HAL
open science

Synthèse de macromolécules à microstructures contrôlées : régulation des séquences de monomètres dans les copolymérisations radicalaires en chaîne

Nathalie Baradel

▶ **To cite this version:**

Nathalie Baradel. Synthèse de macromolécules à microstructures contrôlées : régulation des séquences de monomètres dans les copolymérisations radicalaires en chaîne. Autre. Université de Strasbourg, 2014. Français. NNT : 2014STRAF028 . tel-01372195

HAL Id: tel-01372195

https://theses.hal.science/tel-01372195v1

Submitted on 27 Sep 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

EDSC
Ecole Doctorale des Sciences Chimiques

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES (ED 222)

Institut Charles Sadron (ICS)

THÈSE présentée par :

Nathalie BARADEL

Soutenue le : **24 septembre 2014**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie

Synthèse de macromolécules à microstructures contrôlées : Régulation des séquences de monomères dans des copolymérisations radicalaires en chaîne

---

THÈSE dirigée par :

Dr. LUTZ Jean-François	Directeur de recherche, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Pr. TATON Daniel	Professeur, Université de Bordeaux
Pr. LASCHEWSKY André	Professeur, Universität Potsdam

EXAMINATEURS :

Pr. DURAND Alain	Professeur, Université de Lorraine
Pr. LALEVEE Jacques	Professeur, Université de Haute-Alsace
Pr. SERRA Christophe	Professeur, Université de Strasbourg

“Life is a succession of lessons which must be lived to be understood. All is riddle, and the key to a riddle is another riddle. There are as many pillows of illusion as flakes in a snow–storm. We wake from one dream into another dream.”

Ralf Waldo Emerson, Illusions, The conduct of Life, 1860.

Remerciements

Tout naturellement, j'aimerai remercier sincèrement Jean-François LUTZ qui m'a accueilli dans son équipe et m'a confié ses travaux de recherche malgré mes connaissances plutôt légères en chimie des polymères lors de mon arrivée. Malgré toutes ses responsabilités, il a été présent tout au long de ces trois années, tout en me laissant, par confiance, une réelle autonomie tant au niveau des idées que de leurs réalisations. Son enthousiasme permanant et son côté artistique m'ont beaucoup appris sur la présentation de résultats et la manière de communiquer. Je tiens donc à lui témoigner ma profonde reconnaissance, mon sincère respect et ma sympathie.

Je voudrais assurément remercier le Pr. Daniel TATON et le Pr. André LASCHEWSKY pour avoir accepté de juger ces travaux en tant que rapporteurs, mais aussi le président du jury Pr. Jacques LALEVEE, le Pr. Alain Durand et le Pr. Christophe SERRA pour avoir pris le temps de venir examiner mon travail. Malgré des disponibilités très restreintes, vous avez trouvé le temps de vous réunir pour apprécier et discuter de mes travaux.

Je tiens également à remercier le Pr. Amitav SANYAL, ainsi que Ozgul GOK, les co-auteurs de la publication portant sur les travaux concernant les polymères dendronisés.

Il en va de même pour Sami HALILA et Sébastien FORT, qui par leur synthèse des hexoses ont permis les fonctionnalisations successives d'un polymère présenté dans une communication d'Angewandte Chemie International Edition.

J'aimerai aussi sincèrement remercier trois personnes qui m'ont accompagné successivement au cours de ces trois années. Mirela ZAMFIR a été présente à mon arrivée au laboratoire, et m'a enseigné les bases des suivis cinétiques lors de polymérisation en chaîne et bien d'autres choses. Puis Nezha BADI m'a également apporté son aide et ses conseils à son tour, en particulier lors de mes premiers pas en écriture et en présentation par poster. J'ai aussi eu la chance de recevoir de nombreux conseils très avisés et tout le soutient et l'amitié dont j'avais besoin de Delphine CHAN-SENG. Merci à vous trois pour votre amitié, votre gentillesse et tous ces moments précieux passés avec vous !

Merci également à Laurence OSWALD, qui organise merveilleusement bien les laboratoires et permet de travailler dans des conditions plus qu'agréables. Mais elle est également présente dès qu'il s'agit de parler de synthèse et veille sur la sécurité de tous. Merci pour tout ce travail.

Mon travail n'aurait pas été le même sans l'aide précieuse de nombreux collaborateurs qui ont analysés mes (très très) nombreux échantillons. Évidemment, je pense en premier aux filles du service SEC : Mélanie LEGROS, Catherine FOUSSAT, Odile GAVAT et Julie QUILLE. Vous allez vous ennuyer sans moi… Vous avez répondu présentes à chaque fois qu'il s'agisse d'une analyse ou d'une explication, alors merci… Mes travaux ont aussi nécessité de la spectrométrie de masse. Mais mes échantillons ont mené

la vie dure à Yves GUILBERT, Hélène NIERENGARTEN et Mélanie LEBRETON. Merci à tous pour les nombreux tests de conditions et votre patience. Un remerciement aussi pour Bruno VINCENT pour les analyses spectroscopiques RMN sur le spectromètre 600MHz et également Alexandre DOCHTER pour l'initiation à la technique QCM-D dans la bonne humeur.

Et finalement, un grand merci à toutes les personnes qui m'ont entouré et soutenue pendant ces trois années parfois difficiles. Votre bonne humeur, votre gentillesse, vos taquineries, tous ses merveilleux moments passés à rire... Je ne cite personne (de peur d'oublier un nom) mais toutes les personnes à qui je pense et à qui je tiens se reconnaitront sans problème…

MERCI…

Table des matières

Remerciements **5**

Table des matières **9**

Abréviations **15**

Introduction Générale - Contexte et Objectifs **17**

Chapitre 1 .....

Contrôle des séquences de monomères en polymérisation radicalaire : de la copolymérisation alternée à la mono-insertion. **23**

I. Introduction 23

II. Les techniques de polymérisation radicalaire contrôlée. 23

A. La polymérisation radicalaire contrôlée. 23

B. Polymérisation radicalaire contrôlée par les nitroxydes: NMP 25

a) Mécanisme de polymérisation 25

b) Evolution du système 26

c) Les paramètres influençant le mécanisme de ces polymérisations 27

C. Polymérisation radicalaire par transfert d'atome : L'ATRP 28

a) Mécanisme de polymérisation 28

b) Choix des différents réactifs du système 29

c) Inconvénients de la technique 30

d) Les variantes récentes de l'ATRP 31

D. Polymérisation radicalaire contrôlée avec transfert réversible par addition-fragmentation d'un agent de transfert : Polymérisation RAFT 32

a) Mécanisme de polymérisation 32

b) L'agent RAFT 34

c) L'aspect cinétique de cette technique 35

III. La copolymérisation : premier degré du contrôle des séquences. 37

A. Composition des polymères. 37

a) Les compositions de copolymères synthétiques 37

b) Les rapports de réactivité de monomères déterminent la composition d'un copolymère 38
B. Les Modèles théoriques de copolymérisation 39
a) Le Schéma Q-e 39
b) Le modèle terminal 40
c) Le modèle pénultième 41
C. Copolymérisation alternée et périodique 43
D. Copolymérisation de l'anhydride maléique (MAh) ou de maléimides N-substitué (RMI) avec d'autres monomères vinyliques. 44
a) Copolymérisation avec les monomères vinyliques donneurs 44
b) Le cas du styrène et son évolution vers la mono-insertion 45
IV. Mono-insertion : vers la maîtrise des séquences de monomères. 46
A. Insertion régulée de monomères vinyliques par l'assistance d'une matrice 46
a) Monomères ordonnés sur une matrice moléculaire 47
c) Amorceur reposant sur une matrice 48
B. Addition par étape de monomères vinyliques 49
a) Contrôle par désactivation momentanée de la fin de chaîne 50
b) Contrôle par le caractère non-homopolymérisable du monomère inséré. 51
d) Contrôle dans des conditions précises pour des monomères vinyliques homopolymérisables. 52
C. Autres approches stratégiques 53
a) Insertion contrôlée d'un monomère polaire durant une polymérisation en chaîne 53
b) Design d'oligomères vinyliques, polymérisables, structurellement ordonnés par polyaddition radicalaire 55
V. Conclusion 56
VI. Références 58
Chapitre 2 .....
Synthèse de polymères possédant des clusters locaux de groupes fonctionnels par insertion contrôlée de macromonomères dendritiques. 67
I. Introduction 67

II. Les polymères dendritiques : de la structure aux applications 69
A. Voies de synthèses actuelles pour les polymères dendritiques 69
B. Polymères dendronisés : de la structure à l'application 71
III. Synthèse de macromonomères dendritiques. 73
A. Synthèse d'un dendron 73
B. Nos macromonomères dendritiques 75
IV. Insertion localisée d'un macromonomère dendritique dans une chaîne polystyrène. 76
A. Insertion précise de maléimides dans une chaîne de polystyrène 76
B. L'insertion de macromonomères dendritiques 78
C. Contrôle de la masse molaire et de la polymolécularité 84
V. Contrôle de la mono-insertion par chaîne. 86
A. Observation d'une distribution dans le cas de maléimides de petites masses 86
B. Mono-insertion dans le cas des maléimides dendritiques, encombrés. 86
VI. Post-fonctionnalisation par chimie thiol-ène 88
VII. Conclusion et perspectives 89
VIII. Procédures expérimentales 90
A. Produits chimiques 90
B. Synthèses 90
C. Données et figures relatives aux copolymérisations 92
D. Spectres RMN ^{1}H des copolymères purifiés. 95
E. Spectres de masse MALDI-Tof 98
IX. Références 102
Chapitre 3 .....
Synthèse d'un polymère multi-fonctionnalisable par insertion contrôlée séquentielle: l'exemple d'un glycopolymère. 107
I. Introduction 107
II. Synthèse des propargyl-maleimides *N*-protégés 110
A. Choix de la fonction et des protections 110
B. Les N-propargyl-maléimides protégés 112
III. Préparation du polymère multifonctionnalisé 113

A. Choix de la technique de copolymérisation 114
B. Copolymérisation de la chaîne tri-fonctionnalisée 116
IV. Déprotection orthogonale des groupes silanes acétylénique 118
V. Post-modifications orthogonales par chimie “Click” 120
VI. Déprotection-fonctionnalisation orthogonale *in situ* des sites TMS et TES 122
VII. La synthèse de glycopolymères: un challenge 125
VIII. Reconnaissance du glycopolymère par des protéines biologiques spécifiques 127
IX. Conclusion et perspectives 130
X. Partie expérimentale 132
A. Produits chimiques 132
B. Synthèse des (Trialkylsilyl)-N-propargyl maleimides. 132
a) Synthèse du (Triméthylsilyl)-N-propargyl maleimide (TMS-PMI). 132
b) Synthèse du (Triméthylsilyl)-N-propargyl maleimide (TIPS-PMI). 133
c) Synthèse du (Triethylsilyl)-N-propargyl maleimide (TES-PMI). 133
E. Exemple de synthèse d’un polymère avec un N-propargyl-maléimide protégé en début de chaîne par NMP et ATRP 135
F. Exemple de synthèse du polymère précurseur par NMP 136
G. Exemple de synthèse des copolymères tri-fonctionnalisés par les azotures modèles. 137
a) Déprotection des groupes protecteurs trimethylsilyl (TMS) en présence d’une base faible. 137
b) Réaction CuAAc entre azidoadamantane et et les fonctions alcynes terminales du copolymère $\mathbf{P_3}$. 138
c) Déprotection du groupe triethylsilyl (TES) protégeant quelques fonctions alcynes du polymère $\mathbf{P_4}$ en présence d’une base faible. 138
d) Réaction CuAAc entre azidomethyl phenyl sulfide et les fonctions alcynes terminales du copolymère $\mathbf{P_5}$. 138
e) Déprotection du groupe triisopropylsilyl (TIPS) protégeant quelques fonctions alcynes du copolymère $\mathbf{P_6}$. 138
f) Réaction CuAAc entre 11-azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amine et les fonctions alcynes terminales du copolymère $\mathbf{P_7}$. 139

H. Exemple de synthèse du copolymère bi-fonctionnalisés par protection-greffage in situ. 139
a) Exemple de synthèse du précurseur bi-fonctionnel **P** 139
b) Déprotection du groupement TMS et réaction CuAAc avec azidomethyl phenyl sulfide in situ du copolymère **P**. 140
c) Déprotection du groupement TES et réaction CuAAc avec le 11-azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amine in situ du copolymère $\mathbf{P_{12}}$. 140
G. Exemple de synthèse d'un copolymère tri-biofonctionnalisé avec des hexoses. ... 141
d) Déprotection des groupes protecteurs trimethylsilyl (TMS)du polymère précurseur en présence d'une base faible. 141
e) Réaction CuAAc entre l'Azido-Man et l'alcyne terminal du copolymère P_8. ... 141
f) Déprotection des fonctions TES protégeant des alcynes et réaction CuAAc de l'Azido-Gal in situ sur le copolymère $\mathbf{P_9}$ 142
g) Déprotection desalcyne protégé par le groupe triisopropylsilyl (TIPS) sur le copolymère $\mathbf{P_{10}}$. 142
h) Réaction de cycloaddition CuAAc de l'azido-GlcNAc et des alcynes terminaux du copolymère $\mathbf{P_{11}}$. 142
H. Données et Figures 143
XI. References. 146
Chapitre 4 .....
Mono-insertions itératives de monomères peu homopolymérisables en PRC : une première piste. 149
I. Introduction 149
II. Insertion en fin de chaîne en conditions dites « affamées » 151
A. Utilisation de conditions « affamées » pour contrôler la mono-insertion 151
B. Réactions secondaires compromettant le caractère vivant des chaînes en conditions affamées 152
a) Réactions de terminaison en NMP 152
b) Réactions de terminaison en RAFT 154
c) Réactions de terminaison en ATRP 154

