% à 10% des fonctions OH initiales du dextrane). Pour les deux voies de synthèse, nous avons en effet pour objectif de fixer un nombre limité de greffons poly(méthacrylate de méthyle) dans le but d'assurer une certaine flexibilité à la dorsale de dextrane, notamment lors de son utilisation comme tensioactif. Cependant, nous avons également mis en évidence que ces conditions de modifications chimiques pouvaient entraîner une dégradation de la chaîne dextrane plus ou moins prononcée. Cette dégradation semble plus importante au cours de la synthèse par la Voie B.

Les conditions réactionnelles permettant le contrôle de la polymérisation radicalaire par transfert d'atome du méthacrylate de méthyle dans le DMSO ont tout d'abord été établies à partir du 2-bromoisobutanoate d'éthyle (EiBr) utilisé comme amorceur modèle. Aussi, l'utilisation du ligand N-(*n*-propyl)-2-pyridylméthanimine (*n*-Pr-PMI), l'ajout initial d'une faible quantité de Cu^{II}Br₂ (10% molaire par rapport à Cu^IBr) ainsi qu'une température de 60°C sont nécessaires afin de limiter les réactions secondaires telles que les terminaisons irréversibles ou de transfert ou encore l'effet du radical persistant.

Après avoir déterminé les conditions optimales nécessaires au contrôle de l'ATRP du méthacrylate de méthyle dans le DMSO, nous avons mis à profit les sites amorceurs présents sur les DexAcBr et DexBr pour générer les greffons PMMA. De cette étude, nous avons constaté que des conditions de polymérisation identiques à celles déterminées lors de l'emploi de l'amorceur modèle permettent le contrôle de l'ATRP du MMA à partir des DexAcBr (étape 3 de la Voie A). Après cette étape de polymérisation, une hydrolyse des fonctions acétate présentes sur les Dex^AAc-g-PMMA (étape 4 de la Voie A) est effectuée dans des conditions douces pour conserver intactes la chaîne dextrane mais également les greffons PMMA. Ceci permet de restituer le caractère hydrophile du dextrane et d'obtenir des glycopolymères amphiphiles Dex^A-g-PMMA. Au contraire, l'étape d'ATRP du MMA à partir des DexBr (étape 2 de la Voie B) a nécessité une adaptation des conditions expérimentales de polymérisation afin de limiter les réactions de terminaisons irréversibles provoquées par une vitesse de polymérisation trop élevée. Parmi les différentes solutions envisagées, la plus adaptée semble être une réduction de la température de 60°C à 45°C. Des glycopolymères amphiphiles Dex^B-g-PMMA sont ainsi directement obtenus. Au cours de cette étude, nous avons démontré l'impact de la polarité du milieu, liée à la présence des fonctions hydroxyle résiduelles sur les macroamorceurs et d'eau adsorbée sur ces derniers, sur la vitesse de polymérisation du MMA, la constante d'équilibre d'ATRP et l'efficacité moyenne d'amorçage. De plus, il a été vérifié que les conditions d'ATRP utilisées n'étaient pas dégradantes pour la chaîne dextrane.

Tout au long de ces synthèses, les produits obtenus ont été caractérisés et l'ordre de réactivité des fonctions hydroxyle du dextrane vis-à-vis des étapes de modifications chimiques a été déterminé. Ceci a permis d'identifier la position des sites d'amorçage de l'ATRP et par conséquent le positionnement des greffons sur le polysaccharide selon la voie de synthèse mise en œuvre. Les glycopolymères obtenus diffèrent selon la longueur de la dorsale dextrane, mais également selon le nombre et la longueur des greffons PMMA.

Des mesures préliminaires ont été effectuées par tensiométrie afin d'étudier le pouvoir tensioactif de ces glycopolymères amphiphiles. Ainsi, ceux-ci sont capables de diminuer la tension interfaciale entre l'eau et le chloroforme. L'influence de l'architecture du glycopolymères, plus particulièrement du nombre de greffons PMMA sur le tronc dextrane a également été observée.

PERSPECTIVES

Les travaux rapportés dans ce manuscrit ont montré que la synthèse de glycopolymères greffés d'architecture contrôlée pouvait être réalisée par un schéma de synthèse impliquant une étape d'ATRP. Ainsi, des dextrane-g-poly(méthacrylate de méthyle) ont été obtenus par deux voies distinctes (Voie A et B)

Néanmoins, quelques points de cette étude restent à approfondir :

-  Minimiser la dégradation du dextrane lors de la synthèse des macroamorceurs afin d'obtenir un meilleur contrôle de la structure du glycopolymère. Ceci pourrait peut-être être atteint en utilisant une quantité adéquate de triéthylamine comme base pour toutes les modifications que subit le dextrane dans les Voies A et B.
-  Améliorer l'efficacité d'amorçage des sites amorceurs d'ATRP présents sur les dérivés du dextrane. Une solution serait d'utiliser un système catalytique hétérogène, c'est-à-dire composé de groupements amorceurs bromés et d'un complexe métallique Cu^ICl/Ligand.
-  L'obtention d'un panel plus étendu de glycopolymères Dex-g-PMMA devrait permettre d'établir ultérieurement les relations structure/propriétés, notamment les relations structures/diminution de la tension interfaciale.

Toutefois, le caractère amphiphile de ces produits permet d'envisager leur utilisation future dans des applications telles que la formulation d'hydrogels, la biocompatibilisation de surface, la préparation de (nano)particules, mais également pour l'élaboration de matériaux composites de type glycomatériaux.

Enfin, ces travaux de recherche ouvrent la possibilité d'adapter la stratégie de synthèse sélectionnée à la réalisation d'autres glycopolymères de type polysaccharide-g-poly((méth)acrylique). Les deux types de macroamorceurs synthétisés permettent d'envisager l'utilisation d'une large gamme de monomères, aussi bien solubles en milieu aqueux qu'en milieu organique. Ainsi, selon le monomère (méth)acrylique choisi, des polymères à propriétés spécifiques (stimulable, activité antibactérienne...) pourront être obtenues.

Partie expérimentale

PARTIE EXPERIMENTALE

I. PROTOCOLES OPERATOIRES DE SYNTHESSES	I
A. MATERIELS	I
1. <i>Synthèses des macroamorceurs</i>	i
2. <i>Polymérisation du méthacrylate de méthyle (MMA)</i>	i
B. MODIFICATION CHIMIQUE DU DEXTRANE	II
1. <i>Acétylation du dextrane</i>	ii
2. <i>Introduction des groupements amorceurs sur un DexAc₇₀</i>	ii
3. <i>Introduction directe de groupements amorceurs sur le dextrane</i>	ii
C. HOMOPOLYMERISATION DU MMA A PARTIR DE L'EtBr	III
1. <i>Synthèse des ligands</i>	iii
2. <i>ATRP du MMA</i>	v
D. PROTOCOLES DE SYNTHESE DES GLYCOPOLYMERES DEX-G-PMMA	VI
1. <i>A partir de DexAcBr</i>	vi
2. <i>A partir de DexBr</i>	vii
E. ETUDE DES GREFFONS PMMA : ETAPE DE DEGREFFAGE	VII
F. ETUDE DE LA STABILITE DU DEXTRANE	VII
1. <i>Tests à blanc</i>	vii
2. <i>Stabilité du dextrane aux conditions de déprotection</i>	viii
3. <i>Stabilité après modification chimique du dextrane : Déprotection des macroamorceurs</i>	viii
4. <i>ATRP à partir des macroamorceurs</i>	viii
G. STABILITE DU PMMA	VIII
1. <i>Etape de déprotection des fonctions acétates</i>	viii
2. <i>Etape de dégreffage</i>	viii
II. CARACTERISATION	IX
A. SPECTROSCOPIES PAR RESONANCE NUCLEAIRE MAGNETIQUE	IX
1. <i>Conditions</i>	ix
2. <i>RMN 1D</i>	ix
3. <i>RMN 2D</i>	ix
B. IRTF ATR	X
1. <i>Module ATR</i>	x
2. <i>Mesures</i>	x
C. ANALYSES ELEMENTAIRES	XI
D. CHROMATOGRAPHIE D'EXCLUSION STERIQUE (SEC-MALLS)	XI
1. <i>Rappels théoriques</i>	xi
2. <i>Equipements et préparation des échantillons</i>	xii
E. MESURE DES TENSIONS INTERFACIALES	XIII

I. PROTOCOLES OPERATOIRES DE SYNTHÈSES

A. MATERIELS

Le dextrane T₄₀ fourni par Pharmacia Biotech ($\overline{M}_n = 33\,800$ g/mol et $I_p = 1,27$) a été caractérisé par chromatographie d'exclusion stérique couplée à une diffusion de lumière multi-angles (SEC-MALLS) dans l'eau (0,1 M NaNO₃). Il est séché directement dans le réacteur pendant une nuit sous vide dynamique à 100°C avant utilisation. Ce même dextrane a également été analysé par SEC-MALLS en utilisant le DMSO (0,1 M NaNO₃) comme éluant : $\overline{M}_n = 38\,000$ g/mol, $I_p = 1,10$.

Le DMSO (Fischer scientifique 99%) a été distillé sous vide après séchage sur CaH₂ pendant 24h puis stocké sous pression d'azote.

1. SYNTHÈSES DES MACROAMORCEURS

Les réactifs suivants : Anhydride acétique, Bromure de 2-bromoisobutanoyl (Br₂IBr), acide de 2-bromoisobutanoïque, NEt₃, DMAP sont fournis par Aldrich et ont été utilisés dans l'état. La pyridine (Aldrich) a été séchée avec BaO une nuit et filtrée avant utilisation. La formamide et le DMF ont été séchés sur CaH₂ puis distillés sur paroi froide avant utilisation, alors que le THF a été séché sur le complexe sodium/benzophénone puis distillé. L'anhydride de 2-bromoisobutanoïque a été synthétisé suivant la procédure décrite par Haddleton et coll. ^[1]

La purification des dextrans modifiés a été effectuée grâce à des membranes de dialyse provenant de Spectra Por (Molecular Weight Cut-Off : 6000-8000).

2. POLYMERISATION DU METHACRYLATE DE METHYLE (MMA)

Le méthacrylate de méthyle (MMA, Aldrich 99%) et l'acétate d'éthyle (AcEt, Fluka 99,5%) ont été distillés sous vide après séchage sur CaH₂ puis stockés sous pression d'azote.

L'amorceur 2-bromoisobutanoate d'éthyle (EtBr), le catalyseur bromure de cuivre (Cu^IBr, 99,9%) et dibromure de cuivre (Cu^{II}Br₂), les ligands 2,2'-bipyridine (bpy), 1,1,4,7,10,10-hexaméthyltriéthylénetétramine (HMTETA) et N,N,N',N',N''-pentaméthyl-diéthylénetriamine (PMDETA), et l'anisole ont été fournis par Aldrich, sauf Cu^{II}Br₂ obtenu de Fluka. Ils ont été utilisés sans aucune purification.

Les ligands N-(n-propyl)-2-pyridylméthanimine (n-Pr-PMI) ^[2] et tris(2-di(méthylacrylate)aminoéthyl)amine (MA₆TREN) ^[3] ont été préparés suivant les procédures classiques dans la littérature (protocoles décrits dans le paragraphe I.C.1). Les produits nécessaires à leur synthèse sont les suivants : n-propylamine (Aldrich 99%), pyridine-2-carboxaldéhyde (Aldrich 99%), diéthyléther (Fluka 99,5%), sulfate de magnésium, tris(2-aminoéthyl)amine (TREN, Fluka 98%) et l'acrylate de méthyle (MA, Aldrich 99%) ont tous été utilisés comme reçus.

Compte tenu de la réactivité des agents de modification chimique (anhydride acétique, bromure de 2-bromoisobutanoyl et anhydride 2-bromoisobutanoïque), des faibles stabilités du

¹ K. Ohno, B. Wong, and D. M. Haddleton. « UUSynthesis of well-defined cyclodextrin-core star polymers ». *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2001**, 39, p. 2206-2214.

² D. M. Haddleton, M. C. Crossman, B. H. Dana, D. J. Duncalf, A. M. Heming, D. Kukulj, A. J. Shooter. « Atom Transfer Polymerization of Methyl Methacrylate Mediated by Alkylpyridylmethanimine Type Ligands, Copper(I) Bromide, and Alkyl Halides in Hydrocarbon Solution ». *Macromolecules* **1999**, 32, p. 2110-2119.

³ F. Zeng, Y. Shen, S. Zhu, R. Pelton. « Synthesis and Characterization of Comb-Branched Polyelectrolytes. 1. Preparation of Cationic Macromonomer of 2-(Dimethylamino)ethyl Methacrylate by Atom Transfer Radical Polymerization ». *Macromolecules* **2000**, 33, p. 1628-1635.

$\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}$ et des centres actifs de la polymérisation, les réacteurs et les verreries utilisés lors de ces travaux sont séchées et flambées sous vide dynamique avant utilisation. Les solvants utilisés ont été séchés puis distillés sur paroi froide avant utilisation.