III. Insertion de maléimides N-substitués ou d'anhydride maléique sur un support soluble de polystyrène par les différentes techniques de polymérisations radicalaires contrôlées. 155
C. Insertion contrôlée par les nitroxydes 155
D. Insertion contrôlée par transfert dégénératif (RAFT) 158
E. Insertion contrôlée par transfert d'atome (ATRP) 163
IV. Influence de la réactivité du monomère inséré 164
A. Comparaison de quelques maléimides 164
B. Mono-, di- ou tri-addition 165
V. Synthèse de polymères à séquence contrôlée par polymérisations et mono-insertions successives. 167
VI. Synthèse de polymères à séquence contrôlée par mono-insertions itératives de monomères non-homopolymérisables. 169
VII. Conclusion et perspectives 174
VIII. Procédure expérimentale 174
A. Produits Chimiques 174
B. Procédure générale par NMP de synthèse du polymère à séquence régulée par successives insertions et homopolymérisations. 175
C. Procédure générale par RAFT de synthèse du polymère à séquence régulée par successives insertions et homopolymérisation ou insertions itératives. 175
D. Procédure générale par ATRP de synthèse du polymère fonctionnalisé par insertion. 177
E. Figures additionnelles 178
F. Spectroscopie de masse 181
IX. Références 189
Chapitre 5 .....
Mono-insertions itératives régulées par un comonomère non-homopolymérisable utilisé en excès : une double protection. 193
I. Introduction 193
II. Mono-insertion itérative régulée par un comonomère non-homopolymérisable ... 194
III. Le choix de la technique de copolymérisation 196

IV. Les couples Maléimides N-substitués/ dérivés styréniques 199
A. Mono-insertions itératives in situ ou par étapes. 199
B. Incorporation de dérivés styrénique en présence d'un excès de maléimides N-substitués 199
C. Co-oligomérisations contrôlées successives in situ sans purification 202
V. Les couples Maléimides N-substitués/ Butyl vinyl éther 205
A. Comportement des éthers vinyliques en polymérisation 205
B. Co-oligomérisations contrôlées successives des paires RMI-BVE 205
VI. Modèles moléculaires de la co-oligomérisation contrôlée 209
C. L'influence du solvant et de la température 210
D. Avantager un monomère en première insertion 214
a) Insertion première du BVE 214
b) Insertion première du RMI 215
c) Influence d'un très large excès 217
VII. Conclusion et perspectives 218
VIII. Procédure expérimentale 219
E. Produits chimiques 219
F. Tests préliminaires de co-oligomérisation contrôlée. 219
G. Encodage de séquences par co-oligomérisation contrôlée sur un support PS-SG_1 par processus NMP 220
H. Synthèse de modèles moléculaires. 221
I. Figures additionnelles 222
IX. Références 229
Conclusion Générale et Perspectives 231
Mesures et Analyses 235
I. Spectroscopie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) 235
II. Chromatographie d'exclusion stérique (SEC) 235
III. Microbalance à quartz avec suivi de dissipation (QCM-D) 236
IV. Spectrométrie de masse MALDI-Tof (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation-Time of flight) 236
V. Spectrométrie de masse ESI (Electrospray Ionization) 236

Abréviations

°C	degré Celsius
δ	déplacement chimique
Đ	indice de polymolécularité
AcOSty	acetoxystyrène
AIBN	2,2'-azo-bis-isobutyronitrile
ATRP	polymérisation radicalaire par transfert d'atome
BuOH	butanol
^{t}BuOSty	*tert*-butoxystyrène
BVE	butyl vinyl éther
BzMI	Benzylmaléimide
CCM	chromatographie sur couche mince
ClBzV	chloro benzyl vinyl
CTA	agent de transfert
CuAAc	1,3-cycloaddition dipolaire catalysée par le cuivre
CuBr	bromure de cuivre
DCM	dichloromethane
DMF	dimethylformamide
dNBipy	dinonyl-bipyridine
DP	degré de polymérisation
ESI	spectrométrie de masse avec ionisation par électronébuliseur
Eq.	équivalent
FT-IR	infra-rouge avec transformé de fourrier
h	heure
L	litre
M	masse exacte
MAh	anhydride maléique
MALDI-Tof	spectrométrie de masse par désorption-ionisation assistée par matrice à temps de vol analysé
MeOH	méthanol
(m)g	(milli)gramme
MI	maléimide
MMI	methylmaléimide
min	minute
Mn	masse moléculaire moyenne
(m)mol	(milli)mole
Mp	masse au point le plus élevé du chromatogramme (au pic)
MSty	4-methylstyrène
NMP	polymérisation contrôlée par les nitroxydes
PRC	polymérisation radicalaire contrôlée
PgMI	propargylmaléimide
PhMI	phenylmaléimide
PMI	propylmaléimide
QCM-D	microbalance à quartz avec suivi de dissipation
RAFT	polymérisation radicalaire avec transfert réversible par addition-fragmentation
RMN ^{1}H	spectrométrie par résonnance magnétique nucléaire du proton
RMN ^{13}C	spectrométrie par résonnance magnétique nucléaire du carbone
RMN ^{31}P	spectrométrie par résonnance magnétique nucléaire du phosphore
SEC	chromatographie d'exclusion stérique
Sty	styrène
THF	tetrahydrofurane
TMS	tri-methylsilyl
TMS-PMI	*N*-propargylmaléimide protégé par le tri-methylsilyl
TES	tri-ethylsilyl
TES-PMI	*N*-propargylmaléimide protégé par le tri-ethylsilyl
TIPS	tri-isopropylsilyl
TIPS-PMI	*N*-propargylmaléimide protégé par le tri-isopropylsilyl

Introduction Générale - Contexte et Objectifs

Ces dix dernières années, la chimie des polymères s'est étendue avec le domaine des polymères de précision visant à la régulation des microstructures des polymères synthétiques. La recherche de nouvelles propriétés pour les matériaux a conduit les polyméristes à développer des méthodes permettant un contrôle toujours plus précis de la structure moléculaire des polymères. Par ailleurs, l'observation de la Nature a montré le lien entre la composition séquentielle des macromolécules biologiques et leur fonctionnalité[1]. La structure primaire des protéines détermine leur repliement en structure secondaire puis tertiaire nécessaire à leur implication dans les mécanismes de la vie. L'ADN et l'ARN, composés seulement de 4 bases nucléiques, sont des macromolécules complexes qui stockent les informations primordiales pour la réplication, le développement et la préservation de la vie de tout organisme biologique. La régulation des microstructures de telles macromolécules est très finement contrôlée par des mécanismes complexes souvent assistés par des biocatalyseurs dans des espaces confinés. Mais des processus aussi complexes ne peuvent être appliqués qu'en milieu cellulaire et ne sont pas possible dans des synthèses en solution, classiques, de laboratoire. Cependant, différentes approches ont pu être développées dans les conditions expérimentales moins strictes, généralement utilisées pour la synthèse de polymères synthétiques.

Les premières avancées dans le domaine des polymères séquencés ont débutées par les recherches de Merrifield dans les années 60[2]. Ces premiers travaux décrivaient une synthèse sur phase solide permettant le codage des premiers modèles oligomères tetrapeptidiques. Les nombreuses études suivantes ont mené à l'optimisation des conditions de réactions et de purifications, permettant ainsi la construction de plus longues séquences de polypeptides « artificiels ». La régulation de la séquence de ces chaînes se complique avec leur longueur. Dépendamment de la chimie utilisée, des réactions secondaires parasites empêchent le contrôle total du codage après un certain seuil d'unités additionnées. De plus, chaque cycle d'addition requiert des étapes de protection-déprotection ainsi que des purifications répétées. Cette procédure reste donc longue mais est aussi coûteuse à cause de l'excès de monomères qui est en général nécessaire pour obtenir des rendements quantitatifs. De plus, la structure moléculaire des oligomères formés ne peut être caractérisée qu'en fin de synthèse.

Par contre, des approches de régulation des séquences des polymères par polymérisation en chaîne n'ont été envisagées que récemment[3,4]. Jusqu'à ces dernières années, les outils et techniques du polymériste autorisaient seulement la construction de polymères possédant des microstructures peu ordonnées. Les monomères vinyliques copolymérisent en des microstructures simples telles que les copolymères à blocs, alternés ou périodiques en fonction des conditions expérimentales et des réactivités des monomères[5]. Mais un certain nombre de stratégies, ambitionnant la régulation des

séquences de monomères, ont émergé avec les polymérisations contrôlées/'vivantes' en chaîne[6-10]. Par exemple, le développement des techniques de polymérisations radicalaires contrôlées (PRC), permettant la croissance simultanée de toutes les chaînes, ont permis l'élaboration de nouvelles approches pour fonctionnaliser des endroits précis de la chaîne[11]. Ces techniques PRC, faciles à mettre en œuvre et permettant la production rapide et en quantité de longues chaînes polymères à la polymolécularité bien définie, peuvent être aisément appliquées aux processus industriels. Leurs mécanismes reposant sur un équilibre entre espèces dormantes et espèces actives en font des techniques très bien contrôlées. Mais, la présence d'espèces radicalaires, très réactives, implique inévitablement des réactions secondaires incontrôlées. Il est donc important de limiter ces réactions et de garder un bon contrôle de la croissance simultanée des chaînes. Ainsi, un nombre grandissant d'études proposent des stratégies permettant un apport d'information sur des chaînes sous la forme de mini-bloc (2 à 3 unités) ou par mono-insertion. De tels résultats sont basés sur la compréhension des mécanismes et des cinétiques de copolymérisations. Cependant les approches proposées sont souvent seulement applicables à des comonomères précis ou à des conditions bien spécifiques (souvent aux monomères et aux techniques employées). Aucune méthode n'a pour l'instant été généralisée à l'ensemble des copolymérisations en chaîne par voie radicalaire.

Dans le cadre de cette thèse, l'objectif a été d'élaborer des stratégies pouvant conduire à un contrôle des séquences d'une chaîne polymère par des techniques de copolymérisation radicalaire contrôlée. Deux approches différentes ont été explorées et seront présentées dans ce manuscrit (**Figure IG.1**).

La première approche, dans la continuité des travaux menés ces dernières années par notre équipe, repose sur l'incorporation très localisée d'une unité fonctionnelle sur une chaîne polymère linéaire[12]. Cette méthode est basée sur les différences de réactivité entre un monomère portant un substituant fonctionnel (un maléimide par exemple, jouant le rôle d'accepteur) et un monomère qui formera la chaîne principale du polymère (des motifs styrène, fonctionnant comme groupes donneurs) mais aussi sur le rapport stœchiométrique de ces comonomères. Le monomère accepteur, présent en très petite quantité va s'insérer très rapidement dans la chaîne en croissance. Un suivi cinétique permet alors de connaitre la zone très réduite d'insertion du maléimide *N*-fonctionnalisé. Il est ainsi possible de créer des macromolécules possédant une structure bien déterminée avec des groupes fonctionnels pendants, précisément localisés sur la chaîne. Dans cette thèse, cette approche sera développée avec deux exemples décrits dans les **chapitres 2** et **3**.

La seconde approche vise un contrôle total de la structure primaire des macromolécules. Chaque incorporation d'unité à la chaîne en croissance doit être sélective et précise, et se faire si possible sans avoir recours à des chimies compliquées de type protection-déprotection. Il faut donc maîtriser les cinétiques de réaction et les possibles réactions secondaires. Dans ce projet, les additions successives et ordonnées des monomères en fin de chaîne sont dictées par des conditions de croissance de type « affamées ». La maîtrise d'une mono-insertion ou d'une co-oligomérisation est favorisée par l'utilisation d'un monomère peu enclin à homopolymériser simulant alors les conditions de polymérisation à hautes conversions. Cependant un tel système, par voie radicalaire, est inévitablement source de réactions secondaires parasites pouvant toutefois être limitées par

l'optimisation des paramètres expérimentaux (solvant, température…). Les stratégies relatives à cette approche seront discutées dans les **chapitres 4** et **5**.

Toutes les stratégies, décrites dans cette thèse, impliquent des techniques de polymérisations radicalaires contrôlées, et plus particulièrement les trois méthodes les plus utilisées (NMP, ATRP et RAFT). Ces techniques sont présentées plus en détail dans le **chapitre 1**. Dans ce chapitre sera également présenté la copolymérisation et les différentes compositions microstructurales couramment obtenues par ces techniques. Les modèles théoriques visant à comprendre ces réactions seront exposés avant de discuter plus particulièrement des copolymérisations alternées et périodiques. Le cas particulier des maléimides *N*-substitués, copolymérisant de façon alternée ou périodique avec de nombreux monomères donneurs, sera également proposé. Un état de l'art des mono-insertions par voie radicalaire y sera aussi fait, présentant des stratégies impliquant une assistance par matrice, ou des monomères aux réactivités spécifiques.

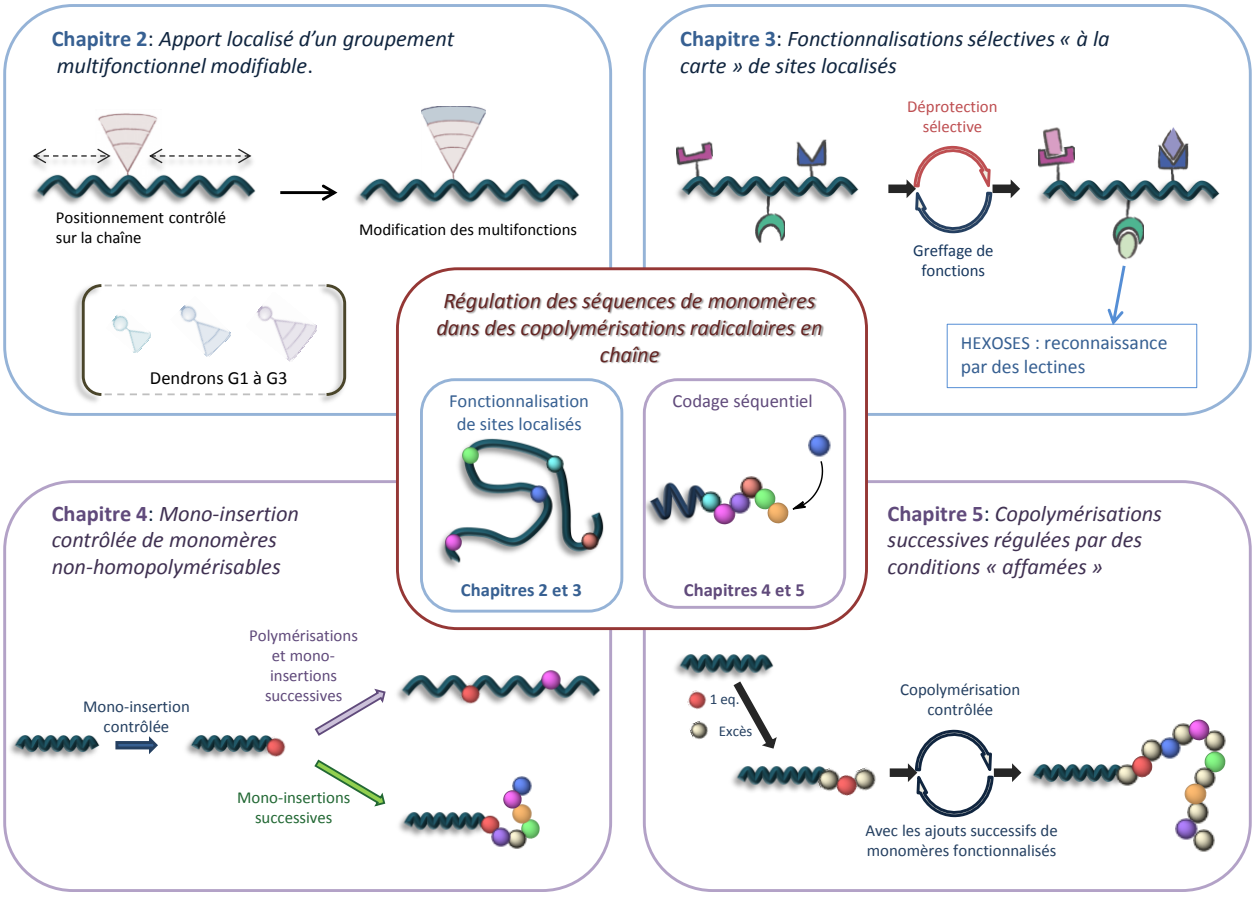


Figure IG.1. Représentation schématiques des deux approches, visant à réguler les séquences de polymères synthétiques, développées dans ce manuscrit. Chaque approche se décline en stratégies exposés le long des différents chapitres.

Le **chapitre 2** décrit une première approche pour incorporer des fonctions réactives localement sur une chaîne polymère. Pour cela, un concept simple impliquant du styrène et un maléimide substitué, développé précédemment au laboratoire, a été repris. Un groupement encombré multifonctionnel peut ainsi être incorporé à une chaîne avant d'être facilement modifié

par une chimie « click », qualitative et quantitative[13] (*cf*. **Figure IG.1**). La collaboration avec l'équipe du Professeur Sanyal (Istanbul, Turquie) a permis l'élaboration de maléimides dendritiques, de plusieurs générations et possédant différentes fonctions périphériques, pour ce travail.

Le **chapitre 3** reprend lui aussi cette approche d'apport local de fonctionnalités sur la chaîne. Cependant, ce sont trois maléimides substitués par une même fonction mais protégés différemment qui sont distribués à des emplacements précis de la chaîne (*cf*. **Figure IG.1**). Ces sites sont ensuite post-fonctionnalisables orthogonalement « à la carte ». En effet, la déprotection sélective suivi du greffage de fonctions sur ces sites peut être faits successivement par une chimie simple et efficace pour aboutir à un polymère multifonctionnalisé. Dans ce chapitre, un modèle « sucré », contenant trois différents hexoses (mannose, glucose et galactose) sera présenté[14]. Cette partie a été développée dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe de Sébastien Fort au CERMAV de Grenoble. La reconnaissance par des lectines spécifiques a été également étudiée pour ces objets moléculaires synthétiques possédant des hexoses pendants.

Le **chapitre 4** présente un premier concept pour contrôler une à une les additions de monomères sur une chaîne en croissance. Pour ce faire, des conditions de polymérisation employant une très petite quantité de monomères (dites aussi de type « affamée ») ont été appliquées. La mono-insertion contrôlée d'une unité monomère est ainsi rendue possible par l'usage d'un monomère de haute réactivité et très peu enclin à homopolymériser. Son addition devrait théoriquement limiter ou même bloquer l'insertion d'une nouvelle unité ou le couplage des chaînes. Cette mono-insertion peut être alternée avec une homopolymérisation d'un autre monomère pour synthétiser un polymère fonctionnalisé ultra-précisément[15] ou être renouvelée afin de créer une séquence bien ordonnée (*cf*. **Figure IG.1**).

Mais cette seconde approche en condition « affamée » peut également mener à une co-oligomérisation maîtrisée. Le **chapitre 5** est dédié à cette stratégie et aux résultats obtenus par cette méthode (*cf*. **Figure IG.1**). Dans cette stratégie un large excès de monomère non homopolymérisable, et un équivalent (par rapport au (macro)-amorceur) d'une unité copolymérisant avec le premier ont été utilisés. Cette approche est fortement liée aux mécanismes de la copolymérisation radicalaire contrôlée permettant la croissance simultanée de toutes les chaînes. Une fois l'étape de co-oligomérisation finie, le système nécessite alors d'être purifié ou une deuxième étape peut être enclenchée par l'ajout d'un nouveau monomère copolymérisable avec celui en excès. Les cycles répétés de co-oligomérisation alternée amène à la création rapide de longues séquences oligomères (10-12 unités) très complexes si chacun des monomères copolymérisables ajoutés est fonctionnalisé différemment.

Tous les travaux présentés dans ce manuscrit tentent donc de réguler les séquences monomères de polymères synthétiques. Deux approches distinctes menant toutes deux à diverses expérimentations seront ainsi présentées et discutées tout au long de cette thèse.

(1) Branden, C.; Tooze, J. *Introduction to Protein Structure*; Garland Science: New York, 1999.
(2) Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.
(3) Lutz, J.-F.; Börner, H. G. *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32*, 113.
(4) lutz, J.-F. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 84.
(5) Moad, G.; Solomon, D. H. *The Chemistry of Radical Polymerization*; 2nd ed.; Elsevier: Oxford, 2006.
(6) Satoh, K.; Ozawa, S.; Mizutani, M.; Nagai, K.; Kamigaito, M. *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 6.
(7) Pfeifer, S.; Lutz, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9542.
(8) Ida, S.; Terashima, T.; Ouchi, M.; Sawamoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10808.
(9) Satoh, K.; Kamigaito, M. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5120.
(10) Nakatani, K.; Terashima, T.; Sawamoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13600.
(11) Pfeifer, S.; Lutz, J.-F. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10949.

(12) Baradel, N.; Shishkan, O.; Srichan, S.; Lutz, J.-F. *Sequence-Controlled Polymers: Synthesis, Self-Assembly, and Properties*; ACS Books, 2014.
(13) Baradel, N.; Gok, O.; Zamfir, M.; Sanyal, A.; Lutz, J.-F. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7280.
(14) Baradel, N.; Fort, S.; Halila, S.; Badi, N.; Lutz, J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2335.
(15) Baradel, N.; Lutz, J.-F. *en préparation*.

Chapitre 1

Contrôle des séquences de monomères en polymérisation radicalaire : de la copolymérisation alternée à la mono-insertion.

I. Introduction

Ce chapitre bibliographique présente les outils, techniques et études qui ont été récemment utilisés pour développer des polymères à séquences contrôlées. De très nombreux travaux ont permis, depuis la moitié du XXème siècle, une explosion du domaine de la chimie des polymères et des matériaux. Premièrement, les avancées en techniques de polymérisation ont permis de développer de nouveaux matériaux tels que les copolymères à blocs par exemple. C'est le cas des processus de polymérisation radicalaire contrôlée/'vivante' (PRC), découverts dans les années 80 et devenus incontournables pour la synthèse de nouveaux polymères synthétiques fonctionnalisés. Ces approches seront décrites dans la première partie de ce chapitre mais aussi employées dans tous les chapitres de cette thèse. Les mécanismes de copolymérisation et leurs modèles théoriques amenant au contrôle simple de la composition en monomère d'une chaîne seront exposés dans la deuxième partie de ce chapitre. Puis, le cas particulier des copolymérisations alternées et périodiques qui représente le fondement simple d'une séquence ordonnée, sera discuté en détail. Ces mécanismes de copolymérisation seront appliqués dans la stratégie de co-oligomérisation contrôlée du **Chapitre 5**. Mais ils sont également en jeu dans l'exemple de l'acide maléique anhydre ou des maléimides copolymérisant avec des monomères vinyliques donneurs, et spécialement le cas des paires maléimides/styrène sur lesquelles reposent les travaux de multi-fonctionnalisation de chaîne (**Chapitres 2** et **3**). Puis dans une troisième et dernière partie, l'état de l'art des mono-insertions, par voie radicalaire impliquant les mécanismes de PRC, seront présentés avant la description de notre propre stratégie dans le **Chapitre 4**.

II. Les techniques de polymérisation radicalaire contrôlée.

A. La polymérisation radicalaire contrôlée.

La chimie des polymères a connu une grande avancée avec la découverte de la polymérisation 'vivante', dans les années 50[1]. Ces techniques, anioniques ou cationiques, fonctionnent selon un processus conventionnels de polymérisation en chaîne dont le schéma général

suit les étapes d'amorçage, propagation et terminaison (**Figure 1.II.A.1**). Mais, dans une polymérisation vivante, l'étape d'amorçage est rapide comparée à celle de propagation. Les chaînes, sont donc toutes initiées aux premiers instants de la polymérisation et croissent toutes en même temps d'autant plus que les réactions de terminaisons sont limitées voire non présentes. Ainsi, l'arrêt de la croissance intervient seulement quand les monomères sont entièrement consommés. A conversion complète, les chaînes sont momentanément inactives jusqu'à l'ajout supplémentaire de monomères qui entraîne les chaînes dans une nouvelle étape de propagation.

Processus de polymérisation en chaîne

Amorçage

$$A \xrightarrow{\Delta \text{ ou } h\nu} A^*$$

$$A^* + M \longrightarrow A\text{-}M^*$$

Propagation

$$A\text{-}M^* + M \longrightarrow A\text{-}MM^* = A\text{-}M_2^*$$

$$A\text{-}M_n^* + M \longrightarrow A\text{-}M_{n+1}^*$$

Terminaison

$$2\ A\text{-}M_n^* \longrightarrow A\text{-}M_n\text{-}M_n\text{-}A \quad \textit{Recombinaison}$$

$$2\ A\text{-}M_n^* \longrightarrow A\text{-}M_n' + A\text{-}M_n'' \quad \textit{Dismutation}$$

$$A\text{-}M_n^* + T \longrightarrow A\text{-}M_n + T^* \quad \textit{Transfert}$$

Figure 1.II.A.2. Schéma général des étapes d'un processus de polymérisation en chaîne. L'astérisque représente les espèces actives pouvant être anionique, cationique ou radicalaire.

La croissance simultanée des chaînes en système isométrique définit le degré de polymérisation moyen tel que correspondant à la consommation momentanée de monomères divisé par la concentration initiale d'amorceur (DP = $[M]_t/[I]_0$). Ainsi, la masse molaire moyenne du polymère est directement proportionnelle à la conversion du monomère.

Ces techniques de polymérisation 'vivante' ont ainsi permis de développer des architectures complexes comme les copolymères à blocs, greffés, hyperbranchés ou multi-blocs[2]. Mais les conditions expérimentales de ces polymérisations vivantes ioniques sont très sensibles à l'eau, à l'oxygène, aux impuretés, et notamment aux fonctionnalités des monomères... Les polyméristes se sont alors tournés vers la polymérisation radicalaire contrôlée permettant également le contrôle de la taille des macromolécules mais dans des conditions bien moins astreignantes. Au milieu des années 1990, des techniques de polymérisations ont été développées, reposant sur l'effet radicalaire persistant. Cet effet permet de créer un équilibre de terminaison réversible qui modère le nombre de radicaux actifs dans le milieu de polymérisation limitant ainsi les réactions de terminaison irréversibles (recombinaisons bimoléculaires, dismutations….). Deux processus distincts (**Figure 1.II.A.2**) permettent de créer de tels équilibres : polymérisations stabilisées par des espèces radicalaires persistantes (Nitroxydes[3,4], *N*-Iodosuccinimide[5], Verdazyle[6], Triazolinyl[7,8]), et les polymérisations catalysées par des métaux de transition (ATRP[9-12]). Les polymérisations par transfert

dégénératif (RAFT[13-15] , MADIX[16,17] et RITP[18]) sont également très utilisées dans l'optique de contrôler la taille et la polymolécularité de polymères synthétiques. Seules les techniques que nous avons utilisées seront discutées dans les paragraphes suivants (NMP, RAFT et ATRP). Ces techniques applicables à une très large gamme de monomères vinyliques, tolérantes à l'eau et à de très nombreuses fonctionnalités seront utilisées dans les travaux présentés dans ce manuscrit pour le développement de stratégies conduisant au contrôle des microstructures de chaînes polymères.