B. MODIFICATION CHIMIQUE DU DEXTRANE

1. ACETYLATION DU DEXTRANE

36 ml de DMSO fraîchement distillé sur paroi froide sont ajoutés par canule sous N_2 sur 2 g de dextrane ($3,7 \cdot 10^{-2}$ mol de fonctions hydroxyle) préséchés. Le dextrane est alors dissous sous agitation et à température ambiante. 9 ml de pyridine (3 équivalents / OH) sont ajoutés sous courant d'azote sur 0,22 g de DMAP (0,05 équivalent / OH). Une fois le DMAP dissous, le mélange catalytique est ajouté à la solution de dextrane sous courant d'azote via une canule préalablement flambée. Pour un rapport molaire anhydride/fonctions hydroxyle du dextrane égal à 0,7, 2,45 ml d'anhydride acétique ($2,6 \cdot 10^{-2}$ mol) sont ajoutés sous flux d'azote à l'aide d'une seringue préflambée. Après 20 heures de réaction, le mélange réactionnel est placé dans une membrane de dialyse et placé contre un mélange d'eau/éthanol (v/v : 1/1) pendant 3 jours puis contre de l'eau pendant 2 jours. Le mélange eau/éthanol et l'eau sont renouvelés deux fois par jour. Après ces 5 jours de dialyse, le dextrane partiellement acétylé (DexAc) est récupéré par lyophilisation.

2. INTRODUCTION DES GROUPEMENTS AMORCEURS SUR UN DEXAc₇₀

36 ml de THF fraîchement distillé, sont ajoutés par canule sous pression d'azote sur 2g de dextrane acétylé, DexAc₇₀ dans notre exemple ($7,2 \cdot 10^{-3}$ mol de fonctions hydroxyles résiduelles) séché une nuit à 100°C. Le DexAc est alors dissous à température ambiante. 1 ml de NEt_3 ($7,2 \cdot 10^{-3}$ mol) sont ajoutés sous N_2 par seringue préflambée. La solution de dextrane acétylé est placée dans un bain froid à 0°C pendant 15 min. Pour un rapport molaire bromure d'acyle/OR du dextrane (avec R soit un proton soit un groupement acétate) égal à 0,1, 0,3 ml de bromure 2-bromoisobutanoylé ($2,4 \cdot 10^{-3}$ mol) sont ajoutés, sous N_2 , par seringue préflambée. Après 24h de réaction, le THF est partiellement évaporé. Une dialyse contre un mélange d'eau/éthanol (v/v : 1/1) pendant 3 jours puis contre de l'eau pendant 2 jours est ensuite effectuée. Le mélange eau/éthanol et l'eau sont renouvelés deux fois par jour. Le macroamorceur DexAcBr est récupéré par lyophilisation.

3. INTRODUCTION DIRECTE DE GROUPEMENTS AMORCEURS SUR LE DEXTRANE

a) Synthèse de l'anhydride 2-bromoisobutanoïque^[1]

25,00 g (0,15 mol) d'acide 2-bromoisobutanoïque sont solubilisés dans 250 mL de THF fraîchement séchés sur sodium/benzophénone et distillé. Après ajout de 25 mL (0,18 mol) de triéthylamine, 41,36 g (0,18 mol) de bromure de 2-bromoisobutanoylé sont introduits goutte à goutte pendant 1h à 0°C. Après la complète addition du bromure d'acyle, la réaction est poursuivie pendant 3h. Le sel d'ammonium formé est éliminé par filtration et le THF est totalement évaporé. Le liquide jaunâtre obtenu est solubilisé dans 20 mL de dichlorométhane, puis lavé 3 fois par 200 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . La phase organique est ensuite séchée sur 5 g de MgSO_4 anhydre pendant une nuit puis filtrée. Le dichlorométhane est alors évaporé et un liquide brun est obtenu. Celui-ci cristallise à température ambiante. L'anhydride 2-bromoisobutanoïque est purifié par 3 recristallisations dans le *n*-hexane (10 mg / 20 mL). L'anhydride 2-bromoisobutanoïque est conservé sous vide à 4°C. Rendement $\approx$ 65%. RMN (CDCl_3 ; 300 MHz ; δ ppm) : ^1H : 1,9 (s, 12H, CH_3) ; ^{13}C : 30,1 ; 55,1 ; 165,8.

b) Synthèse des macroamorceurs DexBr(1) **Essais préliminaires**

Au cours de cette étude, plusieurs essais de modifications chimiques ont été réalisés. Leurs conditions de synthèse sont résumées dans le Tableau 1.

2g de dextrane sont préalablement placés dans 36mL de solvant fraîchement distillés. Les quantités adéquates de DMAP et/ou de NEt_3 sont alors ajoutées dans le milieu réactionnel sous courant d'azote. Puis, après 15 min d'agitation, le réactif (BrBBR ou HOOCiPrBr préalablement activé par la CDI pendant 2h) est introduit sous courant d'azote. Après réaction, le dextrane est récupéré par une étape de dialyse suivie d'une lyophilisation.

Tableau 1 : Conditions de synthèse lors des essais préliminaires d'introduction directe des groupements amorceurs sur le dextrane. Chaque réaction a été effectuée à 25°C.

Entrée	Solvant	Réactif (mol / mol OH)	Activateur (mol / mol OH)	Base (mol / mol OH)	Temps de réaction
1	DMSO	BrBBR (0.6)	-	NEt_3 (1)	24h
2	DMSO	BrBBR (0.6)	DMAP (0.05)	NEt_3 (1)	24h
3	Formamide/DMF/ CH_2Cl_2	BrBBR (0.6)	-	-	24h
4	Formamide/DMF/ CH_2Cl_2	HOOCiPrBr (2)	CDI (1)	-	24h
5	Formamide/DMF/ CH_2Cl_2	BrBBR (1)	-	NEt_3 (1)	96h
6	Formamide/DMF/ CH_2Cl_2	BrBBR (1)	DMAP (1)	NEt_3 (1)	96h
7	DMF	BrBBR (0.6)	DMAP (1)	-	24h
8	DMF	2CPCI (0.6)	DMAP (1)	-	24h

(2) **Conditions retenues**

2 g de dextrane sont préalablement dissous dans 36 ml de DMSO fraîchement distillés. 9 ml de pyridine, séchée sur BaO une nuit puis filtrée, sont ajoutés sous courant d'azote sur 0,22 g de DMAP. Une fois le DMAP dissous, le mélange catalytique est ajouté à la solution de dextrane sous courant d'azote via une canule préalablement flambée. La solution de dextrane est placée dans un bain froid à 0°C pendant 15min. Dans l'objectif de modifier 20% des fonctions hydroxyle initiales du dextrane, 2,4 g d'anhydride 2-bromoisobutanoïque ($7,6 \cdot 10^{-3}$ mol) sont ajoutés sous courant d'azote. Après 20 heures de réaction, le DexBr est précipité par l'acétone (10 ml/ml de DMSO), solubilisé dans de l'eau (10 ml/g de dextrane initial) puis de nouveau précipité par l'acétone. Le produit obtenu est alors filtré puis séché 24 heures à 60°C sous vide.

C. HOMOPOLYMERISATION DU MMA A PARTIR DE L'E/BR**1. SYNTHÈSE DES LI GANDS**a) N-(n-propyl)-2-pyridylméthanimine (n-Pr-PMI) ^[2]

Un excès de n-propylamine (25 mL, 0,30 mol) a été ajouté goutte à goutte à une solution de pyridine-2-carboxaldéhyde (22,5 mL, 0,24 mol) dans le diéthyléther (25 mL) placé dans un bain de glace. Après l'addition complète de l'amine, du sulfate de magnésium anhydre (5g) est ajouté et mis à agiter toute une nuit à température ambiante. La solution est ensuite filtrée, le solvant éliminé, et le produit obtenu purifié par une distillation sous pression réduite. Le spectre RMN ^1H dans le CDCl_3 (Figure 1) est identique à celui reporté par Haddleton et coll. ^[2], et montre une conversion totale de la pyridine-2-carboxaldéhyde sans produits secondaires. Rendement > 95%. RMN (CDCl_3 ; 300

MHz ; δ ppm) : ^1H : 8,50 (m, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 7,90 (m, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,15 (m, 1H) ; 3,50 (t, 2H) ; 1,65 (m, 2H) ; 0,90 (t, 3H).

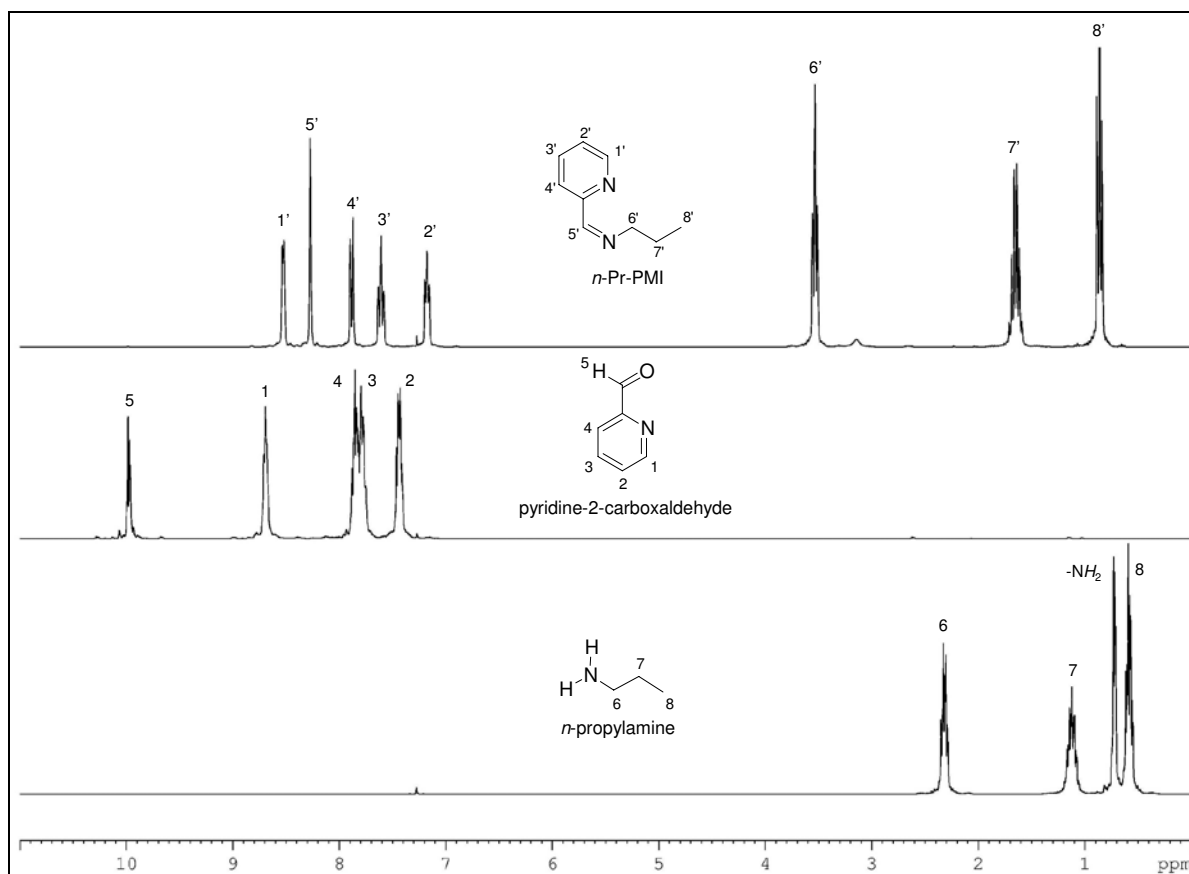


Figure 1 : Synthèse du N-(n-propyl)-2-pyridylméthanimine (*n*-Pr-PMI) : spectres RMN ^1H dans le CDCl_3 de la *n*-propylamine (bas), de la pyridine-2-carboxaldéhyde (milieu) et du *n*-Pr-PMI (haut).

b) Tris(2-di(méthylacrylate)aminoéthyl)amine (MA_6TREN) ^[3]

11,6 g (0,080 mol) de TREN sont ajoutés goutte à goutte à un excès d'acrylate de méthyle (33,6 g, 0,39 mol). La solution est mise à réagir pendant 2h à température ambiante sous vive agitation, puis à 50°C pendant 24h. Après réaction, l'excès d'acrylate de méthyle est éliminé par une distillation sous pression réduite. Le spectre RMN ^1H dans le CDCl_3 montre une conversion totale des fonctions NH_2 du TREN et l'absence d'acrylate de méthyle résiduel (Figure 2). Rendement > 95%. RMN (CDCl_3 ; 300 MHz ; δ ppm) : ^1H : 3,6 (s, 18H, 6 $-\text{OCH}_3$) ; 2,7 (t, 12H, 6 $\text{N}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO})_2$) ; 2,4 (m, 24H, 3 $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO})_2$).

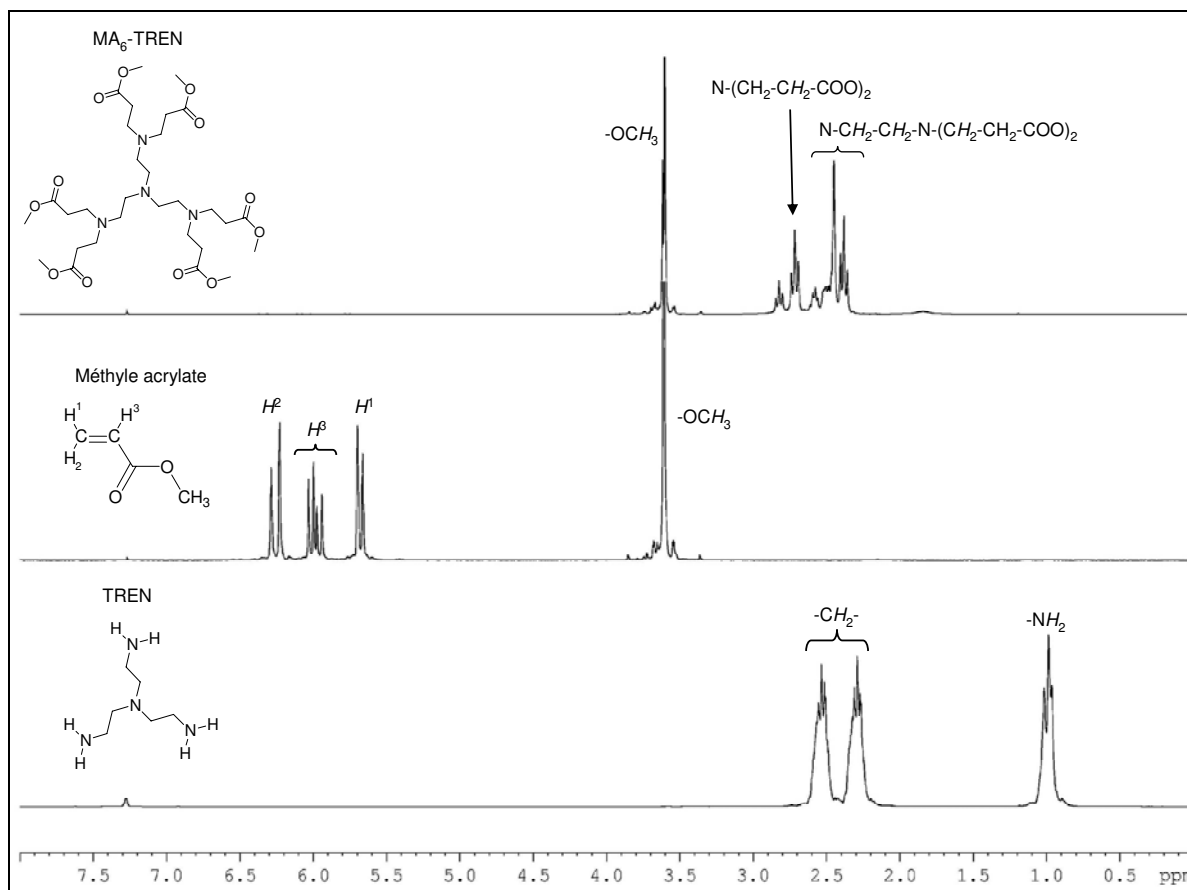


Figure 2 : Synthèse du MA₆TREN : spectres RMN ¹H dans le CDCl₃ du TREN (bas), de l'acrylate de méthyle (milieu) et du MA₆TREN (haut).

2. ATRP DU MMA

Dans une polymérisation typique, $[MMA]_0/[EiBr]_0/[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0/[Ligand]_0 = 100/1/1/0,1/2$ et $[MMA]_0 = 4$ mol/L, 14 mL de MMA (0,13 mol), 18 mL de DMSO, tout deux fraîchement distillés, et 1,4 mL d'anisole (0,01 mol, utilisé comme référence RMN) sont introduit dans le ballon. Les quantités adéquates de ligand (bpy et *n*-Pr-PMI = 2,70 mmol, HMTETA, PMDETA et MA₆TREN = 1,35 mmol), de Cu^IBr (193 mg, 1,35 mmol) et de Cu^{II}Br₂ (30 mg, 0,13 mmol) sont ajoutés. Après 10 min d'agitation, le mélange réactif est dégazé par trois cycles de congélation-décongélation sous vide. La concentration initiale de MMA est mesurée par prélèvement d'un échantillon à $t = 0$, qui est alors analysé par RMN ¹H. Le mélange réactionnel est mis à chauffer à 60°C dans un bain d'huile thermostaté. La polymérisation est ensuite démarrée par ajout de 0,2 mL d'EiBr (1,35 mmol). Dans le but de suivre la conversion et l'évolution des masses molaires, des prélèvements ont été effectués à différents temps. La conversion en monomère a été déterminée par RMN ¹H dans le CDCl₃ (Figure 1) grâce à l'équation (1), laquelle met en jeu l'aire des deux singulets des protons méthylène du MMA (A_{MMA} , 2H à 5,5 et 6,0 ppm) et l'aire des protons anisole ($A_{anisole}$, 3H à 6,85 ppm).

$$\text{Conversion} = 1 - \frac{3 \times A_{MMA}}{2 \times A_{anisole}} \times \frac{[Anisole]_0}{[MMA]_0} \quad (1)$$

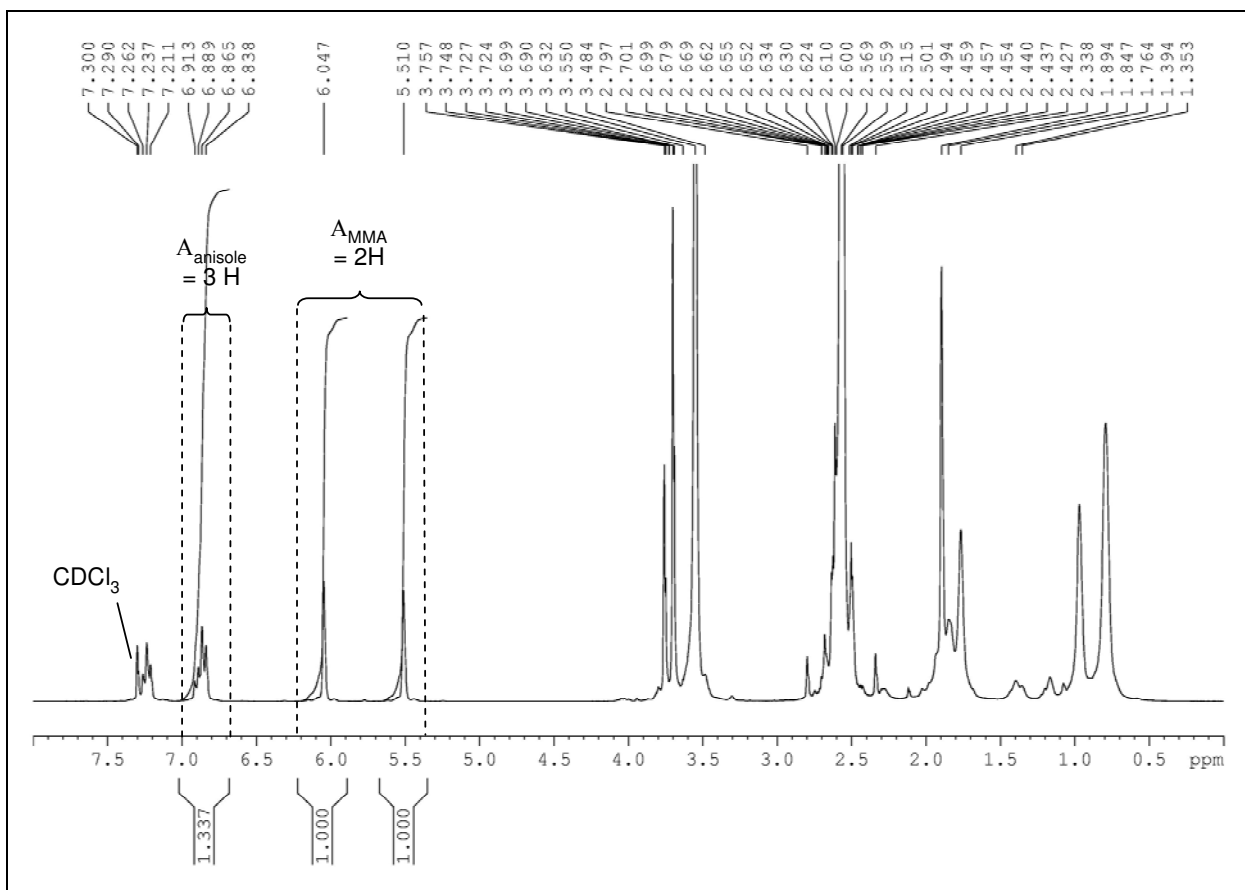


Figure 1 : Spectre RMN ^1H dans le CDCl_3 d'un prélèvement brut effectué après 200min de polymérisation au cours de l'ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C amorcée par l'EiBr avec $[\text{MMA}]_0/[\text{EiBr}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0/[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 = 100/1/1/0,1/2$ et $[\text{MMA}]_0 = 4 \text{ mol/L}$.

En fin de polymérisation, les produits sont purifiés par un passage sur une colonne de silice avec le THF comme éluant, afin d'ôter le catalyseur résiduel. Le PMMA récupéré par deux précipitations par l'éther de pétrole est séché une nuit à 50°C sous vide. Les polymères purifiés sont analysés par SEC-MALLS (THF).

D. PROTOCOLES DE SYNTHÈSE DES GLYCOPOLYMERES DEX-G-PMMA

1. A PARTIR DE DEXACBR

a) ATRP du MMA

Pour exemple dans le cas de $\text{DexAc}_{71}\text{Br}_6$, les conditions expérimentales sont les suivantes : 60°C , $[\text{MMA}]_0 = 4 \text{ M}$, $[\text{Anisole}]_0 = 0,4 \text{ M}$, $[\text{MMA}]_0/[\text{Br}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0/[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 = 99/1/1/0,1/2$ (rapports molaires). Le macroamorceur DexAcBr est tout d'abord dissout dans le DMSO. Puis une quantité prédéterminée de $n\text{-Pr-PMI}$, de $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}$ et finalement de $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2$ est successivement introduite dans le réacteur, alors qu'une solution d'anisole (0,1 M) dans le MMA est préparée séparément. Chaque mélange est dégazé par trois cycles de congélation-décongélation sous vide après 10 min d'agitation, puis placés dans un bain d'huile chauffé à 60°C . Une quantité appropriée du mélange MMA/anisole est alors transférée par canule dans le réacteur. A ce moment, la polymérisation commence ($t = 0$). Les résidus catalytiques sont éliminés sur une colonne de silice comme précédemment décrit lors de l'homopolymérisation du MMA. Chaque échantillon a été purifié par deux précipitations par l'éther de pétrole puis séché toute une nuit à 50°C sous vide.

b) Déprotection des fonctions acétate

500 mg de glycopolymère Dex^AAc-g-PMMA sont dissous dans 10 mL d'un mélange DMSO/MeOH (1/1 v/v). Une solution basique de KOH (1M dans MeOH) est ensuite ajoutée afin d'obtenir un rapport molaire $n_{\text{KOH}}/n_{\text{ester}}$ égal à 0,06 mole de KOH par mole de fonction ester sur le dextrane. Après deux heures d'agitation à température ambiante, le produit obtenu est purifié par dialyse contre un mélange eau/éthanol (50/50 v/v) pendant 3 jours puis contre de l'eau déionisée pendant 2 jours, et lyophilisé.

2. A PARTIR DE DEXBR

Pour exemple dans le cas de DexBr_{4,3}, les conditions expérimentales sont les suivantes : 45°C, $[\text{MMA}]_0 = 4 \text{ M}$, $[\text{Anisole}]_0 = 0,4 \text{ M}$, $[\text{MMA}]_0/[\text{Br}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0/[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0/[\text{n-Pr-PMI}]_0 = 100/1/1/0,1/2$ (rapports molaires). Le macroamorceur DexBr est tout d'abord dissout dans le DMSO. Puis une quantité prédéterminée de n-Pr-PMI, de Cu^IBr et finalement de Cu^{II}Br₂ est successivement introduite dans le réacteur, alors qu'une solution d'anisole (0,1 M) dans le MMA est préparée séparément. Chaque mélange est dégazé par trois cycles de congélation-décongélation sous vide après 10 min d'agitation, puis placés dans un bain d'huile chauffé à 45°C. Une quantité appropriée du mélange MMA/Anisole est alors transférée par canule dans le réacteur. A ce moment, la polymérisation commence ($t = 0$). Les résidus catalytiques sont éliminés comme précédemment décrit. Chaque échantillon a été purifié par deux précipitations par l'éther de pétrole et séché toute une nuit à 50°C sous vide.

E. ETUDE DES GREFFONS PMMA : ETAPE DE DEGREFFAGE

Le clivage totale des chaînes PMMA d'un Dex^AAc-g-PMMA issu d'un macroamorceur DexAcBr ou d'un Dex^B-g-PMMA issu d'un DexBr est réalisé en introduisant 500 mg de glycopolymère dans 60 mL d'un mélange THF/(KOH-MeOH 1M) (2/1 v/v). Cette solution est ensuite agitée pendant 72h à température ambiante. Après neutralisation avec une solution aqueuse de HCl, le THF et le méthanol sont totalement évaporés. Les chaînes PMMA sont solubilisées dans du toluène et la solution est filtrée dans le but d'éliminer KCl. Le PMMA est récupéré par précipitation par l'éther de pétrole, filtration puis séchage une nuit à 50°C sous vide. Le polymère est analysé par RMN ¹H (DMSO-*d*₆) afin de vérifier l'absence de chaîne dextrane.