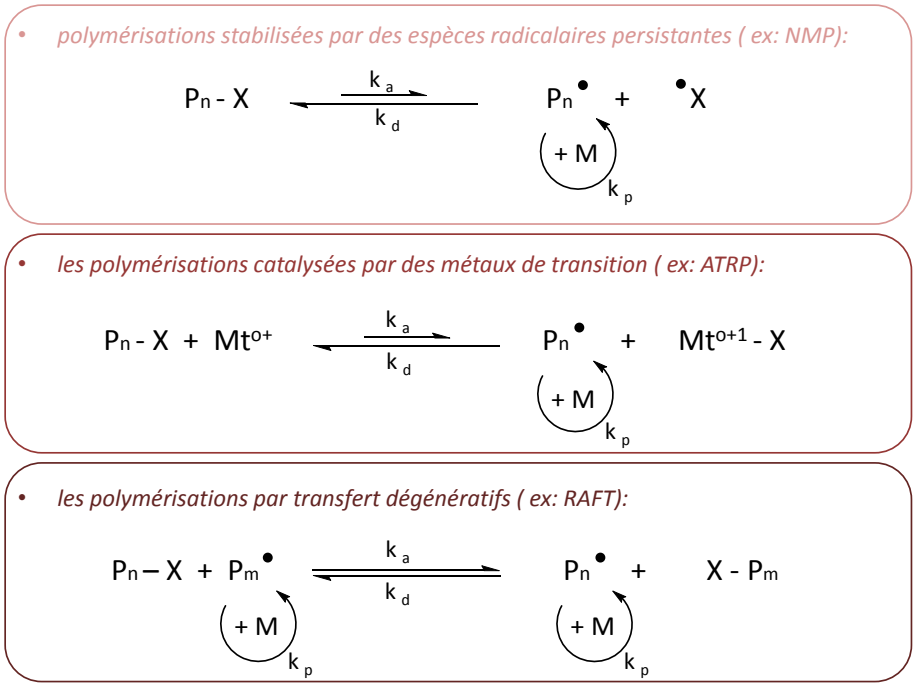


Figure 1.II.A.2. Représentation schématique des équilibres entre espèces actives et dormantes en fonction du processus de polymérisation radicalaire contrôlée.

B. *Polymérisation radicalaire contrôlée par les nitroxydes: NMP*

a) *Mécanisme de polymérisation*

L'une des méthodes de polymérisation radicalaire contrôlée les plus utilisées dans ce manuscrit est la polymérisation contrôlée par les radicaux persistants nitroxydes (NMP : Nitroxide-mediated polymerization)[4,19,20]. Cette technique de polymérisation repose sur un mécanisme par dissociation-recombinaison entre une chaîne polymère et un nitroxyde. Ce processus, relativement simple, dépend de l'équilibre entre les chaînes dormantes (P_n-X) et celles activés ($P_n^{\cdot}$) par voie thermique ou photochimique. Cette étape réversible de dissociation-recombinaison est déterminée par la constante d'équilibre K qui est le rapport entre la constante de vitesse d'activation ou de dissociation (k_a) de l'adduit polymère-nitroxyde et la constante de désactivation ou de recombinaison (k_d) entre la chaîne polymère radicalaire et le radical persistant nitroxyde (**Figure 1.II.B.a.1**). La constante k_a définit le nombre moyen de chaînes activées par unité de temps. Elle doit être suffisamment grande pour assurer une vitesse de polymérisation convenable. Si celle-ci est minime devant k_d, la quantité d'espèces actives pouvant s'engager dans une étape de propagation est très petite et la polymérisation se fait difficilement. Mais, elle ne doit pas dépasser un certaine limite au-

dessus de laquelle la concentration en chaînes polymères actives, trop élevée, implique une plus grande tendance à la terminaison (par couplage, élimination ou dismutation). La constante de recombinaison est ainsi toujours plus grande que la constante de dissociation dans une polymérisation radicalaire contrôlée, même si celles-ci dépendent des conditions et du nitroxyde considéré. En petite quantité dans le milieu de polymérisation les chaînes portant un radical vont entrer dans un processus d'addition d'une unité monomère (étape de propagation) ou dans la recombinaison avec un radical nitroxyde (retour à une chaîne dormante).

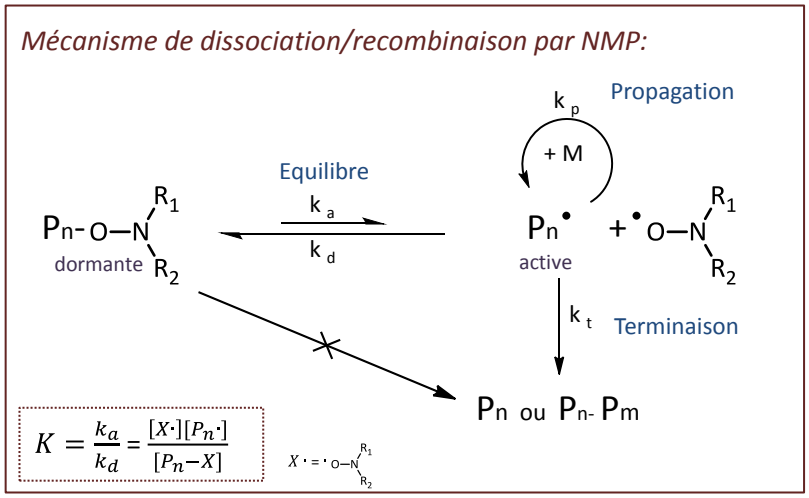


Figure 1.II.B.a.1. Représentation schématique du processus de polymérisation radicalaire contrôlée par des nitroxydes (NMP).

b) Evolution du système

Après quelques études sur la formation des radicaux diéthyl nitroxyde dans les années 1970[21-23], le piégeage des radicaux libres carbonés par des nitroxydes a été démontré pour la première fois dans la littérature par Solomon et Rizzardo en 1979 pour des oligostyrène en présence de TEMPO (2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyle **Figure 1.II.B.b.1**) [24-26]. Mais il a fallu ensuite attendre 10 ans avant la première polymérisation d'une chaîne polystyrène de 20 000 g/mol (Đ = 1,2) avec le contrôle du TEMPO et l'étude de sa cinétique par Georges [27]. Cependant, cette première polymérisation était initiée par l'auto-amorçage du styrène et donc très lente. Dans des études ultérieures, la non ou faible efficacité de ce nitroxyde TEMPO pour les monomères acrylates et méthacrylates a également été dévoilée [28]. Alors deux stratégies visant à étendre les champs d'application et les vitesses et contrôles de polymérisation ont été considérées. La première est l'ajout d'un additif permettant de diminuer la vitesse de recombinaison et augmentant ainsi la vitesse de polymérisation [28,29]. Certains additifs ont aussi permis la polymérisation de monomères acrylates ou diènes mais sans grand contrôle [30,31]. L'autre approche consiste à s'attarder sur l'influence de la structure du nitroxyde sur le contrôle et la cinétique de polymérisation[32]. La structure de l'agent de contrôle nitroxyde a un impact direct sur la labilité de la liaison C-ON qui doit se casser homolytiquement dans la phase d'activation du processus de polymérisation. Différentes classes de nitroxydes ont pour cette raison été développées. Ainsi, des nitroxydes acycliques, élaborés en premier lieu par Catala[33] puis modifiés pour donner le nitroxyde DBN[34,35] ont permis le contrôle de polymérisations d'acrylate et de styrène de hautes masses molaires. La classe des

nitroxydes cycliques a également continué à évoluer en observant l'influence de la taille du cycle[36], de ces substituants (ex : Proxyl[37,38]), de la nature chimique du cycle (ex : la morpholone[39,40] et l'imidazolidinones[41]) ou leurs structures conformationnelles en spirale[42]. Mais la classe la plus utilisée aujourd'hui pour sa grande efficacité en polymérisation contrôlée regroupe les nitroxydes α-hydrogénés stables dont les deux plus connus et employés sont le SG1[43,44] et le TIPNO[45]. Catala a proposé également un autre modèle, proche structurellement du SG1, mais plus encombré[46] qui permet par sa forte gène stérique de fragiliser la liaison C-ON et de diminuer ainsi la température de polymérisation contrôlée de ce type de nitroxydes dialkylés[47,48].

Pour les travaux, réalisés par polymérisation radicalaire contrôlée par des nitroxydes, nous avons utilisé le BlocBuilder® commercialisé par la société Arkema. Cette alcoxyamine (nitroxyde désactivé par couplage avec une carboné ou un proton) issus du SG1 peut être facilement employée pour l'élaboration de macromolécules complexes[49] avec de nombreux monomères[50,51]. La liaison C-ON avec ce nitroxyde est fragile à cause de l'instabilité attribuable à la présence d'un atome d'hydrogène en α de l'azote[44] mais aussi à la grande énergie d'activation de dissociation due à l'effet électroattracteur du groupement phosphonate en β de l'azote[52]. Cette instabilité augmente la vitesse de dissociation (k_a), impliquant un accroissement du nombre d'espèces radicalaires propageantes dans le milieu de polymérisation et donc une amélioration de la vitesse de propagation[53].

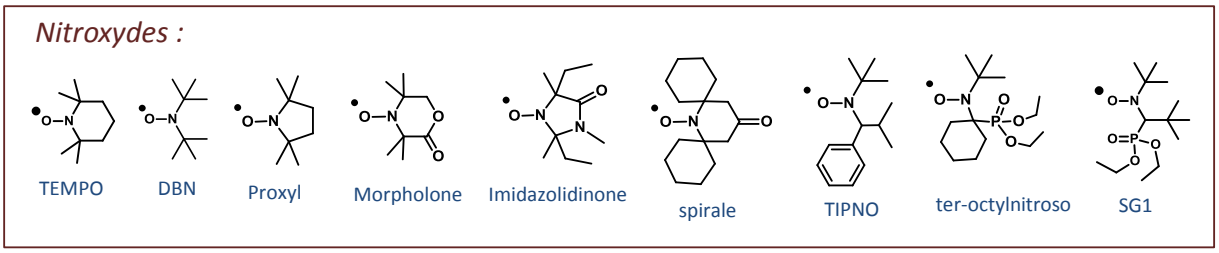


Figure 1.II.B.b.1. Différent nitroxydes pouvant contrôler le processus NMP.

c) Les paramètres influençant le mécanisme de ces polymérisations

La nature seule du nitroxyde ne déterminant pas toute la cinétique, de nombreuses études ont été menées afin de mieux comprendre et appréhender ces polymérisations et de gérer les différents paramètres pouvant influer sur celles-ci. Pour cela, des techniques permettant de calculer les constantes de dissociation (k_a) et de recombinaison (k_d) ont été élaborées. En 1997, Fukuda a d'abord proposé de calculer la constante de dissociation (k_a) en déterminant la proportion de chaque population avec des DP différents au premier instant de la polymérisation par chromatographie d'exclusion stérique (SEC)[54-56]. Cette méthode étant source d'erreur, une meilleure précision sera obtenue par la méthode de Bon[57] qui se base sur la capture des radicaux carbonés des chaînes par l'oxygène afin de mesurer la concentration en radicaux persistants nitroxydes libres par technique de RPE (mesure physique locale permettant de mesurer la résonance électronique paramagnétique et donc le nombre de radicaux dans un lieu donné). En connaissant la constante de dissociation, il est possible de retrouver les constantes de recombinaison (k_d) et d'équilibre (K) par l'équation montrée dans la **Figure 1.II.B.a.1**. La concentration en chaîne inactive ([P_n-X]) est considérée constante dans le temps (les radicaux formés en polymérisation radicalaire contrôlée sont en concentration négligeable dans le milieu), et la concentration en nitroxyde a pu être calculée par la méthode RPE. La

concentration de chaîne active ([$P_n^{\cdot}$]) est facilement obtenue par la pente de la courbe ln([M_0]/[M]) en fonction du temps. Ainsi avec la mesure de ces constantes dirigeant les cinétiques de ces polymérisations contrôlées par les nitroxydes, il a été possible de s'intéresser aux différents paramètres pouvant influer sur la vitesse ou le contrôle propre à chaque polymérisation. En effet, la structure du monomère inséré dans la chaîne et donc du contre radical partant est également l'un des paramètres les plus importants, influant directement sur la vitesse de dissociation de la liaison C-ON[58,59]. La valeur de cette vitesse de dissociation peut être considérablement augmentée en passant d'un carbone primaire à un carbone tertiaire. La coupure homolytique de la liaison C-ON est d'autant plus facile que le contre radical partant est stabilisé[60,61]. Cette vitesse d'homolyse d'une alkoxyamine est modifié par la polarité du solvant dans lequel est conduit la polymérisation[19,62,63]. Elle peut être multipliée en utilisant un solvant polaire protique, en particulier avec les alcools alkylés tel que le butanol[64,65]. Dans ces milieux, les liaisons H formées entre le nitroxyde et le solvant ralentissent la recombinaison des radicaux[66]. La concentration en nitroxyde est ainsi influencée par le solvant, mais l'est aussi par la température[67]. La constante de dissociation semble aussi dépendre de la longueur des chaînes[57] ; le couplage des radicaux étant contrôlé par la diffusion, la constante de recombinaison (k_d) diminue avec la viscosité[66]. Les réactions secondaires ont ainsi une influence sur cet équilibre. Elles peuvent être conduites par différents mécanismes : le couplage de deux chaînes radicalaires, la décomposition par abstraction d'un hydrogène en β du radical $P^{\cdot}$ par le nitroxyde[68], par dismutation directe entre les deux types de radicaux[69-71], ou encore la di-addition de nitroxyde sur un monomère libre[72]. Mais ces réactions parasites, en principe très limitées, seront discutées un peu plus en détail dans le **Chapitre 4**.

Cette technique de polymérisation radicalaire contrôlée, relativement simple à mettre en place, peut être un outil de choix pour la synthèse de macromolécules complexes. La richesse du choix des couples nitroxyde/ monomère, ayant leur cinétique propre, et le nombre de paramètres plus ou moins influençables en fonction des conditions offrent un large éventail de possibilités de polymérisation. C'est pourquoi, ce processus de polymérisation est, en effet, largement utilisé dans les travaux décrits dans ce manuscrit.

C. Polymérisation radicalaire par transfert d'atome : L'ATRP

a) Mécanisme de polymérisation

Cette technique de polymérisation radicalaire contrôlée est aujourd'hui la plus utilisée pour la synthèse de polymères bien définis. Celle-ci repose sur un équilibre réversible d'activation-désactivation (comme la NMP) mais est catalysée par un complexe métallique. Il y a donc un mécanisme de transfert d'atome qui s'inspire d'une réaction de synthèse organique, l'addition de Kharasch[73]. Cette réaction permettant d'additionner un alcane polyhalogéné sur un alcène par voie radicalaire avait été améliorée en 1975 par la présence d'un catalyseur et dénommée alors ATRA (addition radicalaire par transfert d'atome)[74]. La répétition de cette addition dans une étape de propagation mène à la polymérisation connue sous le nom d'ATRP (polymérisation radicalaire par transfert d'atome)[75-77]. Cette transposition de l'ATRA au processus de l'ATRP a été démontrée par

deux équipes, celle de Sawamoto[11] puis celle de Matyjaszewski[9,78], la différence reposant dans le métal de transition composant le catalyseur (ruthénium et cuivre).

Dans ce mécanisme (**Figure 1.II.D.a.1**), un équilibre dynamique entre chaînes dormantes et chaînes actives est maintenu au moyen du complexe jouant le rôle d'agent de contrôle. Initialement, le métal de transition active un amorceur alkyl halogéné par une réaction redox. Puis le radical formé peut commencer l'addition d'un monomère vinylique pour créer une chaîne en croissance dans une étape de propagation ou être désactivé par l'abstraction de l'atome d'halogène au métal pour régénérer une espèce dormante sous la forme halogéné (R-X). La cinétique d'activation-désactivation de cette technique repose sur les vitesses d'abstraction de l'atome d'halogène par le catalyseur et par la chaîne radicalaire en croissance. La vitesse de polymérisation dépend ainsi de la concentration en chaînes actives dans le milieu, du monomère, de sa constante de propagation (k_p) et du ratio de concentration entre le complexe activateur (M_t/L) et le complexe désactivateur (X- M_t/L). La stabilité de liaison alkyl-halogène (C-X) et de la liaison métal-halogène (Mt-X) est très importante dans cette cinétique. Il est donc très important de choisir le catalyseur et l'amorceur en fonction du monomère à polymériser.

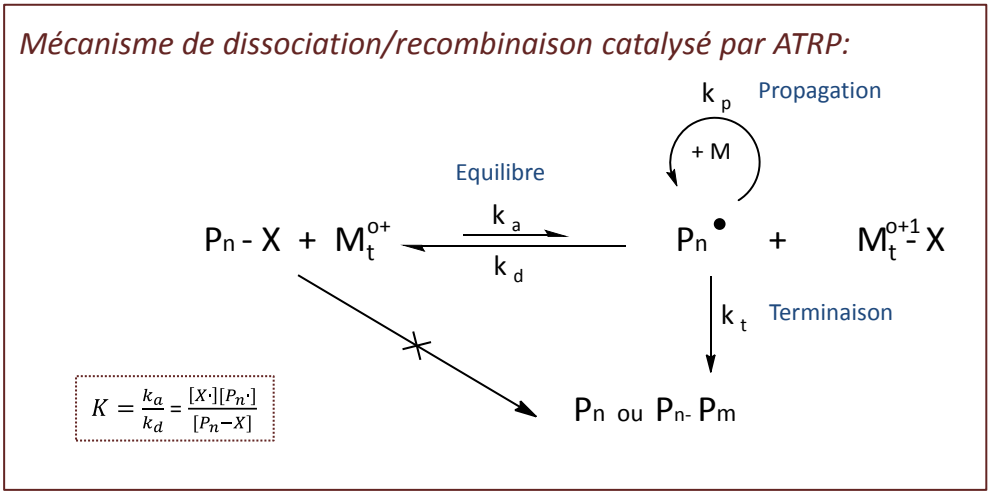


Figure 1.II.D.a.1. Représentation schématique du processus de polymérisation radicalaire contrôlée, catalysée par un métal (en ATRP, le catalyseur est à base de Cuivre).

b) Choix des différents réactifs du système

La sélection des composants utilisés pour cette technique de polymérisation va se faire en fonction du monomère à polymériser. Les paramètres et la cinétique vont changer en particulier en fonction du catalyseur et de l'amorceur employé[79]. Mais le solvant et la température du milieu peuvent également être des paramètres importants[80].

Les amorceurs les plus communément utilisés en ATRP sont les alkyl halogénés mais peuvent aussi bien être des halogénures d'allyl, des haloamides, des haloesters ou encore des halocétones[12]. Leur force de liaison C-X et la stabilité du radical formé sont les caractéristiques déterminant de ces molécules pour amorcer une polymérisation par ATRP. Si la force de liaison est plutôt faible et que le radical est stabilisé (souvent par effet stérique), la constante d'activation va en être d'autant plus importante. La concentration de radicaux propageants sera plus importante dans le système et la

vitesse de polymérisation sera accélérée. C'est pourquoi les bromures ou chlorures d'alkyle sont les plus utilisés. Les iodures sont réservés à des cas particulier mais les fluorures ne sont jamais employés en raison de leur liaison C-F trop forte pour être rompue homolytiquement. Cet amorceur doit également se répartir de façon homogène dans le milieu pour éviter les réactions secondaires. Par conséquent, il est souvent choisi en fonction de sa similitude structurelle[81] avec le monomère considéré. Dans des polymérisations, souvent en masse, un amorceur de structure analogue au monomère se diffusera mieux dans le milieu et amorcera plus facilement la réaction de propagation.

Le catalyseur requis pour ce processus de polymérisation doit répondre à un certain nombre de critères. Cet agent doit pouvoir présenter deux états d'oxydation séparés par un électron (M_t^o/M_t^{o+1}), être relativement stable dans son état d'oxydation le plus bas, avoir une affinité suffisante et sélective pour un atome d'halogène sans que celle-ci soit trop élevée et pouvoir se coordiner à un autre ligand. Historiquement, le cuivre[9,78,82] et le ruthénium[11] ont été les premiers à avoir été employés et restent les plus utilisés mais d'autres ont émergé[83] tels que le nickel[84,85], le fer[86], le molybdène[87,88], le titane[89], le palladium[90] ou encore le rhodium[91]. Ces sels métalliques sont bien souvent insolubles dans les solvants organiques et donc les milieux de polymérisation homogènes. Il est donc crucial de choisir un ligand pouvant solubiliser le complexe qu'il fera avec le centre métallique pour une répartition homogène en solution. Ce ligand va également stabiliser le métal pour faciliter le transfert d'atome[91-93]. Une désactivation relativement rapide (liaison Mt-X faible) permet de minimiser les réactions de terminaison irréversibles indésirables. Deux classes de ligands sont considérées pour ces applications : les ligands azotés (mono- à tetradentate) en particulier pour la complexation avec le cuivre et les triarylphosphines avec les autres métaux. De nombreuses études ont été menées sur l'effet des catalyseurs de Cu/ligand azoté sur les cinétiques de polymérisations[94-97]. Un classement des ligands azotés a ainsi été réalisé en fonction de leur effet stabilisant sur l'ion métallique[98] qui dépend en principe du mode de coordination au métal (la denticité) mais aussi de la nature du groupement azoté (pyridine, amine aliphatique ou imine)[99]. Ce ligand influe sur les performances et l'activité du catalyseur[100]. De nombreuses études ayant été faites sur une large gamme de catalyseurs, le choix de celui-ci peut facilement être fait en fonction de la nature du monomère à polymériser.

c) Inconvénients de la technique

Cette technique, incontestablement incontournable pour la synthèse de macromolécules bien définies, présente malgré tout quelques inconvénients en particulier liés à l'utilisation de métaux de transition. La présence de catalyseur métallique ne permet pas la polymérisation de monomères un peu atypiques comportant des fonctionnalités pouvant se complexer à l'ion tel que les amines. Cet inconvénient sera en partie abordé dans le **chapitre 3** pour une polymérisation en présence de maléimides substitués par une triple liaison. Des études cinétiques ont aussi montré l'importance des réactions rédox secondaires réduisant le caractère vivant des chaînes produites par cette méthode[101,102]. La majorité de ces réactions parasites est corrélée à la présence du catalyseur dans le système de polymérisation[100,103] et sera discutée dans le **Chapitre 4**. La difficulté à séparer également le catalyseur du polymère par les purifications classiques est un inconvénient de cette méthode. Pour y remédier, de nombreuses méthodologies ont été proposées[104,105] comme des

systèmes biphasés à la catalyse sur support solide ou à l'ajout d'agents réducteurs pour régénérer le catalyseur. Ainsi, de nombreux efforts ont menés à une meilleure compréhension du mécanisme avec le cuivre[97,106,107] et permis de développer des processus demandant une concentration plus basse en catalyseur. Ces différentes techniques[108] vont être exposées dans le paragraphe suivant.

La version classique de l'ATRP est, pour autant, très utilisée pour son efficacité dans la synthèse de macromolécules aux structures bien définies. Cependant après quelques tests dans les conditions stratégiques voulues, elle n'a pas été retenue pour les travaux présentés dans ce manuscrit. Ces choix seront expliqués et discutés selon les cas précis dans les chapitres ultérieurs.

d) Les variantes récentes de l'ATRP

Ces variantes ont été développées autour du complexe de cuivre mais doivent certainement pouvoir s'appliquer à l'utilisation des autres métaux[109]. Ces techniques, pour la plupart sont des alternatives à l'ATRP en vue de diminuer la quantité de catalyseur en solution mais aussi pour tenter d'éliminer les réactions de terminaison parasites inhérentes dans le processus de cette première[110].

La méthode la plus proche du processus ATRP classique et l'**ATRP inverse.** Cette technique a été démontrée moins sensible à l'air que la méthode classique. Dans cette approche, le catalyseur inséré en solution est sous la forme oxydée (M_t^{o+1}) ce qui élimine les perturbations du contrôle de la polymérisation par la présence d'impuretés oxydantes (ex : dioxygène). Les radicaux sont alors crées dans le milieu par la décomposition d'un amorceur radicalaire conventionnel. Cette variante, moins sensible à l'air, ne permet cependant pas de diminuer la quantité de catalyseur dans le milieu et n'est pas viable pour la synthèse de copolymères à blocs.

Pour pallier à ce problème, une variante impliquant deux types d'amorçage simultanés a été développée, la **SR&NI ATRP** (Simultaneous Reverse & Normal Initiation ATRP)[111]. Le procédé est similaire à celui de l'ATRP inverse mais un amorceur halogénure d'alkyle (sous forme moléculaire ou macromoléculaire) est utilisé. La coexistence des deux types d'amorçages permet de diminuer la quantité de catalyseur dans le système et permet de synthétiser des copolymères à blocs. Cependant, la présence simultanée de ces deux types d'amorçage parallèlement va entraîner une diminution du contrôle des masses, de la polymolécularité et conduit systématiquement à un mélange de copolymères à blocs et d'homopolymères.

Une autre version de l'ATRP est **l'AGET ATRP** (Activators Generated by Electron Transfer)[108]. Celle-ci repose sur l'initiation de l'amorceur R-X par un catalyseur sous sa forme oxydée (Cu^{II}) mais réduit *in situ* par la présence d'un agent réducteur. Ce réducteur doit facilement réagir avec le catalyseur désactivé par réaction redox mais ne doit pas être capable d'initier de nouvelles chaînes polymères. Les agents réducteurs les plus communément utilisés sont le métal sous sa forme réduite ($M_t^{o-1} = Cu^0$), un complexe d'étain ou de l'acide ascorbique. La présence de cet agent implique la possibilité de réduire la quantité de catalyseur nécessaire pour la polymérisation mais contraint malgré tout à un seuil minimum. L'excès de cet agent en solution permet de réaliser la polymérisation en système aqueux[112], en miniémulsion[113] ou encore en milieu contenant de l'air[114].

L'amélioration de cette dernière variante a été proposée sous le nom d'**ARGET ATRP** (Activators ReGenerated by Electron Transfer ATRP)[115-117]. Le catalyseur est là aussi créé par une réaction d'oxydoréduction entre le catalyseur oxydé et un agent réducteur. La différence avec la technique de l'AGET est l'utilisation d'une infime quantité de catalyseur (0.1 à 1 %mol) et d'un large excès d'agent réducteur. Ainsi le Cu^{II} est lentement et incessamment réduit en Cu^{I} durant la polymérisation. Les réducteurs peuvent être les mêmes que pour l'AGET mais peuvent aussi être des hexoses comme le glucose. Le large excès d'agent réducteur permet également une meilleure tolérance à l'oxygène et vise à faciliter l'adaptation de cette variante au niveau industriel.