F. ETUDE DE LA STABILITE DU DEXTRANE**1. TESTS A BLANC**

Dexstab 1 : 250 mg de dextrane T₄₀ ayant subi une dialyse (3 jours eau/éthanol (1/1 v/v) + 2 jours eau déionisée) et une lyophilisation.

Dexstab 2 : 250 mg de dextrane T₄₀ sont solubilisés dans 4 mL de DMSO, puis 28 mg de DMAP solubilisés dans 1,2 mL de pyridine sont ajoutés. La solution est placée à 50°C pendant 24h. Le Dexstab 2 est récupéré par dialyse (cf. Dexstab 1) et lyophilisation.

Dexstab 3 : 250 mg de dextrane T₄₀ sont dispersés dans 4 mL de THF, puis 2 mL de NEt₃ sont ajoutés. La solution est placée à température ambiante pendant 20h. Le Dexstab 3 est récupéré par dialyse (cf. Dexstab 1) et lyophilisation.

Dexstab 4 : 250 mg de dextrane T₄₀ sont solubilisés dans 4 mL de DMSO, puis 28 mg de DMAP solubilisés dans 1,2 mL de pyridine sont ajoutés. La solution est placée à température ambiante pendant 24h. Le Dexstab 4 est récupéré par dialyse (cf. Dexstab 1) et lyophilisation.

2. STABILITE DU DEXTRANE AUX CONDITIONS DE DEPROTECTION

200 mg de dextrane T_{40} sont solubilisés dans 4 mL de DMSO/MeOH (1/1 v/v). 100 μ L d'une solution de KOH/MeOH (1M) sont introduits. La solution est laissée à température ambiante sous agitation pendant 6H. Le dextrane est récupéré par dialyse et lyophilisation.

3. STABILITE APRES MODIFICATION CHIMIQUE DU DEXTRANE : DEPROTECTION DES MACROAMORCEURS

Les dérivés polysaccharides (DexAc, DexAcBr et DexBr, 500mg) sont dissous dans 10 mL d'un mélange DMSO/MeOH (1/1 v/v). Une solution basique de KOH (1M dans MeOH) est ensuite ajoutée afin d'obtenir un rapport molaire $n_{\text{KOH}}/n_{\text{ester}}$ égal à 0,06 mole de KOH par mole de fonction ester sur le dextrane. Après deux heures d'agitation à température ambiante, le produit obtenu est purifié par dialyse contre un mélange eau/éthanol (50/50 v/v) pendant 3 jours puis contre de l'eau déionisée pendant 2 jours, et lyophilisé.

4. ATRP A PARTIR DES MACROAMORCEURS

Les calculs pour ces essais sont basés sur un taux théorique en groupements amorceurs de 10% par rapport aux fonctions alcool initiales du dextrane. les conditions expérimentales sont les suivantes : 60°C, $[\text{MMA}]_0 = 4 \text{ M}$, $[\text{Anisole}]_0 = 0,4 \text{ M}$, $[\text{MMA}]_0/[\text{Br}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0/[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 = 100/1/1/0,1/2$ (rapports molaires)

Ainsi, 500 mg de dextrane ($n_{\text{OH}} = 9,25 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$; $n_{(\text{théo})\text{Br}} = 9,25 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) sont tout d'abord dissout dans 12 mL de DMSO. Puis 2,74.10⁻¹ g de *n*-Pr-PMI, 1,32.10⁻¹ g de Cu^IBr et finalement 2,06.10⁻² g de Cu^{II}Br₂ sont successivement introduits dans le réacteur, alors qu'une solution d'anisole dans le MMA (respectivement 1mL et 10 mL) est préparée séparément. Chaque mélange est dégazé par trois cycles de congélation-décongélation sous vide après 10 min d'agitation, puis placés dans un bain d'huile chauffé à 60°C. la totalité de la solution MMA/anisole est alors transférée par canule dans le réacteur. Ce moment correspond au $t = 0$. Des prélèvements sont effectués après 1, 3 et 5h de chauffage. Les échantillons ont été purifiés par deux précipitations dans l'acétone, puis par dialyse (protocole identique que précédemment) et lyophilisation.

G. STABILITE DU PMMA

1. ÉTAPE DE DEPROTECTION DES FONCTIONS ACETATES

200mg de PMMA ($\overline{M}_n = 17\,100 \text{ g/mol}$; $I_p = 1,02$) sont solubilisé dans 4 mL de DMSO/MeOH (2,5/1,5 v/v afin d'assurer une bonne solubilité des chaînes). Puis, 100 μ L d'une solution de KOH/MeOH (1M) sont introduits. La solution est laissée à température ambiante sous agitation pendant 2H. Le dextrane est récupéré par dialyse et lyophilisation.

2. ÉTAPE DE DEGREFFAGE

250mg de PMMA ($\overline{M}_n = 17\,100 \text{ g/mol}$; $I_p = 1,02$) sont solubilisé dans 20 mL de THF, puis 10 mL de KOH/MeOH (M) sont ajoutés. La solution est alors laissée à température ambiante pendant 3 jours. Le PMMA a été récupéré par précipitation par l'éther de pétrole puis séché à 50°C sous vide pendant une nuit.

II. CARACTERISATION

A. SPECTROSCOPIES PAR RESONANCE NUCLEAIRE MAGNETIQUE

1. CONDITIONS

Les spectres RMN ont été réalisés à 25°C à l'aide d'un spectromètre Brüker Avance 300. Les champs utilisés sont 300,13 MHz pour les expériences RMN ^1H et 75,47 MHz pour les RMN ^{13}C . Les concentrations en produits sont respectivement de 20 g/L pour la RMN ^1H et la RMN 2D et de 100 g/L pour la RMN ^{13}C . Un programme est utilisé afin de déterminer la concentration de la solution de polymère dans le tube RMN et ainsi adapté au mieux le nombre de scans à réaliser. Ainsi, celui-ci peut varier d'une expérience à l'autre.

2. RMN 1D

^1H :

[Polymère] = 10 g/L

Nombre de scans : 64-128

Points d'acquisition : 32 Ko.

Fréquence utilisée : 300,13 MHz.

Fenêtre d'apodisation : exponentielle décroissance. LB=0,3 Hz.

^{13}C -Jmode :

[Polymère] = 100 g/L

Découplage des protons

Nombre de scans : ≈ 7000

Points d'acquisition : 32 Ko.

Fréquence utilisée : 75,47 MHz.

Fenêtre d'apodisation : exponentielle décroissance. LB=3,5 Hz

t relaxation : 2s

^{13}C quantitative :

[Polymère] = 100 g/L

Découplage des protons

Nombre de scans : 26000

Points d'acquisition : 32 Ko.

Fréquence utilisée : 75,47 MHz.

Fenêtre d'apodisation : exponentielle décroissance. LB=5 Hz

t relaxation : 10s

3. RMN 2D

H-COSY 45° (Proton Correlation spectroscopy)

Cette méthode permet de mettre en évidence les corrélations entre des protons voisins. Les spectres (64 scans) ont été réalisés avec 2048 points dans le domaine d'acquisition dont 1024 en t_1 . Avant le traitement par Transformée de Fourier, un « zero fitting » sur t_1 est effectué jusqu'à 512 et les données ont ensuite été traitées avec une fonction sine sur les deux dimensions.

HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence)

Cette méthode permet de mettre en évidence les corrélations entre hydrogènes et carbones. Les spectres ont été enregistrés sur 24 scans avec 2048 points dont 256 en t_1 . Un « zero-filling » sur t_1 a été effectué jusqu'à 512 et les données ont été corrigées avec des fonctions cosinus dans les deux dimensions.

B. IRTF ATR**1. MODULE ATR**

Cette technique permet l'analyse d'une fine couche d'échantillon sous la forme d'une poudre. L'ATR est une technique non-destructive d'analyse de surface de matériaux ayant une forte absorbance. Le principe du dispositif ATR (Schéma 1) est de faire subir au faisceau optique plusieurs réflexions à l'interface entre un cristal (composé de germanium ayant un indice de réfraction très élevé) et l'échantillon (indice plus faible). A chaque réflexion le faisceau pénètre de quelques microns dans l'échantillon. La différence d'indice de réfraction des 2 milieux et l'angle d'incidence vont conduire à une suite de réflexions totales (mais atténuées) qui conduira à une accumulation de radiations réfléchies R_T . En réalité, cette radiation réfléchie est la somme de 2 composantes: une réflexion régulière R dite réflexion de Fresnel (produite par la surface du support) et une réflexion de diffusion R_∞ (produite au sein de l'échantillon après absorption partielle et diffusion multiple de l'onde évanescente).

Nous aurons donc:

$$R_T = R + R_\infty \quad (2)$$

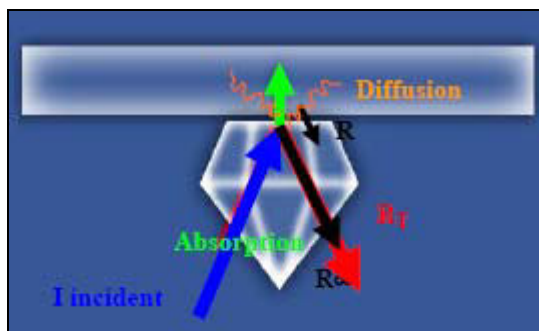


Schéma 1 : Principe de l'IRTF-ATR

Selon la théorie de Kubelka-Munk, la réflexion diffuse est liée à la concentration par la relation:

$$(1 - R_\infty)^2 / 2R_\infty = \epsilon \cdot C / s \quad (3)$$

Où ϵ est le coefficient d'absorption, s est le coefficient de diffusion (ou dispersion) et C est la concentration de l'échantillon ^[4]. La somme des réflexions accroît la sensibilité.

2. MESURES

Le (co)polymère est séché une nuit à 50°C sous vide avant analyse. Dans un premier temps, une mesure référence est effectuée sans échantillon sur le cristal. Puis, une pointe de spatule de l'échantillon est placée sur le cristal de germanium avec précaution et de façon uniforme. Les mesures sont effectuées via le logiciel OPUS et une accumulation de 32 scans pour la référence et l'échantillon est effectuée. La ligne de base est ensuite effectuée sur les spectres, ainsi qu'un double lissage (25 points).

⁴ N. Nakano, A. Yamamoto, Y. Kobayashi, and K. Nagashima. « Development of a monitoring tape for hydrogen chloride gas using Metanil Yellow ». *Analyst*, **1993**, 118, p. 1539-1542.

C. ANALYSES ELEMENTAIRES

Cette analyse est couramment utilisée pour déterminer les taux massiques en carbone, hydrogène, oxygène ou même en brome dans un échantillon donné. Les mesures suivantes ont été effectuées au Service Central d'Analyse de Solaize⁵ :

-Microanalyses des éléments carbone, hydrogène, oxygène par transformation en gaz qualifiables et quantifiables par détection coulométrique, catharométrique ou cellule infra-rouge.

-Analyse du brome par argentopotentiométrie après combustion en fiole de Schrödinger.

La précision d'une analyse élémentaire est variable selon l'atome étudié. Ainsi le taux massique en C et H peut présenter une erreur de 0,3 %, tandis que la précision obtenue lors de la détermination du taux massique en O et Br est de 0,5%.

D. CHROMATOGRAPHIE D'EXCLUSION STERIQUE (SEC-MALLS)

1. RAPPELS THEORIQUES

La chromatographie d'exclusion stérique (size-exclusion chromatography, SEC), aussi appelée dans certains cas chromatographie à perméation de gel (gel permeation chromatography, GPC), est une technique analytique fondée sur la rétention sélective des macromolécules en solution en fonction de leur taille. Cette technique permet d'estimer les masses molaires moyennes et la polydispersité des polymères par comparaison avec des polymères étalons. Le couplage avec la diffusion de la lumière permet d'évaluer précisément les masses molaires du polymère. La théorie fondamentale de diffusion de la lumière par des solutions de polymères découle des travaux de Debye et Zimm. L'équation générale reliant l'intensité de la lumière diffusée à un angle θ par une solution diluée de polymère de masse molaire moyenne en masse $\overline{M}_w$ est la suivante :

$$\frac{KC}{\Delta R_\theta} = \frac{1}{\overline{M}_w} \left(1 + 2A_2C + \frac{16\pi^2}{3\lambda^2} R_g^2 \sin^2 \frac{\theta}{2} \right) \quad (4)$$

$$\text{avec } K = \frac{4\pi^2 n^2}{\lambda N_A} \frac{dn}{dC} \quad (5)$$

où C est la concentration massique du polymère en solution, A_2 le second coefficient de Viriel, λ la longueur d'onde incidente, R_g le rayon de giration moyen de la pelote macromoléculaire, θ l'angle de mesure par rapport au rayon incident, N_A le nombre d'Avogadro, n l'indice de réfraction du solvant et ΔR_θ le rapport de Rayleigh.

$$\text{avec } \Delta R_\theta = \frac{I_\theta}{I_0} \frac{r^2}{V} \quad (6)$$

où I_θ est l'intensité de la lumière diffusée par le volume V mesurée à la distance r de l'échantillon. I_0 est l'intensité de la lumière incidente.

⁵ http://www.sca.cnrs.fr/article.php?id_article=40

2. EQUIPEMENTS ET PREPARATION DES ECHANTILLONS

Selon la nature hydrosoluble ou organosoluble des produits, deux systèmes (en phase aqueuse ou en phase organique) ont été employés.

a) SEC-MALLS Phase organique

Système

- une pompe Merck HPLC pump L-6200A (débit = 0,7 ml/min);
- un dégazeur ;
- une vanne rhéodyne reliée à une boucle d'injection de 100 μ L ;
- un système « by-pass »
- une série de colonnes Polymer Laboratories :
 - THF (analyse des greffons PMMA)
 - Pré-colonne : PLgel 5 μ l Guard, 50 x 7,5 mm, Part. No. 1110-1520 ;
 - Colonnes : PLgel 5 μ m 100Å, 300 x 7,5mm, P/N 1110-6520, S/N 5M-2-200-60 ;
 - PLgel 5 μ m 1000Å, 300 x 7,5mm, P/N 1110-6530, S/N 5M-3-097-32.
 - DMSO (analyse de glycopolymères ou dextrans modifiés)
 - Pré-colonne : PLgel 5 μ l Guard, 50 x 7,5 mm, Part. No. 1110-1520 ;
 - Colonnes : 2 x PLgel mixed D 5 μ m, 300 x 7,5 mm,

A la sortie des colonnes, se trouve un photodiffusiomètre de modèle MiniDawn (Wyatt Technology Corporation). La longueur d'onde du laser est fixée à 690 nm par le constructeur et trois photodiodes mesurent l'intensité diffusée à 47,6°, 90,0° et 132,4°. Une double détection est effectuée à l'aide d'un réfractomètre différentiel de type Waters 410 installé en série. Les mesures sont pilotées avec le logiciel Astra.

Les valeurs des rapports (dn/dc) ont été calculées directement par le logiciel après injection de quantités connues et intégration du pic obtenu par le signal réfractométrique. Hélas, pour des solutions de glycopolymères, les valeurs de dn/dc obtenues variaient fortement pour une même solution.

Mode opératoire

Deux types d'éluant ont été utilisés en fonction de la solubilité des polymères étudiés. Ainsi, le THF (Merck, AnalaR) est régulièrement récupéré et distillé. Après ajout de stabilisant (2,6-Di-tert-butyl-4-méthylphénol, 250 ppm), l'éluant est filtré sur Anodisc 47 (0,2 μ m, Whatmann). 0,1 moles de NaNO₃ par litre de DMSO (CHROMASOLV[®] for high-performance liquid chromatography, Sigma-Aldrich) a été employé dans le cas des polysaccharides modifiés ou glycopolymères.

Les solutions à analyser (10 g/L) sont préparées la veille, puis filtrées sur filtres seringues PTFE 13 mm de 0,22 μ m. Les solutions sont injectées deux fois (trois en cas d'incohérence) et les courbes sont traitées selon la méthode du Zimm.

Les dn/dc utilisés sont :

- cas du DMSO : dextrane (0,07),
- cas du THF : PMMA (0,087).

b) SEC-MALLS Phase aqueuse

Système

- une pompe Waters 590 (débit = 0,7mL/min) ;
- un dégazeur (Degazys DG 1310, Uniflow);
- une boucle d'injection de 200 μ L ;
- un système « by-pass »

-une série de colonnes Shodex :

Pré-colonne: Guard aquagel OH 8 μ l Guard, 50 x 7,5 mm, Part. No. 1149-1840 ;

Colonnes : PL aquagel-OH 40, P/N 1149-6840, S/N 1003182-23 ;

PL aquagel-OH 50, P/N 1149-6850, S/N 8M-AOH50-469C-77.

A la sortie des colonnes, un photodiffusiomètre de modèle MiniDawn (Wyatt Technology Corporation) est en place. La longueur d'onde du laser est fixée à 690 nm par le constructeur, et trois photodiodes mesurent l'intensité diffusée à 47,6°, 90,0° et 132,4°. Une double détection est effectuée à l'aide d'un réfractomètre différentiel de type Merck RI 71 installé en série. Les mesures sont pilotées avec le logiciel Astra en place. Dans cet éluant le dextrane présente un dn/dc de 0,145.

Mode opératoire

L'éluant (eau/NaNO₃ (0,1M) est préparé avec de l'eau milliQ (système de filtration Millipore), puis filtré sur membrane Millipore de 0,1 μ m. Les solutions de polymères (10 g/L) sont préparées la veille dans l'éluant, puis filtrées sur des filtres Millex HA de 0,22 μ m. Les solutions sont injectées deux fois (trois en cas d'incohérence) et les courbes sont traitées selon la méthode du Zimm.

E. MESURE DES TENSIONS INTERFACIALES

La technique utilisée est celle de l'anneau de Du Noüy. Ce système consiste en un anneau suspendu au bras d'une balance tarée. Il s'agit de positionner l'anneau à l'interface de la solution de polymère et de l'eau milliQ, puis de la remonter jusqu'à la position limite où l'anneau est uniquement retenu par les molécules présentes à la surface de la solution. La tension de surface de la solution se manifeste alors par la formation d'un ménisque de solution suspendu à l'anneau. La force de rétention F de ce ménisque est mesurée et est liée à la tension interfaciale (σ) par la relation donnée dans l'équation suivante :

$$F = p \cdot \sigma \cdot \cos \theta \quad (7)$$

Où p est le périmètre immergé,

σ la tension interfaciale

et θ est l'angle de contact.

Les piluliers utilisés sont préalablement nettoyés avec de l'acide sulfurique (afin d'éliminer toute trace organique) puis abondamment rincés à l'eau et séchés. Une solution mère du polymère à étudier est préparée 48h avant la mesure (solubilisation pendant 24h à température ambiante). Les solutions de polymères à différentes concentrations (10⁻⁶ à 1g/L) sont préparées puis placées la veille directement dans les godets de mesure, une quantité identique d'eau milliQ est alors ajoutée au dessus. Les solutions biphasées ainsi obtenues sont laissées au repos pendant 24h à température ambiante et à l'abri de la lumière.

Les mesures de tension superficielle sont effectuées à l'aide d'un tensiomètre K-10 ST (Kruss). Le pilulier contenant la solution est maintenu à 25°C dans un bain thermostaté.

LISTE DES FIGURES

Liste des Figures

Partie I – Etude Bibliographique

Techniques de polymérisation radicalaire contrôlée utilisées pour obtenir des architectures complexes à base de polysaccharides.

Figure I-1 :	Structure de la cellulose	-7-
Figure I-2 :	Structures de la chitine et du chitosane	-7-
Figure I-3 :	Structures de l'amylose et de l'amylopectine	-8-
Figure I-4 :	Structure du pullulane	-9-
Figure I-5 :	Structure du dextrane issu de la souche <i>Lm</i> NRRL-B 512F	-9-
Figure I-6 :	Effet schématisé de la terminaison, de l'amorçage lent et du transfert au monomère sur a) la cinétique d'une polymérisation contrôlée et b) sur l'évolution des $\overline{M}_n$	-13-
Figure I-7 :	Exemples de nitroxydes, d'iniferters et divers radicaux libres utilisés comme SFR	-16-
Figure I-8 :	Complexes à base de cobalt employés en SFRP	-17-
Figure I-9 :	Evolution des concentrations des radicaux libres ($R^\bullet$), persistants ($Cu^{II}Br_2$) et de l'espèce dormante ($R-Br$) dans le cas de l'effet du radical persistant	-22-
Figure I-10 :	Exemples de monomères vinyliques utilisés en ATRP	-23-
Figure I-11 :	Constantes cinétiques d'activation k_{act} (en $M^{-1}s^{-1}$) pour une variété de ligands. Cas des polymérisations amorcées par l' $EtBr$ en présence de $Cu^I Br$ dans l'acétonitrile à 35°C. Cyclam-B : 4,11-diméthyl-1,4,8,11-tétraazabicyclo[6.6.2]hétéradécane ; Me_6TREN : tris(2-(diméthylamino)éthyl)amine ; TPMA : tris-[(2-pyridyl)méthyl]amine ; PMDETA : N,N,N',N',N'' -pentaméthyl-diéthylène-triamine ; MA_6TREN = tris(2-(di(2-méthoxycarbonyl)-éthyl)amino)éthyl)amine ; dNbpy : 4,4'-di(5-nonyl)-2,2'-bipyridine ; HMTETA : 1,1,4,7,10,10-hexaméthyl-triéthylène-tétramine ; bpy : 2,2'-bipyridine ; n -Pr-PMI : N -(n -propyl)pyridylméthanimine	-25-
Figure I-12 :	Exemples de dérivés halogénés utilisés comme amorceurs d'ATRP	-26-
Figure I-13 :	Exemples d' α -bromoesters utilisés en ATRP	-27-
Figure I-14 :	Exemples de chlorure sulfoniques utilisés en ATRP	-28-
Figure I-15 :	Influence de certains effets sur les valeurs de k_{act} (en $M^{-1}s^{-1}$) de différents amorceurs. Cas d'ATRP menées avec $CuBr/PMDETA$ dans l'acétonitrile à 35°C	-29-

Figure I-16 :	Ligands utilisés pour complexer des catalyseurs cuivrés dont la solubilité dépend a) de la température ou b) peut être altérée par irradiation.....	-33-
Figure I-17 :	Structure générale de différents composés utilisés comme agent de transfert RAFT	-43-
Figure I-18 :	Classement des groupes R selon leur efficacité comme groupe partant en RAFT	-43-
Figure I-19 :	Ordre d'efficacité du groupe Z, cas de la polymérisation du styrène	-43-
Figure I-20 :	Structure de la MCPDB	-56-
Figure I-21 :	Comparaison de la NMP, ATRP et RAFT dans les domaines de la synthèse de polymères de faibles masses molaires (FM) ou de hautes masses molaires (HM), la fonctionnalité des polymères (Fonc.), la synthèse de copolymères à blocs (Blocs), la synthèse de matériaux hybrides (Hybrides), la variété des monomères polymérisables (Variété), le respect de l'environnement (Env.) et la polymérisation en milieu aqueux (Eau).....	-45-
Figure I-22 :	Comportement des greffons PNIPAAm-b-P4VP à double sensibilités selon les différentes régions de pH et de température	-56-
Figure I-23 :	Structures des glycopolymères greffés a) cellulose diacétylée-g-PS et b) cellulose diacétylée-g-PMMA obtenus par ATRP.....	-58-
Figure I-24 :	Amorceurs ou agents de transfert à base de β -cyclodextrine utilisés pour la synthèse de copolymères en étoiles à cœur de polysaccharide par les méthodologies ATRP, RAFT et NMP	-69-

Partie II – Synthèse de glycopolymères dextrane-g-poly(méthacrylate de méthyle)

Chapitre I : Modifications chimiques du dextrane : synthèse des macroamorceurs

Figure II-1 :	Structures de quelques liquides ioniques	-86-
Figure II-2 :	Structures du a) dextrane métronidazole monosuccinate et du b) dextrane estérifié par l'acide biliaire	-91-
Figure II-3 :	Unité répétitive glucopyranose du dextrane	-95-
Figure II-4 :	Spectre RMN ^1H du dextrane T ₄₀ (DMSO- <i>d</i> ₆)	-94-
Figure II-5 :	Spectre RMN $^1\text{H}/^1\text{H}$ -COSY 45° du dextrane T ₄₀ (DMSO- <i>d</i> ₆)	-94-
Figure II-6 :	RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC du dextrane natif T ₄₀ (DMSO- <i>d</i> ₆)	-96-
Figure II-7 :	Spectres RMN ^1H du dextrane T ₄₀ (en bas) et du DexAc ₆₀ (en haut) dans le DMSO- <i>d</i> ₆	-96-
Figure II-8 :	Spectres IRTF-ATR du dextrane T ₄₀ et de différents DexAc.....	-98-
Figure II-9 :	RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC d'un DexAc ₅₅ dans le DMSO- <i>d</i> ₆	-99-