Une autre variante est dénommée **ICAR ATRP** (Initiators for Continuous Activators Regeneration ATRP)[118,119]. Au stade initial sont présents dans le système, l'amorceur R-X, le monomère, le catalyseur sous sa forme oxydée (Cu^{II}), l'agent réducteur en fort excès et un amorceur radicalaire conventionnel (type AIBN). La génération lente et continue du catalyseur activateur est assurée par cet amorceur radicalaire conventionnel. Et l'excès de réducteur permet de capter les impuretés radicalaires telles que le dioxygène du milieu est donc accroître la tolérance du système à l'air permettant la possibilité d'industrialiser le processus. Mais contrairement à l'ARGET ATRP, le contrôle de cette technique de polymérisation n'est pas complet à cause de la production continue de radicaux dans le milieu par l'amorceur conventionnel.

Une autre variante est la **SET-LRP** (Single Electron Transfer-Living Radical Polymerization)[120,121]. Celle-ci a été proposée en 2006 par Percec et *al*[122] afin de diminuer la concentration de cuivre dans le système tout en conservant les ligands aminés stabilisant le complexe et l'amorceur type de L'ATRP classique. Une infime quantité de Cuivre métallique (Cu^{0}) est ici utilisé en tant qu'espèce activante alors qu'un sel de cuivre ($Cu^{II}X_2$) désactive les chaînes polymères. Un complexe de cuivre (I) est ainsi formé en solution avant d'être réduit ou oxydé en complexes actifs de degrés d'oxydation 0 et II. Cette technique baissant considérablement la quantité de catalyseur cuivré en solution permet dans un certain nombre de cas d'éliminer ou tout du moins diminuer les réactions de terminaisons irréversibles.

La dernière variante est la **SARA ATRP** (Supplemental activator and reducing agent ATRP)[123,124]. Les conditions sont similaires à celles de la technique de SET-LRP. La quantité de cuivre est réduite par un apport de Cu^{0} et $Cu^{II}X_2$. Cependant, un autre mécanisme a été proposé pour la SARA-ATRP[125]. Le comproportionnement (dismutation) du Cu^{0} avec le $Cu^{II}X_2$ permet d'engendrer l'espèce $Cu^{I}X$ impliqué dans l'activation de l'alkyl halogéné pour la formation du radical actif et du nouveau $Cu^{II}X_2$. Cette variante permet de limiter le nombre de réaction de terminaison, mais le nombre de chaînes « mortes » augmente avec la vitesse de polymérisation.

D. Polymérisation radicalaire contrôlée avec transfert réversible par addition-fragmentation d'un agent de transfert : Polymérisation RAFT

a) Mécanisme de polymérisation

La polymérisation RAFT[126-128] (Reversible Addition-Fragmentation chain Transfer) est un système de polymérisation radicalaire conventionnel dans lequel un agent de transfert a été ajouté

pour créer l'équilibre nécessaire à une polymérisation radicalaire contrôlée. Le mécanisme général repose sur un transfert dégénératif réversible et a été observé pour la première fois pour la copolymérisation bien contrôlée (Đ = 1.3) de poly(méthacrylate) ω-insaturé sur des macromonomères[129-132]. Puis les travaux ont ensuite été poursuivis avec des agents de transfert de types dithioester, utilisés aujourd'hui pour leur bon contrôle sur la polymérisation de nombreux monomères vinyliques[17,103,128].

Cette polymérisation requiert la présence d'un amorceur radicalaire conventionnel (par exemple l'AIBN) pouvant initier la concentration en radicaux dans le milieu par voie thermique ou photochimique. Les radicaux formés par ce processus vont réagir avec une unité monomère et ainsi amorcer l'étape de propagation. Les oligoradicaux formés vont ensuite pouvoir soit continuer cette étape de propagation soit s'additionner sur l'agent RAFT présent en solution (**Figure 1.II.C.a.1**). Cette addition implique la formation d'un radical intermédiaire (noté RI) qui se fragmente pour laisser place à un nouveau radical qui pourra poursuivre la propagation. Aux tous premiers instants de la polymérisation, le radical formé par la fragmentation est le groupe moléculaire partant de l'agent choisit mais il devient ensuite macromoléculaire. Ce radical peut, de même, entrer dans un cycle de propagation ou s'additionner à nouveau à l'agent de transfert macromoléculaire. Il y a de cette façon une translation du radical de chaîne en chaîne au cours de la polymérisation permettant une croissance simultanée. Quand la vitesse de transfert est très rapide par rapport à celle de la propagation, la polymérisation est bien contrôlée. Le transfert est réversible et permet de réduire le nombre de radicaux en solution et donc de minimiser les réactions de terminaison par élimination et transfert irréversible. La majorité des chaînes portent à leur extrémité un agent de transfert en fin de la polymérisation et peuvent ainsi être réactivées.

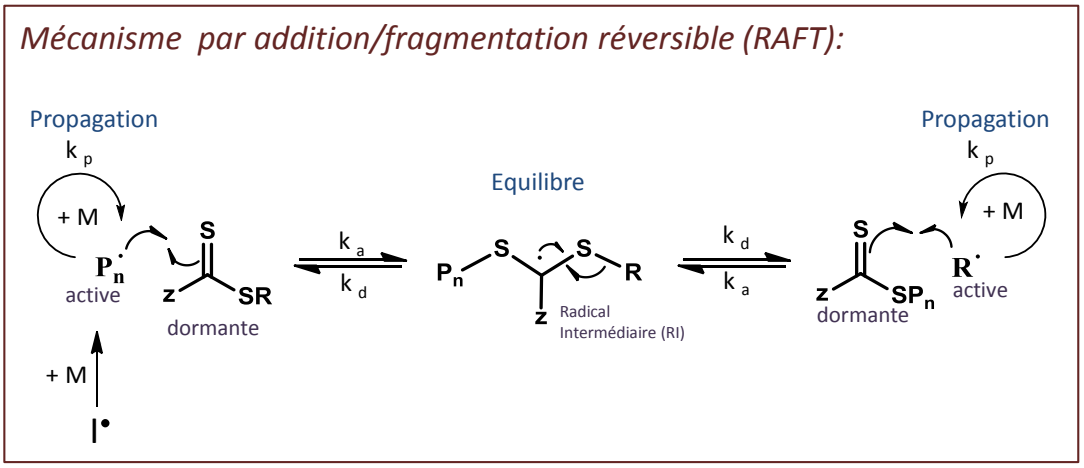


Figure 1.II.C.a.1. Représentation schématique du processus de polymérisation radicalaire contrôlée par transfert dégénératif, exemple d'équilibre contrôlé par un agent type dithioester (RAFT).

La vitesse de cette technique de polymérisation dépend des constantes d'addition et de fragmentation qui déterminent la fréquence des transferts. Ces constantes sont dépendantes essentiellement des couples monomères-agent de transfert RAFT (communément abrévié CTA). Mais le contrôle de la polymérisation est aussi fortement lié à la concentration initiale en amorceur. Le rapport $[amorceur]_0/[CTA]$ doit être minimisé pour réduire le nombre de radicaux présents dans le

système de polymérisation mais doit être suffisant pour que la cinétique de la polymérisation ne soit pas trop lente. Cette concentration d'amorceur ajouté est normalement assez négligeable pour que la masse molaire visée (DP moyen) soit calculée en fonction des concentration d'agent RAFT et de monomère ($[M]_0/[CTA]_0$) à une conversion donnée.

b) L'agent RAFT

L'agent de transfert RAFT doit être choisi en fonction du monomère à polymériser. Il existe maintenant une très grande variété d'agents[133]. Ces agents sont classés en quatre familles en fonctions du groupement appelé Z en α du thiocarbonyl : les dithiosters (Z = alkyl, aryl), les trithiocarbonates (Z = thioalkyl), les dithiocarbonates ou xanthates (Z = alkoxyl) et les dithiocarbamates (Z = *N*-alkyl) (**Figure 1.II.C.b.1**). Les xanthates, développés par Rhodia, sont considérés comme une classe à part et sont utilisés en polymérisation MADIX (Macromolecular Design from Interchange of Xanthate)[17]. Le groupement R combiné au soufre est également très important dans le choix de l'agent, étant le radical partant amorceur de la polymérisation. Ces deux groupements Z[134] et R[135] influencent l'efficacité du contrôle et la cinétique de la polymérisation[136].

Plus précisément, le groupement Z intervient dans la cinétique de l'étape d'addition. L'attaque du radical sera plus ou moins rapide sur la liaison C=S en fonction de l'effet qu'aura le groupement Z sur celle-ci. Par exemple si le groupe Z est attracteur (par effet mésomère ou inductif), la liaison C=S pauvre en densité électronique va favoriser l'attaque d'un radical électrophile et inversement (exemple pour les xanthates[137] et les dithiocarbamates[138]). Mais ce groupement Z stabilise aussi le radical intermédiaire et permet la fragmentation rapide du groupe partant. Si le groupe Z stabilise trop ce radical intermédiaire cette étape de fragmentation sera cinétiquement lente comme dans le cas du dithiobenzoate stabilisant le radical par délocalisation[139].

Le groupement R agit également sur deux aspects importants de la cinétique. Etant le groupe partant lors des premières étapes d'addition de la polymérisation, il va jouer un rôle important dans l'étape de fragmentation puis dans l'étape d'amorçage. La fragmentation du groupement R doit être favorisée par rapport à celle de l'oligoradical qui vient de s'additionner. Ce groupement est à choisir en fonction du monomère à homopolymériser puisqu'il doit aussi réagir facilement avec une unité monomère dans l'étape d'amorçage. Tout cela va dépendre de la structure du radical (radical carboné tertiaire, secondaire ou primaire) mais aussi de la stabilité que vont lui apporter les fonctions qu'il porte. Un groupement électroattracteur favorisera la fragmentation mais rendra moins efficace l'étape d'amorçage à cause de la stabilisation relative qu'il lui apporte.

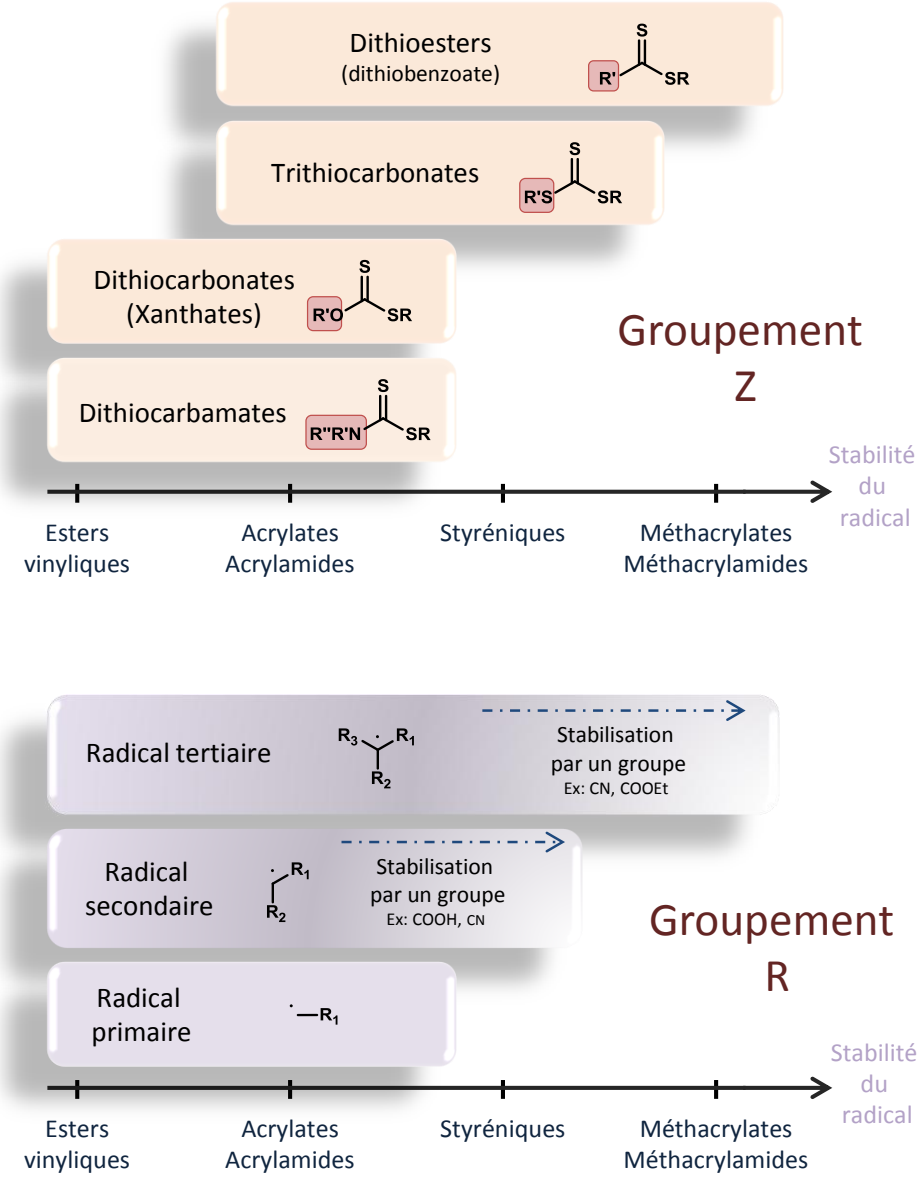


Figure 1.II.C.b.1. Classement des agents RAFT en fonctions de leurs groupements R et Z. Réadapté de la référence [126]

De nombreux monomères ont déjà été polymérisés avec cette technique de polymérisation radicalaire contrôlée[133]. Ce procédé est particulièrement tolérant envers les groupements polaires (alcools, amides, amines, acides…). De ce fait la polymérisation peut aussi être conduite en milieu polaire comme dans l'eau[140].

c) L'aspect cinétique de cette technique

Un mécanisme a été proposé pour la polymérisation RAFT en 1999 par Rizzardo et son équipe après l'observation des radicaux présents dans le milieu par analyse RPE[141]. La cinétique de polymérisation est la même que pour les polymérisations radicalaires conventionnelles avec une concentration en radicaux similaire, initiée par l'amorceur conventionnel. Mais un retard et/ou inhibition est observé dans le cas de la polymérisation en présence d'agents de transfert[139]. L'augmentation de la concentration en agent de transfert initiale accentue cette période d'inhibition

et ralentit la cinétique de polymérisation. Cette inhibition disparaît totalement lorsqu'un agent sous forme macromoléculaire est considéré. Alors des études sur la consommation d'agents dithiobenzoates ont été réalisées par suivi RMN proton *in situ* pour la polymérisation du styrène[142] et celle de l'acrylate de méthyle[143]. Cette période d'inhibition dans ces études est due à l'étape limitante de réamorçage par le radical partant R· de l'agent de transfert.