Figure II-10 : Spectre RMN ^{13}C (J-mode) du DexAc ₅₅ dans le DMSO- <i>d</i> ₆ . R représente une fonction acétate ou un hydrogène. C ^x représente le carbone x d'un cycle glucopyranose non modifié. C ^{x'} est le carbone d'un cycle mono-, di- ou trisubstitué en position indiquée entre parenthèses.....	-100-
Figure II-11 : Spectres RMN ^1H d'un DexAc dans le DMSO- <i>d</i> ₆ (en haut) et dans le CDCl ₃ (en bas)	-101-
Figure II-12 : Influence de la quantité initiale d'anhydride acétique employée sur le taux d'acétylation obtenu. Réactions effectuées pendant 20h à 50°C avec le rapport molaire suivant OH/DMAP/pyridine = 1/0,05/3	-103-
Figure II-13 : Formule du groupement amorceur 2-bromoisobutanoate choisi pour la polymérisation du MMA par ATRP	-104-
Figure II-14 : Spectres RMN ^1H d'un DexAc ₇₁ et du macroamorceur associé DexAc ₇₁ Br ₆ dans le DMSO- <i>d</i> ₆	-106-
Figure II-15 : RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC du DexAc ₇₁ Br ₆ dans le DMSO- <i>d</i> ₆	-106-
Figure II-16 : Spectres RMN ^1H d'un DexAcBr dans le DMSO- <i>d</i> ₆ (haut) et dans le CDCl ₃ (bas).....	-109-
Figure II-17 : Spectre RMN ^1H dans CDCl ₃ de DexAc ₆₁ Br _{5,7} après réaction avec le trichloroacétylisocyanate	-110-
Figure II-18 : Spectre RMN ^{13}C quantitative du DexAc ₇₀ Br _{12,7} dans le CDCl ₃	-112-
Figure II-19 : Influence du rapport molaire Br <i>i</i> BBR/OR (avec OR une fonction OH ou un groupement acétate) sur le taux en groupement amorceur (τ_{Br}). Expériences réalisées sur DexAc ₇₀ , à 25°C pendant 20h dans le THF, 3 eq. de NEt ₃ par mole de fonctions OH résiduelles sur le DexAc ₇₀	-114-
Figure II-20 : Comparaison de la modification des fonctions hydroxyle résiduelles sur différents dérivés polysaccharides. Expériences réalisées à température ambiante dans le THF. (a) sur un DexAc ₇₀ pendant 20h avec 3eq. NEt ₃ /OH résiduels ; (b) pendant une nuit avec 2eq. pyridine/Br <i>i</i> BBR ; (c) pendant 2 jours avec 2eq. pyridine/Br <i>i</i> BBR	-115-
Figure II-21 : Influence du rapport molaire NEt ₃ /OH sur le taux de substitution en groupements amorceurs. Expériences réalisées sur un DexAc ₇₀ à température ambiante pendant 20h dans le THF	-116-
Figure II-22 : Structure chimique de l'anhydride 2-bromoisobutanoïque	-119-
Figure II-23: Spectres RMN ^1H du dextrane T ₄₀ (en bas) et du DexBr _{9,9} (en haut) dans le DMSO- <i>d</i> ₆	-121-
Figure II-24 : Spectre RMN ^1H du DexBr _{4,5} dans le DMSO- <i>d</i> ₆	-121-
Figure II-25 : Spectres IRTF-ATR du dextrane T ₄₀ et de différents DexBr	-123-

- Figure II-26 : Influence de la quantité d'anhydride 2-bromoisobutanoïque employée sur le taux en groupements amorceurs. Synthèses réalisées à température ambiante pendant 20h avec OH/DMAP/pyridine de 1/0,05/3-123-
- Figure II-27 : Représentation des liaisons hydrogène entre a) OH² et l'oxygène reliant deux unités glucopyranose et b) entre la fonction carbonyle d'un acétate fixé sur le C² et l'OH⁴ d'un cycle voisin-125-
- Figure II-28 : Spectres RMN ¹H dans le DMSO-*d*₆ du dextrane T₄₀ et de différents dextrans partiellement acétylés-126-
- Figure II-29 : Spectres RMN ¹H dans le DMSO-*d*₆ du dextrane T₄₀ et de différents dextrans porteurs de groupements amorceurs-126-
- Figure II-30 : Chromatogrammes SEC (détection réfractométrique) du Dexstab 2 et des échantillons obtenus après déprotection de dextrans acétylés (HDexAc_τ). Le rapport anhydride/OH utilisé dans la réaction d'acétylation est donné entre parenthèses-132-
- Figure II-31 : Chromatogrammes SEC (détection réfractométrique) du Dexstab 3 et des échantillons obtenus après déprotection des DexAc₇₀Br_{12,7}, DexAc₇₀Br_{15,2} (HDexAc₇₀Br_{τBr}) et du précurseur correspondant DexAc₇₀ (HDexAc₇₀). Les quantités employées anhydride/OH et Br_iBBr/OR sont indiquées entre parenthèses-133-
- Figure II-32 : Chromatogrammes SEC (détection réfractométrique) du Dexstab 4 et des échantillons HDexBr. La quantité d'anhydride 2-bromoisobutanoïque introduite lors de la réaction est indiquée entre parenthèses-134-

Chapitre II : Homopolymérisation du MMA par ATRP dans le DMSO

- Figure II-33 : a) Evolution cinétique et b) évolution des $\overline{M}_n$ et de l'indice de polymolécularité en fonction de la conversion. Cas de l'ATRP du MMA catalysée par le complexe Cu^IBr/*n*-Pr-PMI dans le DMSO à 60°C. [MMA]₀/[EiBr]₀/[Cu^IBr]₀/[*n*-Pr-PMI]₀ = 100/1/1/2 ; [MMA]₀ = 4 mol/L-139-
- Figure II-34 : Evolution du ln([M]₀/[M]_t) en fonction de $t^{2/3}$ pour l'ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C. [MMA]₀/[EiBr]₀/[Cu^IBr]₀/[*n*-Pr-PMI]₀ = 100/1/1/2 ; [MMA]₀ = 4 mol/L-140-
- Figure II-35 : ARTP du MMA dans le DMSO amorcée par EiBr avec Cu^IBr/*n*-Pr-PMI comme système catalytique. [MMA]₀ = 4 mol/L ; [MMA]₀/[EiBr]₀/[Cu^IBr]₀/[*n*-Pr-PMI]₀ = 100/1/1/2 (■ : 60°C, [Cu^{II}Br₂]₀ = 0. ▲ : 60°C, [Cu^{II}Br₂]₀/[Cu^IBr]₀ = 0,1. ◆ : 30°C, [Cu^{II}Br₂]₀ = 0) et ● : [MMA]₀/[EiBr]₀/[Cu^IBr]₀/[*n*-Pr-PMI]₀ = 127/1/1/2,1 avec [MMA]₀ = 4,7 mol/L-141-

- Figure II-36 : Evolution des chromatogrammes SEC (THF) des homopolymères PMMA obtenus lors des ATRP dans le DMSO à 60°C avec $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0 = 0,1$ et à 30°C avec $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0 = 0$. $[\text{MMA}]_0 = 4 \text{ mol/L}$; $[\text{MMA}]_0/[\text{EiBr}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 = 100/1/1/2$. Prélèvements effectués après 120 ($\diamond$), 175 ($\square$), 240 ($\triangle$) et 300 ($\circ$) min de polymérisation-142-
- Figure II-37 : Evolutions des $\overline{\text{M}}_n$ (symboles pleins) et des indices de polymolécularité (symboles vides) en fonction de la conversion en monomère lors de l'ATRP du MMA dans le DMSO. $[\text{MMA}]_0 = 4 \text{ mol/L}$; $[\text{MMA}]_0/[\text{EiBr}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 = 100/1/1/2$ ($\blacktriangle$: 60°C, $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0 = 0,1$; $\blacklozenge$: 30°C, $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0 = 0$.) et $\bullet$: $[\text{MMA}]_0/[\text{EiBr}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 = 127/1/1/2,1$ avec $[\text{MMA}]_0 = 4,7 \text{ mol/L}$ -143-
- Figure II-38 : Evolution du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction du temps de réaction (symboles pleins : t , symboles vides : $t^{2/3}$) pour la polymérisation du MMA dans le DMSO à 60°C. $[\text{MMA}]_0 = 4 \text{ mol/L}$; $[\text{MMA}]_0/[\text{EiBr}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 = 100/1/1/2$. $\blacksquare$: $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0 = 0$; $\blacktriangle$: $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0 = 0,1$ -144-
- Figure II-39 : Ligands utilisés lors de l'ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C-144-
- Figure II-40 : Evolution de la conversion en fonction du temps pour les ARTP du MMA menées dans le DMSO à 60°C, amorcées par l'EiBr avec $n\text{-Pr-PMI}$ ($\blacklozenge$), bpy ($\blacksquare$), HMTETA ($\blacktriangle$), MA_6TREN ($\bullet$) et PMDETA ($\blacklozenge$) comme ligands. $[\text{MMA}]_0 = 4 \text{ mol/L}$; $[\text{MMA}]_0/[\text{EiBr}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0/[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0/[\text{L}]_0 = 100/1/1/0,1/\text{X}$. Avec $\text{X}=2$ pour $n\text{-Pr-PMI}$ et bpy, et $\text{X}=1$ pour HMTETA, MA_6TREN et PMDETA-147-
- Figure II-41 : Evolution du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction du temps lors des ARTP du MMA menées dans le DMSO à 60°C, amorcées par l'EiBr avec $n\text{-Pr-PMI}$ ($\blacklozenge$), bpy ($\blacksquare$), HMTETA ($\blacktriangle$), MA_6TREN ($\bullet$) et PMDETA ($\blacklozenge$) comme ligands. $[\text{MMA}]_0 = 4 \text{ mol/L}$; $[\text{MMA}]_0/[\text{EiBr}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0/[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0/[\text{L}]_0 = 100/1/1/0,1/\text{X}$. Avec $\text{X}=2$ pour $n\text{-Pr-PMI}$ et bpy, et $\text{X}=1$ pour HMTETA, MA_6TREN et PMDETA-147-
- Figure II-42 : Evolution des masses molaires (symboles pleins) et des indices de polymolécularité (symboles vides) en fonction de la conversion. ARTP du MMA menées dans le DMSO à 60°C, amorcées par l'EiBr avec $n\text{-Pr-PMI}$ ($\blacklozenge$), bpy ($\blacksquare$), HMTETA ($\blacktriangle$), MA_6TREN ($\bullet$) et PMDETA ($\blacklozenge$) comme ligands. L'évolution théorique des masses molaires est représentée par la ligne continue (—)-149-
- Figure II-43 : Cinétique des ARTP du MMA dans le DMSO à 60°C amorcée par l'EiBr avec la $n\text{-Pr-PMI}$ ($\blacklozenge$) et la bipyridine ($\blacksquare$) comme ligands. $[\text{MMA}]_0 = 4 \text{ mol/L}$; $[\text{MMA}]_0/[\text{EiBr}]_0/[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}]_0/[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2]_0/[\text{L}]_0 = 100/1/1/0,1/2$ -151-

Chapitre III : Synthèse de glycopolymères Dextrane-g-PMMA

Figure II-44: Cinétiques des ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C à partir de DexAc65Br4,6 (◆, entrée 1), DexAc62Br12,8 (●, entrée 2), DexAc71Br6 (■, entrée 3), DexAc70Br4,4 (▲, entrée 4) et DexAc71Br6 (□, entrée 5). Conditions de polymérisation résumées dans le Tableau II-14.....	-157-
Figure II-45 : Spectres RMN ¹ H dans le DMSO- <i>d</i> ₆ du glycopolymère Dex ^A Ac ₇₀ -g ¹² -PMMA _{4,4K} (haut) issu du macroamorceur DexAc ₇₀ Br ₇ (bas).....	-159-
Figure II-46 : Suivi des chromatogrammes SEC-MALLS (DMSO/NaNO ₃ 0,1M) des copolymères obtenus à partir du macroamorceur DexAc ₇₁ Br ₆ (Tableau II-14, entrée 3), en fonction de la conversion.....	-160-
Figure II-47 : Evolution des $\overline{M}_n$ (symboles pleins) et des indices de polymolécularité (symboles vides) des glycopolymères obtenus à partir des macroamorceurs DexAc ₆₅ Br _{4,6} (■) et DexAc ₇₁ Br ₆ (▲).....	-161-
Figure II-48 : Chromatogrammes SEC-MALLS (THF) d'un homopolymère PMMA avant (○) et après (□) mise en conditions basiques.....	-162-
Figure II-49 : Evolutions des chromatogrammes SEC-MALLS (THF) des greffons PMMA issus des glycopolymères Dex ^A Ac ₇₁ -g-PMMA (Tableau II-14, entrée 3) en fonction de la conversion.....	-163-
Figure II-50 : Evolution des $\overline{M}_n$ déterminées par SEC-MALLS (symboles pleins) et de l'indice de polymolécularité (symboles vides) des greffons PMMA obtenus par ATRP à partir du DexAc ₇₁ Br ₆ (◆), du DexAc ₇₀ Br ₇ (■) et du DexAc ₇₀ Br _{10,6} (▲) à 60°C. [MMA] ₀ = 4 mol/L ; [MMA] ₀ /[RBr] ₀ /[Cu ^I Br] ₀ /[Cu ^{II} Br ₂] ₀ /[<i>n</i> -Pr-PMI] ₀ ≈ 100/1/1/0,1/2. La ligne pleine représente l'évolution des $\overline{M}_n$ prévues par la théorie.....	-165-
Figure II-51 : Spectres RMN ¹ H dans le DMSO- <i>d</i> ₆ des glycopolymères Dex ^A Ac ₇₀ -g ¹² -PMMA _{4,4K} (bas) et Dex ^A -g ¹² -PMMA _{4,4K} (haut).....	-167-
Figure II-52 : Spectre RMN ¹ H/ ¹³ C-HSQC du Dex ^A -g ¹⁰ -PMMA _{5,7K} (DMSO- <i>d</i> ₆).....	-168-
Figure II-53 : Chromatogrammes SEC-MALLS (DMSO/NaNO ₃ 0,1M) du Dex ^A Ac ₆₅ -g ⁸ -PMMA _{7,1k} (◇), du Dex ^A -g ⁸ -PMMA _{7,1k} (□) et d'un homopolymère PMMA (○ : $\overline{M}_n$ = 9900 g.mol ⁻¹ ; Ip = 1,04 déterminés par SEC (THF)).....	-169-
Figure II-54 : Illustration de l'encombrement stérique autour des deux fonctions ester présentes dans un glycopolymère Dex ^A Ac-g-PMMA.....	-171-