Par contre l'interprétation sur l'effet de retard constaté fait encore débat. Deux hypothèses principales ont été exposées et son encore discutées. Pour une partie de la communauté, la fragmentation lente des radicaux intermédiaires[144] en est la cause alors que pour d'autres ce ralentissement est le fruit de réactions de terminaison impliquant les radicaux intermédiaires[145]. Chaque modèle décrit convenablement les aspects de la polymérisation mais leurs démonstrations expérimentales sont compliquées, en particulier pour le modèle de fragmentation lente. Des calculs d'orbitales moléculaires ont été réalisés par Coote[146,147] mais sont difficilement démontrables expérimentalement. Et la théorie n'est pas cohérente avec la faible concentration de radicaux observée en analyse RPE au cours de la polymérisation[148-150] ou encore l'état quasi-stationnaire observé pendant l'équilibre entre chaînes dormantes et actives[151]. Ce modèle de fragmentation lente n'est donc pas confirmé par l'expérience. Par contre, le modèle de terminaison réversible est pour le moment le plus aboutit en termes de preuves expérimentales. Les produits issus de réactions secondaires parasites impliquant le radical intermédiaire ont été observés au travers de diverses méthodes d'analyse. La première étude, démontrant des étoiles à 3 branches composées du radical intermédiaire ayant réagi avec un court oligomères a été décrite en 2007[152]. Puis, Klumperman[153] a utilisé une technique astucieuse permettant, par l'emploi d'un agent RAFT possédant des groupements R et Z visible en UV à des longueurs d'onde distinctes, le calcul du ratio [groupe R]/[groupe Z] (supérieur à 1). Ce rapport pouvant être le signe de radicaux intermédiaires terminés mais aussi de chaînes mortes « normales ». Un fractionnement des échantillons analysés ensuite par MALDI-TOF a mis en lumière les produits attendus par le modèle : étoiles à trois branches mais aussi étoiles à quatre branches issues du couplage de deux radicaux intermédiaires entre eux. Ces espèces ont également été mis en évidence par spectrométrie RMN ^{13}C [154] et technique RPE où la concentration en radicaux intermédiaires observés est compatible avec celle attendue pour ce modèle[141,155]. Au vu de toutes ces études, un mécanisme général a été proposé par Vana en 2006[156] et prouvé expérimentalement par Buback et son équipe[157]. Mais celui-ci ne prenant en compte que la polymérisation en présence de dithiobenzoate a été remis en cause par Moad et Rizzardo[127]. Il faudrait des études avec d'autres types d'agent RAFT pour pouvoir certainement trancher.

Il est également évident que d'autres réactions de terminaison (réactions de couplages de deux chaînes croissantes, ou réactions de dismutation) sont présentes par cette technique. Mais il existe aussi une réaction de terminaison propre à la polymérisation en présence d'agent RAFT dans certains solvants. C'est le cas de l'élimination de l'agent de transfert par oxydation avec les peroxydes présents dans le solvant le plus communément utilisé pour ce processus, le tetrahydrofurane (THF)[158].

Cette technique de polymérisation contrôlée, même lente est un outil très appropriée pour la synthèse de nouvelles macromolécules aux microstructures contrôlées. Elle a ainsi été employée dans ces travaux de thèse en particulier dans le **Chapitre 4**.

III. La copolymérisation : premier degré du contrôle des séquences.

A. Composition des polymères.

a) Les compositions de copolymères synthétiques

Le domaine de l'ingénierie macromoléculaire a explosé avec l'émergence des techniques de polymérisations radicalaires contrôlées/'vivantes'. Ces techniques permettent, en effet, de contrôler des paramètres macromoléculaires comme la longueur de chaîne, la distribution de masse mais aussi la fonctionnalité en fin de chaîne. Elles sont donc des outils parfaits pour la synthèse et la conceptualisation de nouveaux matériaux polymères. Un certain nombre d'autres paramètres essentiels dans les structures des macromolécules ont été étudiés et approfondis par ces méthodes[159]. Ces dix dernières années, de nombreux travaux de recherche ont démontré la relation entre les propriétés et la structure des polymères en s'intéressant à leur composition (**Figure 1.III.A.1**)[160]. Il existe quatre classes distinctes de copolymères[161,162]: les copolymères à blocs qui sont composés de segments successifs de compositions différentes, les copolymères à gradient ressemblant aux copolymères à blocs mais dont le changement de composition entre les segments est progressif, les copolymères statistiques avec une distribution irrégulière des unités le long de la chaîne, et les copolymères périodiques et alternés possédant une séquence de comonomères répétée périodiquement. La compréhension des mécanismes et des cinétiques de polymérisation sont indispensables pour amener les copolymérisations vers un copolymère souhaité. La microstructure et la composition des polymères dépendent des techniques et conditions de synthèse utilisées mais plus particulièrement des réactivités relatives des couples de monomères à copolymériser.

Dans le domaine des matériaux, les copolymères à blocs ont été les plus étudiés et synthétisés en laboratoire comme en industrie. Ils peuvent se présenter sous différentes formes allant du simple polymère linéaire diblocs à des copolymères plus complexes tels que les copolymères greffés ou chaque branche pendante est de composition différente de la chaîne principale. De telles topologies apportent des propriétés physico-chimiques spécifiques aux matériaux. Ces copolymères à blocs présentent des séparations de phases exploitées pour la création de nanomatériaux[163] possédant des propriétés caractéristiques intrinsèques définies par la longueur et la nature des segments. Les micro-domaines (segments) influencent l'architecture de la chaîne, son comportement en solution et son assemblage avec les autres chaînes.

Les copolymères alternés et périodiques[164] présentent également des propriétés physico-chimiques intéressantes, découlant de la répétition ordonnée des unités monomères dans la chaîne. Ce mécanisme de régulation de la microstructure pourrait bien être la clé de base pour le développement de nouveaux polymères à séquences contrôlées. C'est pour cette raison que les prochains paragraphes porteront sur cette classe de copolymères, les modèles théoriques de leurs mécanismes et l'exemple de l'acide maléique anhydre et de ses analogues maléimides *N*-substitués, bien connus pour copolymériser dans ce mode avec de nombreux monomères vinyliques donneurs.

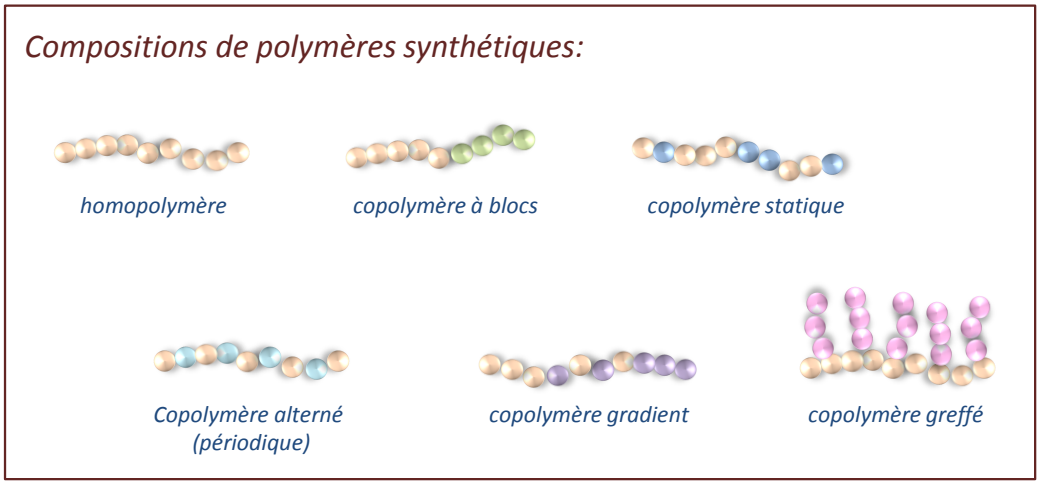


Figure 1.III.A.1. Niveau de contrôle pouvant être appliqué sur la composition des polymères synthétiques créés par processus de polymérisation radicalaire contrôlée aujourd'hui.

b) Les rapports de réactivité de monomères déterminent la composition d'un copolymère

Chaque monomère est défini par une réactivité propre caractérisant son comportement pendant l'étape de propagation. La stabilisation par résonance et la polarité de la double liaison d'un monomère sont les deux facteurs intrinsèques influençant sa réactivité. En copolymérisation, les rapports de réactivité traduisent le comportement des comonomères en propagation. Pour deux comonomère A et B, le rapport de réactivité r_A est la tendance que le monomère A a à homopolymériser par rapport à sa vitesse de propagation croisée avec le comonomère B ($r_A = k_{AA}/k_{AB}$). Le rapport de réactivité r_B est défini par la disposition du monomère B à l'homopolymérisation plutôt qu'à la copolymérisation ($r_B = k_{BB}/k_{BA}$). Et dans une copolymérisation, si $r_A >> r_B$ alors l'addition de A sur le radical $B^{\bullet}$ sera plus favorisée que l'addition du comonomère B sur son radical analogue $B^{\bullet}$. Ces rapports de réactivités déterminent la distribution des séquences et la composition du copolymère :

- $r_A r_B \approx 1$ régit la copolymérisation dite « idéale ». Que ce soit A ou B, les deux comonomères montrent la même préférence entre la propagation croisée et l'homopropagation. La composition du copolymère est la même que la charge de monomère dans le milieu mais la séquence sera statistique le long de la chaîne (copolymère statistique).

- $r_A r_B \approx 0$ amène à une copolymérisation alternée. Dans un cas extrême, r_A et r_B sont proche ou égal à 0. Chacun des comonomères copolymérise préférentiellement avec l'autre pour aboutir à un copolymère alterné équimolaire. Mais plus modérément, seulement l'un des rapports de réactivités peut être égal ou proche de 0. A ce moment l'autre comonomère (celui ayant un rapport de réactivité différent de 0) est apte à homopolymériser et l'alternance n'est alors pas stricte.

- r_A, $r_B < 1$ est le cas le plus communément rencontré en copolymérisation. Les comonomères auront plus tendance à copolymériser sans pour autant restreindre l'homopolymérisation.

- *r_A>>1 et r_B<<1* définit cas de figure menant aux copolymères à gradient en polymérisation radicalaire contrôlée. Le monomère A, préférant homopropager, est consommé en un bloc dans un premier temps. Puis lorsque celui-ci s'épuise, le monomère B, prêt à copolymériser, s'insère de plus en plus régulièrement dans la chaîne avant d'homopolymériser après consommation complète de A. Dans d'autres types de polymérisation, il est possible d'obtenir des copolymères à blocs voir des mélange d'homopolymères.

- r_A, r_B >1 aboutit à des copolymères à blocs ou à gradient. Chacun des comonomères préfère fortement homopolymériser. La copolymérisation est alors très difficile voire impossible. Le monomère réagissant le plus vite conduit au premier bloc alors que le second forme le segment suivant après la consommation totale du premier. Si r_A, r_B >>>1, il peut y avoir formation d'un mélange de deux homopolymères.

Ces différents cas de figure représentent les différentes copolymérisations possibles. Ces rapports de réactivité sont dépendants des deux comonomères présents dans le milieu de polymérisation et peuvent être influencés par les conditions expérimentales. Et pour approfondir la compréhension de ces mécanismes, des modèles théoriques ont été développés et sont présentés dans le paragraphe suivant.