- Figure II-55 : Formation de réseau tridimensionnel dû à des réactions de terminaison intermoléculaires entre des greffons en croissance-172-
- Figure II-56 : Evolution de a) la cinétique et b) des $\overline{M}_n$ et de l'Ip lors de l'ATRP du MMA à partir du DexBr_{5,6} dans le DMSO à 60°C. [MMA]₀ ≈ 4 mol/L ; [MMA]₀/[RBr]₀/[Cu^IBr]₀/[Cu^{II}Br₂]₀/[*n*-Pr-PMI]₀ = 100/1/2,5/0,25/5-174-
- Figure II-57 : Illustration des différentes situations morphologiques lors de la croissance d'une seconde génération de branches à partir de l'étoile poly(DVB-*co*-*t*BA)-(poly*t*BA)_{*n*}. *t*BA, BA, MA et S sont respectivement l'acrylate de tert-butyle, l'acrylate de butyle, l'acrylate de méthyle et le styrène-175-
- Figure II-58 : ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C à partir de DexBr_{5,6} (◆) et de DexBr_{6,3} (■ et ▲). [MMA]₀ ≈ 4 mol/L ; [MMA]₀/[RBr]₀/[Cu^IBr]₀/[Cu^{II}Br₂]₀/[*n*-Pr-PMI]₀ : ◆ = 97/1/1/0,1/2 ; ■ = 100/1/1/0,4/2,80 ; ▲ = 100/1/1/0,8/3,6.....-177-
- Figure II-59 : ATRP du MMA à partir du DexBr_{5,6} (◆ et ■) et du DexBr_{4,3} (▲) dans le DMSO à 60°C (◆), 45°C (▲) et 30°C (■). [MMA]₀ ≈ 4 mol/L ; [MMA]₀/[RBr]₀/[Cu^IBr]₀/[Cu^{II}Br₂]₀/[*n*-Pr-PMI]₀ ≈ 100/1/1/0,1/2-178-
- Figure II-60 : Evolutions des chromatogrammes SEC-MALLS (THF) des greffons PMMA issus des glycopolymères obtenus par ATRP du MMA dans le DMSO à partir du DexBr_{5,6} à 30°C (bas) et du DexBr_{4,3} à 45°C (haut) en fonction de la conversion.....-179-
- Figure II-61 : Evolution des $\overline{M}_n$ (symboles pleins) et de l'Ip (symboles vides) des greffons de PMMA obtenus lors des ATRP amorcées à partir du DexBr_{4,3} à 45°C (▲) et du DexBr_{5,6} à 30°C (■) dans le DMSO. [MMA]₀ ≈ 4 mol/L ; [MMA]₀/[RBr]₀/[Cu^IBr]₀/[Cu^{II}Br₂]₀/[*n*-Pr-PMI]₀ ≈ 100/1/1/0,1/2-179-
- Figure II-62 : Spectre RMN ¹H dans le DMSO-*d*₆ du glycopolymère Dex^B-g⁴-PMMA_{7,0K}.....-182-
- Figure II-63 : Evolution du ln([M]₀/[M]_{*t*}) en fonction de *t* pour les ATRP du MMA dans le DMSO amorcées à partir de l'EtBr (◆), du DexAc₇₁Br_{6,0} (■), du DexBr_{5,6} (●), et du DexBr_{4,3} (▲). [MMA]₀ ≈ 4 mol/L ; [MMA]₀/[RBr]₀/[Cu^IBr]₀/[Cu^{II}Br₂]₀/[*n*-Pr-PMI]₀ ≈ 100/1/1/0,1/2 sauf DexBr_{5,6} à 60°C = 100/1/2,5/0,25/5. Expériences menées à 60°C (sauf DexBr_{4,3} menée à 45°C)-184-
- Figure II-64 : Evolutions des $\overline{M}_n$ estimées par SEC-MALLS en fonction des $\overline{M}_n$ (théo) des greffons PMMA issus des ATRP du MMA dans le DMSO amorcées à partir de l'EtBr (◆) à 60°C, de DexAc₇₁Br_{6,0} (■) à 60°C, et DexBr_{4,3} à 45°C (▲). [MMA]₀ ≈ 4 mol/L ; [MMA]₀/[RBr]₀/[Cu^IBr]₀/[Cu^{II}Br₂]₀/[*n*-Pr-PMI]₀ ≈ 100/1/1/0,1/2-186-

Figure II-65 : Chromatogrammes SEC (Eau/NaNO ₃ 0,1M) du dextrane T ₄₀ initial (●) ou après 1h (▲), 3h (◆) et 5h (■) en conditions d'ATRP dans le DMSO à 60°C avec [MMA] ₀ = 4 mol/L et [MMA] ₀ /[RBr] ₀ /[Cu ^I Br] ₀ /[Cu ^{II} Br ₂] ₀ /[n-Pr-PMI] ₀ = 100/1/1/0,1/2	-186-
--	-------

Chapitre IV : Etude préliminaire des propriétés tensioactives

Figure II-66: Courbe théorique de tension de surface en fonction de la concentration en tensioactif-	193-
Figure II-68: Variation de la tension interfaciale (σ) à 25°C d'un système (eau/solution de glycopolymère dans le chloroforme) en fonction de la concentration en glycopolymères obtenus par la voie de synthèse A. La fraction massique en PMMA des glycopolymères est donnée entre parenthèses	-197-
Figure II-69: Variation de la tension interfaciale (σ) à 25°C d'un système (eau/solution de glycopolymère dans le chloroforme) en fonction de la concentration en glycopolymères obtenus par la voie de synthèse B. La fraction massique en PMMA des glycopolymères est donnée entre parenthèses	-197-
Figure II-70 : Comparaison de l'évolution de la tension interfaciale (σ) à 25°C en fonction de la concentration entre deux glycopolymères Dex-g-PMMA dont l'un présente de nombreux greffons courts (Dex ^A _{18K} -g ¹⁸ -PMMA _{3,0K}) et le second peu de longs greffons (Dex ^B _{16K} -g ³ -PMMA _{19,4K})	-199-

LISTE DES SCHEMAS

Liste des Schémas

Partie I – Etude Bibliographique

Techniques de polymérisation radicalaire contrôlée utilisées pour obtenir des architectures complexes à base de polysaccharides.

Schéma I-1 :	Différentes voies pour modifier hydrophobiquement les dérivés de la cellulose (HEC : hydroxyéthylcellulose, HPC : hydroxypropylcellulose, MC : méthylcellulose, CMC : carbométhylcellulose)	-6-
Schéma I-2 :	Transformation du saccharose en dextrane	-10-
Schéma I-3 :	Equilibres de désactivation/activation (haut) et d'échange dégénératif (bas) mis en œuvre pour contrôler une polymérisation radicalaire. k_p , k_t , k_{tr} , k_{act} , $k_{désact}$ et $k_{éch}$ sont respectivement les constantes cinétiques de propagation, de terminaison, de transfert, d'activation, de désactivation et d'échange	-15-
Schéma I-4 :	Réaction d'équilibre d'une NMP. Cas particulier du TEMPO	-18-
Schéma I-5 :	Mécanisme de l'ATRA	-18-
Schéma I-6 :	Mécanisme général de l'ATRP. k_p , k_t , k_{act} et $k_{désact}$ sont respectivement les constantes cinétiques de propagation, de terminaison, d'activation et de désactivation	-19-
Schéma I-7 :	Valeurs des diverses constantes cinétiques observées dans le cas de l'ATRP du styrène à 110°C	-20-
Schéma I-8 :	Principe de l'ATRP inverse	-35-
Schéma I-9 :	Principe de l'ATRP SR&NI	-35-
Schéma I-10 :	Principe de l'AGET, cas d'un macroamorceur halogéné	-36-
Schéma I-11 :	Mécanisme proposé pour la régénération des activateurs par transfert d'électron. Cas de l'ATRP ARGET et ICAR	-37-
Schéma I-12 :	Mécanisme réactionnel de la SET. k_{dis} : constante cinétique de dismutation	-38-
Schéma I-13 :	Mécanisme d'activation réversible par Transfert Dégénératif. k_p , k_t , k_a , k_f , $k_{éch}$ sont respectivement les constantes cinétiques de propagation, de terminaison, d'addition, de fragmentation et d'échange.....	-39-
Schéma I-14 :	Transfert dégénératif par transfert d'iode	-40-
Schéma I-15:	Mécanisme général de la RTCP.....	-41-

Schéma I-16 :	Transfert dégénératif par addition-fragmentation avec des oligométhacrylates insaturés. Cas de la polymérisation du MMA.....	-41-
Schéma I-17 :	Mécanisme d'addition-fragmentation dans le procédé RAFT, cas du MMA.....	-43-
Schéma I-18 :	Présentation des divers glycomonomères déjà polymérisés	-47-
Schéma I-19 :	Synthèse d'un macroamorceur d'ATRP à partir de la β -cyclodextrine.....	-49-
Schéma I-20 :	Synthèse du glycopolymère maltoheptaose acétylé-b-PMMA (2) et structure des autres monomères testés. Styrène (S), méthacrylate diméthylaminoéthyle (DMAEMA), glycomonomère méthacrylique (3), et méthacrylate poly(éthylène glycol) ω -méthoxy (PEGMA).....	-49-
Schéma I-21 :	Synthèse du dextrane-b-polystyrène.....	-50-
Schéma I-22 :	Synthèse d'oligosaccharides ω -fonctionnalisés par une fonction alkoxyamine dérivée du TEMPO	-50-
Schéma I-23 :	Polymérisation du styrène amorcée par les composés (1) obtenus selon le Schéma I-22	-51-
Schéma I-24 :	Synthèse de dextrane ω -fonctionnalisé xanthate. A) propargylamine, NaBH ₃ CN, solution tampon pH=7, 37°C, 7j ; B) agent de transfert de chaîne azido-xanthate (N ₃ CTA), CuSO ₄ , acide ascorbique, PMDETA, DMSO/H ₂ O, 25°C, 48h	-52-
Schéma I-25 :	Représentation schématique des trois méthodes de synthèse de copolymères greffés	-53-
Schéma I-26 :	Synthèse de copolymères greffés à partir de fibres de cellulose. i) THF, NEt ₃ , DMAP, bromure de 2-bromoisobutanoate, 25°C, 1 à 24h ; ii) MA, Cu ^I Br, Me ₆ -TREN, EtBr, EtOAc, 25°C, 18h ; iii) HEMA, H ₂ O, Cu ^I Cl, Cu ^{II} Cl ₂ , bipyridine, 25°C, 2h	-55-
Schéma I-27 :	Synthèse du chitosane-g-poly(méthacrylate ω -méthoxy poly(éthylèneglycol))	-57-
Schéma I-28 :	Schéma de synthèse des glycopolymères obtenus par Huang et coll.	-59-
Schéma I-29 :	Synthèse de copolymère cellulose-g-PDMAEMA par ATRP en milieu homogène ...	-61-
Schéma I-30 :	Introduction de greffons de PMPC sur la cellulose par ATRP en solution homogène	-61-
Schéma I-31 :	Introduction de chaînes PHEMA par ATRP à partir de pullulane porteur de fonctions bromoester.....	-62-
Schéma I-32 :	Synthèse de cellulose-g-polystyrène par NMP	-64-
Schéma I-33 :	Synthèse de polystyrène-b-(polystyrène-g-amylose).....	-64-
Schéma I-34 :	Méthodes convergente (Z-group approach) et divergente (R-group approach) pour obtenir des copolymères greffés par RAFT	-65-

Schéma I-35 :	Synthèse d'un macroagent de transfert à base de cellulose utilisé pour obtenir des glycopolymères greffés par RAFT.....	-66-
Schéma I-36 :	Méthodologie de synthèse des cellulose-g-polystyrène par RAFT amorcée par irradiation d'une source de cobalt	-67-
Schéma I-37 :	Introduction de fonctions trithioester sur l'hydroxypropylcellulose	-67-
Schéma I-38 :	Synthèse d'étoiles β -cyclodextrine-g-PMeDMA.....	-70-
Schéma I-39 :	Stratégie de synthèse des étoiles de type AB ₂₀ à cœur de cyclodextrine avec une branche PS et 20 branches PMMA ou P <i>t</i> Ba. i) polymérisation en masse du styrène avec (1) à 120°C ; ii) désacétylation avec NaOMe dans le THF ; iii) estérification (synthèse du macroamorceur ATRP) ; iv) ATRP avec (4)/CuBr/HMTETA ; v) hydrolyse des greffons PMMA ou P <i>t</i> BuA avec NaOMe dans MeOH	-70-
Schéma I-40 :	Synthèse de glycopolymères en étoile par NMP, avec l'oligosaccharide au cœur ou en périphérie	-73-

Partie II – Synthèse de glycopolymères dextrane-g-poly(méthacrylate de méthyle)

Chapitre I : Modifications chimiques du dextrane : synthèse des macroamorces

Schéma II-1 :	Stratégies de synthèse des copolymères dextrane-g-poly(méthacrylate de méthyle)...	-77-
Schéma II-2 :	Stratégies de synthèse (Voie A et B) utilisées pour synthétiser des macroamorces d'ATRP à base de dextrane.....	-78-
Schéma II-3 :	Acétylation de la cellulose par un mélange d'anhydride acétique/acide acétique dans le dichlorométhane.....	-83-
Schéma II-4 :	Mécanisme des réactions d'estérification par l'anhydride acétique catalysées par la DMAP.....	-83-
Schéma II-5 :	Synthèse de l'amidon 2-aminobenzoate en milieu aqueux	-84-
Schéma II-6 :	Mécanismes généraux d'une oxydation d'un nucléophile via le DMSO (a) et de l'oxydation de Swern (b)	-85-
Schéma II-7 :	Réaction d'estérification par activation <i>in situ</i> de l'acide acétique avec le TsCl.....	-87-
Schéma II-8 :	Structures des dérivés du dextrane obtenus par réaction avec l'acide α -naphtylacétique, l'acide nicotinique et le naproxène	-88-
Schéma II-9 :	Estérification de polysaccharides avec un acide carboxylique activé <i>in situ</i> par le DCC	-89-

Schéma II-10 : Formation d'éther iso-urée au cours de l'estérification du dextrane avec le DCC comme agent d'activation.....	-89-
Schéma II-11 : Réaction de Moffatt sur l'extrémité non-réduite du dextrane.....	-90-
Schéma II-12 : Estérification d'un polysaccharide par un acide carboxylique activé par le CDI.....	-90-
Schéma II-13 : Estérification du dextrane par l'acide cromoglycique utilisant l'activation <i>in situ</i> par le CDI.....	-92-
Schéma II-14 : Introduction de groupements acétate sur le dextrane.....	-93-
Schéma II-15 : Introduction de groupements amorceurs sur le dextrane acétylé.....	-105-
Schéma II-16: Transformation des fonctions hydroxyle en fonctions uréthane.....	-109-
Schéma II-17: Réaction entre l'eau et le trichloroacétylisocyanate	-109-
Schéma II-18 : Réaction de Swern dans le cadre d'une introduction directe des groupements amorceurs sur le dextrane	-118-
Schéma II-19 : Introduction directe de groupements amorceurs 2-bromoisobutanoate sur le dextrane	-120-

Chapitre II : Homopolymérisation du MMA par ATRP dans le DMSO

Schéma II-20 : Comparaison des valeurs relatives des constantes cinétiques d'activation entre un unimère H-MMA-Br (équivalent à l'EiBr), et deux dimères H-MMA-MA-Br et H-MMA-MMA-Br. H = O, CH ₃ = ●, COOCH ₃ = ●. Les valeurs relatives sont données entre parenthèses.....	-150-
---	-------

Chapitre III : Synthèse de glycopolymères Dextrane-g-PMMA

Schéma II-21 : Réaction de terminaison intramoléculaire possible lors de l'emploi d'amorceurs multifonctionnels	-157-
---	-------

LISTE DES TABLEAUX

Liste des Tableaux

Partie I – Etude Bibliographique

Techniques de polymérisation radicalaire contrôlée utilisées pour obtenir des architectures complexes à base de polysaccharides

Tableau I-1 :	Solubilité de quelques polysaccharides courants	-11-
Tableau I-2 :	Rapports molaire généralement utilisés dans les différentes méthodes d'ATRP du monomère M. Cas d'un système à base de cuivre.	-35-

Partie II – Synthèse de glycopolymères dextrane-g-poly(méthacrylate de méthyle)

Chapitre I : Modifications chimiques du dextrane : synthèse des macroamorceurs

Tableau II-1 :	Déplacements chimiques (ppm) du dextrane T ₄₀ dans le DMSO- <i>d</i> ₆	-97-
Tableau II-2 :	Influence du taux d'acétylation d'un dextrane sur sa solubilité. [DexAc] = 1mg/ml à 25°C	-103-
Tableau II-3 :	Comparaison des taux de groupements amorceurs (τ_{Br}) évalués par spectroscopies RMN et par analyse élémentaire	-113-
Tableau II-4 :	Test de solubilité à température ambiante de différents macroamorceurs issus d'un DexAc ₇₀ . [DexAcBr] = 1 mg/ml	-116-
Tableau II-5 :	Recherche des conditions permettant l'introduction directe des groupements amorceurs sur le dextrane T ₄₀ . Réactions effectuées à 25°C	-119-
Tableau II-6 :	Solubilité de macroamorceurs DexBr dans différents solvants. Essais effectués à température ambiante. [DexBr] = 1 mg/ml	-124-
Tableau II-7 :	Paramètres macromoléculaires du dextrane T ₄₀ et des échantillons ayant subi les différentes méthodes « à blanc » (Dexstab X)	-129-
Tableau II-8 :	Stabilité du dextrane sous les conditions de déprotection des groupements acétate et/ou amorceurs. * déterminée en considérant un dextrane totalement acétylé	-130-
Tableau II-9 :	Paramètres macromoléculaires du Dexstab 2 et des échantillons obtenus après déprotection des fonctions acétate (HDexAc _r)	-131-

Tableau II-10 : Paramètres macromoléculaires du Dexstab 3 et des échantillons obtenus après déprotection des fonctions acétate et des groupements amorceurs (HDexAct _{Ac} , HDexAct _{Ac} Br _{Br}). a) SEC réalisées avec la solution DMSO/NaNO ₃ 0,1M comme éluant. b) Br _i BBR/OR est le rapport molaire en Br _i BBR introduit dans le milieu réactionnel par rapport aux fonctions OR (OH ou OAc) du dextrane partiellement acétylé	-133-
Tableau II-11 : Paramètres macromoléculaires du Dexstab 4 et des échantillons HDexBr	-135-

Chapitre II : Homopolymérisation du MMA par ATRP dans le DMSO

Tableau II-12 : Effet du ligand utilisé lors des ATRP du MMA menées dans le DMSO à 60°C. a : déterminées dans l'acétonitrile à 35°C avec EiBr comme amorceur et en présence de Cu ^I Br ; b : valeurs mesurées avec l'EiBr dans l'acétonitrile à 22 ± 2°C ; c : $\overline{M}_n$ théo = $([M]_0/[I]_0) \cdot \text{conv} \cdot M_{\text{unité monomère}}$	-146-
Tableau II-13 : Données, constante d'équilibre générale d'ATRP (K_{ATRP}) et constantes cinétiques de terminaison (k_t) pour l'ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C avec EiBr comme amorceur. $[MMA]_0 \approx 4 \text{ mol/L}$; $[MMA]_0/[RBr]_0/[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 \approx 100/1/1/0,1/2$	-153-

Chapitre III : Synthèse de glycopolymères Dextrane-g-PMMA

Tableau II-14 : ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C à partir de différents macroamorceurs DexAct _{Ac} Br _{Br} . $[MMA] \approx 4 \text{ mol/L}$	-157-
Tableau II-15 : Glycopolymères Dex ^A Ac-g-PMMA synthétisés par ATRP du MMA dans le DMSO à 60°C ($[MMA]_0 \approx 4 \text{ mol/L}$ et $[MMA]_0/[RBr]_0/[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 \approx 100/1/1/0,1/2$).....	-165-
Tableau II-16 : Etude de la stabilité des fonctions ester reliant les greffons PMMA au dextrane lors de l'étape de déprotection.....	-170-
Tableau II-17 : ATRP du MMA à partir du DexBr _{5,6} dans le DMSO à 60°C. $[Cu^I Br]_0/[Cu^{II} Br_2]_0/[n\text{-Pr-PMI}]_0 = 1/0,1/2$	-173-
Tableau II-18 : Glycopolymères Dex ^B -g-PMMA synthétisés par ATRP dans le DMSO à partir de macroamorceurs DexBr	-180-
Tableau II-19 : Résumé des données concernant l'ATRP du MMA dans le DMSO à partir de l'EiBr et des macroamorceurs DexAcBr et DexBr.....	-183-

Tableau II-20 : Quantités de fonctions OH résiduelles et d'eau présentes dans le milieu réactionnel lors des ATRP amorcées par DexBr _{5,6} et DexAc ₇₁ Br ₆	-184-
--	-------

Chapitre IV : Etude préliminaire des propriétés tensioactives

Tableau II-21 : Caractéristiques des glycopolymères obtenus au terme de la synthèse globale et sélectionnés pour des mesures préliminaires en tension interfaciale.....	-195-
---	-------

AUTORISATION DE SOUTENANCE DE THESE
DU DOCTORAT DE L'INSTITUT NATIONAL
POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

ooo

VU LES RAPPORTS ETABLIS PAR :

Monsieur Daniel TATON, Professeur, ENSCPB, Pessac

Monsieur Laurent FONTAINE, Professeur, Université du Maine, Le Mans

Le Président de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, autorise :

Monsieur DUPAYAGE Ludovic

à soutenir devant un jury de l'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE,
une thèse intitulée :

**"Elaboration contrôlée de glycopolymères amphiphiles à partir de polysaccharide :
synthèse de Dextrane-g-PMMA par polymérisation radicalaire par transfert d'atome"**

en vue de l'obtention du titre de :

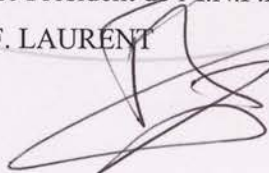
DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

Spécialité : « **Génie des procédés et des produits** »

Fait à Vandoeuvre, le 19 janvier 2009

Le Président de l'I.N.P.L.,

F. LAURENT



NANCY BRABOIS
2, AVENUE DE LA
FORET-DE-HAYE
BOITE POSTALE 3
F - 54501
VANDŒUVRE CEDEX

Elaboration contrôlée de glycopolymères amphiphiles à partir de polysaccharide : synthèse de Dextrane-g-PMMA par polymérisation radicalaire par transfert d'atome

Résumé : De nouveaux glycopolymères amphiphiles en peigne de type dextrane-g-poly(méthacrylate de méthyle) ont été obtenus via une polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'atome (ATRP). Pour contrôler les paramètres macromoléculaires de ces glycopolymères potentiellement biocompatibles et en partie biodégradables, la stratégie de synthèse « grafting from » a été sélectionnée et appliquée selon deux voies de synthèse. La première voie comporte quatre étapes : acétylation partielle des fonctions hydroxyle du dextrane ; introduction des groupements amorceurs d'ATRP ; ATRP contrôlée du méthacrylate de méthyle dans le diméthylsulfoxyde ; hydrolyse des groupements acétate dans des conditions douces. La seconde voie de synthèse permet d'obtenir ces glycopolymères en seulement deux étapes : introduction directe des groupements amorceurs d'ATRP sur le dextrane ; ATRP contrôlée du méthacrylate de méthyle dans le diméthylsulfoxyde.

Des études détaillées de chaque étape ont permis à la fois d'estimer la longueur de la chaîne de dextrane et d'assurer le contrôle de l'architecture des glycopolymères (nombre et longueur des greffons). Des études préliminaires par tensiométrie interfaciale ont permis d'évaluer le caractère tensioactif de ces glycopolymères.

Mots-clés : *dextrane, polysaccharide, poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA), polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP), copolymère en peigne, grafting from, amphiphile, biocompatible, tensioactif.*

Controlled elaboration of amphiphilic glycopolymers from polysaccharides : synthesis of Dextran-g-PMMA by atom transfer radical polymerization

Abstract : Synthesis of the new comb-like amphiphilic glycopolymer dextran-g-poly(methyl methacrylate) was obtained thanks to an Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP). In order to control the macromolecular parameters of these biocompatible and partly biodegradable glycopolymers, the “grafting from” strategy was applied using two different multi-step pathways. The first one is composed of four steps: partial acetylation of dextran hydroxyl groups; introduction of initiator groups convenient for ATRP; ATRP of methyl methacrylate in dimethylsulfoxide; acetyl group deprotection under mild conditions. The second pathway allows us to obtain such glycopolymers in only two steps: direct introduction of the same initiator groups onto the dextran chain and subsequent ATRP of methyl methacrylate in dimethylsulfoxide.

Throughout the synthesis, detailed studies of each step enabled us to estimate the length of the dextran backbone and to assure the control of copolymer architecture in terms of graft number and graft length. Preliminary interfacial tension measurements highlighted the surfactant properties of such glycopolymers.

Keys-word : *dextran, polysaccharide, poly(methylmethacrylate) (PMMA), Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP), comb-like copolymers, grafting from, amphiphilic, biocompatible, surfactant.*