B. Les Modèles théoriques de copolymérisation

a) Le Schéma Q-e

En 1946, Alfrey et ses collègues[165] ont étudié expérimentalement quelques paires de comonomères et ont déterminé des constantes α et β (décrivant la composition molaire du copolymère formé) pouvant traduire leur comportement en copolymérisation. Simultanément, Price[166] a analysé les facteurs structuraux influençant des systèmes de copolymérisation et en particulier la polarité de la double liaison vinylique et l'effet de substituants. Puis l'année suivante, ces deux chercheurs, Alfrey et Price[167], présentent en collaboration un modèle évalué à partir des données de la littérature sur la copolymérisation. Ils ont défini deux constantes caractérisant un monomère qui semble satisfaire son comportement lors d'une copolymérisation. Ce modèle semi-empirique permet ainsi la compréhension de la copolymérisation des couples de comonomères déjà connus mais permet aussi de prévoir le comportement de paires inconnues. Chaque monomère est alors représenté par le paramètre *Q* qui décrit sa réactivité générale dépendant des facteurs stériques et de résonance, et le paramètre *e* qui indique sa charge électrique permanente intrinsèque et donc son facteur de polarité. Dans ce modèle, la constante de propagation croisée est définie par les quatre constantes définissant les deux comonomères A et B en jeu :

$$k_{AB} = Q_A Q_B \, exp(-e_A e_B) \qquad \text{(eq 1)}$$

où, Q_A et Q_B représentent les réactivités intrinsèques respectivement des monomères A et B et e_A, e_B leurs polarités respectives. Puis les réactivités de chaque comonomère peuvent être déduits à partir des équations de constante de propagation (r_A= k_{AA}/k_{AB} pour le monomère A par exemple). Par l'analyse expérimentale, les caractéristiques que doivent posséder les comonomères pour

copolymériser de façon alternée sont des valeurs *Q* similaires et des valeurs de *e* hautement différentes et de signe opposé. Mais pour définir ces valeurs *Q* et *e* de tous les monomères, il a fallu assigner arbitrairement les premières à un monomère donné. Le styrène a alors été choisi comme standard avec des valeurs assignées comme *Q*=1 et *e*=-0.8. Ainsi, des valeurs expérimentales ont ensuite été obtenues pour un grand nombre de monomères (**Tableau 1.III.B.a.1**) et la validité du modèle a été testée avec de nombreux modèles de copolymérisations binaires ou tertiaires. Cependant, malgré la correspondance satisfaisante avec les données expérimentales et la facile obtention des valeurs de ratios de réactivité, quelques objections majeures demeurent. Le modèle impose de présumer une charge électrique permanente au monomère. Les effets stériques sont négligés. Dans ce modèle, la tendance à alterner dépend seulement de l'approximation d'une polarité identique pour le monomère et sa forme radicalaire. De plus, les valeurs *Q* et *e* ont été calculées à partir de l'assignement arbitraire des paramètres du monomère standard (styrène). Ce modèle est ainsi basé sur une argumentation thermodynamique afin de prédire un comportement cinétique et suppose d'évolué en propagation irréversible.

Tableau 1.III.B.a.1. Valeurs *Q* et *e* de quelques monomères.

Monomère	Q	e
Styrène	1,000	-0,80
Acrylonitrile	0,600	1,20
Méthacrylate de méthyle	0,740	0,40
Anhydride maléique	0,230	2,25
Maléimide	1,730	2,56
Phenylmaléimide	2,810	3,24
Butyl vinyl éther	0,087	-1,20

b) Le modèle terminal

Aux vues de toutes les observations expérimentales, la composition d'un copolymère est déterminée par la réactivité chimique de la chaîne en croissance (nature du radical) envers les monomères présents dans le milieu. Sur ces bases de réflexion, trois équipes de chercheurs, Alfrey et Goldfinger[168,169], Mayo et Lewis[170] et Wall[171], proposèrent simultanément en 1944 le modèle terminal de copolymérisation. Dans ce modèle, la fin de chaîne active dépend seulement de la dernière unité, portant le centre radicalaire, qui réagit avec une constante spécifique avec les comonomères du milieu. Dans une copolymérisation radicalaire de deux comonomères différents A et B dans un milieu clos, quatre réactions de propagation peuvent ainsi se produire, dépendant du monomère en fin de chaîne et de sa tendance à l'homopolymérisation ou à la propagation croisée. Chaque étape est régie par une constante de vitesse de propagation (k_{ij}) dépendantes des monomères et des conditions de polymérisation ainsi que les ratios de réactivité r_i en découlant:

$$---A^{\cdot} + A \xrightarrow{k_{AA}} ---A^{\cdot} \quad (1)$$

$$---A^{\cdot} + B \xrightarrow{k_{AB}} ---B^{\cdot} \quad (2) \qquad r_A = \frac{k_{AA}}{k_{AB}}$$

$$---B^{\cdot} + B \xrightarrow{k_{BB}} ---B^{\cdot} \quad (3) \qquad r_B = \frac{k_{BB}}{k_{BA}}$$

$$---B^{\cdot} + A \xrightarrow{k_{BA}} ---A^{\cdot} \quad (4)$$

Chacune de ces étapes de propagation est considérée irréversible et permet de poser les équations de consommation de chacun des monomères :

$$\frac{-d[A]}{dt} = k_{AA}\,[A^{\cdot}][A] + k_{BA}\,[B^{\cdot}][A] \qquad \text{(eq 2)}$$

$$\frac{-d[B]}{dt} = k_{BB}\,[B^{\cdot}][B] + k_{AB}\,[A^{\cdot}][B] \qquad \text{(eq 3)}$$

Cette consommation de chacun des monomères en fonction du temps, dépendante de leur réactivité propre et relative aux comonomères, donne ensuite la possibilité d'envisager la composition du copolymère formé en fonction de leur concentration dans le milieu et de leur réactivité globale:

$$\frac{m_A}{m_B} = \frac{[A]}{[B]}\left(\frac{r_A[A]+[B]}{r_B[B]+[A]}\right) \qquad \text{(eq 4)}$$

où, m_A et m_B sont relativement les composition en monomère A et B dans le copolymère résultant. Cette dernière équation est parfois appelée l'*équation de polymérisation* ou l'*équation de composition de copolymérisation*.

Ce modèle est ainsi utilisé pour les simulations et prévisions théoriques du comportement de comonomère en condition de copolymérisation mais est aussi utilisé pour l'analyse et la compréhension des données expérimentales recueillies. Cependant le modèle montre quelques déviations avec certains travaux expérimentaux[172] ou certaines valeurs ne peuvent en être déduites[173]. Dans un certain nombre de cas, en particulier dans celui d'une copolymérisation purement alternée, ce modèle semble décrire harmonieusement les mécanismes de polymérisation. Mais ce n'est pas aussi vrai dans le cas d'une copolymérisation périodique. C'est pourquoi un autre modèle a été proposé.

c) Le modèle pénultième

Ce modèle pénultième[174], est une amélioration du simple schéma, proposé précédemment, et ne prend pas en considération uniquement la dernière unité mais également l'avant dernière. Celui-ci apporte donc une description plus détaillée de la composition et des séquences d'un copolymère, en adéquation avec les observations expérimentales[175].

Pour une copolymérisation binaire (avec deux comonomères), il y a dans ce modèle, considérant les deux unités de fin de chaîne, huit réactions de propagation de chaîne possibles :

$$\text{---A A}^{\cdot} + \text{A} \xrightarrow{k_{AAA}} \text{---AA}^{\cdot} \quad (5)$$

$$\text{---AA}^{\cdot} + \text{B} \xrightarrow{k_{AAB}} \text{---AB}^{\cdot} \quad (6) \qquad r_{AA} = \frac{k_{AAA}}{k_{AAB}}$$

$$\text{---AB}^{\cdot} + \text{B} \xrightarrow{k_{ABB}} \text{---BB}^{\cdot} \quad (7)$$

$$\text{---AB}^{\cdot} + \text{A} \xrightarrow{k_{ABA}} \text{---BA}^{\cdot} \quad (8) \qquad r_{BA} = \frac{k_{BAA}}{k_{BAB}}$$

$$\text{---BA}^{\cdot} + \text{A} \xrightarrow{k_{BAA}} \text{---AA}^{\cdot} \quad (9)$$

$$\text{---BA}^{\cdot} + \text{B} \xrightarrow{k_{BAB}} \text{---AB}^{\cdot} \quad (10) \qquad r_{AB} = \frac{k_{ABB}}{k_{ABA}}$$

$$\text{---BB}^{\cdot} + \text{B} \xrightarrow{k_{BBB}} \text{---BB}^{\cdot} \quad (11) \qquad r_{BB} = \frac{k_{BBB}}{k_{BBA}}$$

$$\text{---BB}^{\cdot} + \text{A} \xrightarrow{k_{BBA}} \text{---BA}^{\cdot} \quad (12)$$

Comme dans le modèle terminal, il est possible à partir de ces réactions de propagation irréversibles de poser les équations représentant la consommation des monomères dans le temps en fonction de leurs réactivités propres et relatives avec l'autre comonomère. L'équation de copolymérisation de ce schéma peut ainsi être déduite en fonction des concentrations des comonomères :

$$\frac{m_A}{m_B} = \frac{1+r_{BA}(\frac{[A]}{[B]})(\frac{r_{AA}[A]}{[B]}+1)/(\frac{r_{BA}[A]}{[B]}+1)}{1+r_{AB}(\frac{[B]}{[A]})(\frac{[A]}{[B]}+r_{BB})/(\frac{r_{AB}[A]}{[B]})} \qquad \text{(eq 5)}$$

où, m_A et m_B sont relativement les composition en monomère A et B dans le copolymère résultant, r_{AA}, r_{AB}, r_{BB} et r_{BA} sont les ratios de réactivité dépendant des constantes d'homo- et co-polymérisation relatives à chaque monomère considéré. L'utilisation de ces quatre paramètres de réactivité (r_{AA}, r_{AB}, r_{BB} et r_{BA}) permet de mieux représenter certaines données expérimentales, en particulier dans le cas de copolymérisation de comonomères fortement polaires.

Ce modèle est utilisé aujourd'hui encore avec le modèle terminal afin de décrire des systèmes expérimentaux ou encore de prévoir par modélisation de nouvelles combinaisons. Ils tentent d'expliquer tous deux plus ou moins simplement les mécanismes complexes sur lesquels reposent les copolymérisations et leurs développements pourraient éventuellement à l'avenir aider à prévoir le comportement de comonomères divers dans la synthèse de polymères à séquences contrôlées.

C. Copolymérisation alternée et périodique

Les copolymérisations périodiques et alternées sont définies par la tendance qu'ont deux monomères ou plus à s'additionner dans un ordre précis sur une chaîne polymère en croissance. La chaîne alternée est le plus simple modèle d'un copolymère périodique, où deux unités monomères distinctes (A et B) se succèdent les unes aux autres (-ABABAB-). Dans un copolymère périodique, la séquence des monomères, se répétant, est plus complexe, par exemple de type –AABAAB-. Cette tendance est déterminée par la concentration des monomères mais aussi par leurs réactivités. La nature des paires de monomères A/B est un paramètre fondamental pour maîtriser la distribution des séquences des copolymères binaires. Cette nature (structure) est dépendante du substituent et de la stabilité que celui-ci apporte à la fonction vinylique puis au radical formé par effet de résonance mais aussi par effet stérique[176,177]. Un substituant insaturé stabilise plus facilement par délocalisation du radical qui sera alors moins réactif qu'un radical instable. La vitesse de réaction entre le monomère et le radical durant la phase de propagation est liée à l'encombrement stérique de la double liaison réactive[178-180]. Mais cette tendance à la copolymérisation alternée est en plus grande partie dominée par la polarité de la fonction vinylique des comonomères[181]. La tendance à l'alternance augmente avec la différence de polarités des deux comonomères. Ce comportement synergétique aboutit dans un certain nombre de cas à la copolymérisation de monomères peu ou pas enclins à homopolymériser[182]. La propagation croisée entre un monomère électro-donneur et un monomère électro-accepteur a été interprétée par deux mécanismes distincts[183,184]. Le premier est basé sur l'effet polaire où les interactions entre le radical électro-donneur et le monomère électro-accepteur (ou l'inverse) mènent à la diminution de l'énergie d'activation pour la réaction de propagation croisée[185,186]. C'est sur ce mécanisme que se base les modèles théoriques qui seront discutés dans le paragraphe suivant. Le second mécanisme repose sur la présence d'un complexe de transfert de charge (CTC)[187-189]. Les deux comonomères forme alors un complexe [A – B] qui homopolymérise. Ce complexe de transfert de charge n'a jamais été isolé mais mis en évidence seulement par des preuves indirectes (spectroscopie UV, Visible et RMN). Des doutes ont été émis sur sa participation dans l'étape de propagation de la copolymérisation ce qui a mené à de longs débats dans la communauté scientifique. La difficulté de valider l'un ou l'autre des mécanismes supposés montre la complexité de compréhension des mécanismes généraux de copolymérisation dépendant totalement de la paire de comonomères considérée. Dans certains cas, des couples de monomères très fortement donneurs et accepteurs copolymérisent spontanément de façon alternée avec un simple chauffage (en l'absence d'amorceur). C'est le cas, par exemple du maleimide *N*-butyle et de l'α-phenylacrylate d'éthyle[190] ou du *p*-methoxystyrène avec le diméthyl cyanofumarate[191]. Par contre la copolymérisation alternée spontanée du fort accepteur SO_2 avec le [2,2,1]-hept-2-ène se fait à très basse température (-40°C)[192]. Dans d'autres cas, quand la différence de polarité est moindre entre les deux comonomères du couple, l'ajout d'acide de Lewis (AL) peut permettre d'améliorer la tendance à l'alternance[193-197]. Les monomères électro-accepteurs (acrylonitrile, MA, MMA, méthyl vinyl cétone, etc.) se complexent avec l'acide de Lewis, améliorant ses propriétés électro-acceptrices. Ce complexe (AL-monomère accepteur) peut copolymériser par propagation croisée avec le monomère donneur (propène, iso-butylène, styrène, vinylacétate, etc.) ou former un complexe avec ce dernier qui peut homopolymériser. Ce facteur de polarité des doubles liaisons est ainsi certainement le plus important à considérer et à étudier pour comprendre le mécanisme de

copolymérisation. Il détermine les rapports de réactivité de chacun des monomères et traduit donc la tendance à l'alternance ou à l'homopolymérisation.

Ces rapports de réactivité sont parfois influencés par les conditions dans lesquelles est conduite la polymérisation. C'est le cas du solvant qui a un grand impact sur la mesure expérimentale de ces ratios. Le comportement de monomères plus ou moins polaires est différent selon la polarité du milieu[198-200]. Une copolymérisation en milieu polaire favorise plus aisément la consommation du monomère apolaire et inversement. Là aussi plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer ces effets. Il est possible qu'une complexation s'opère entre le solvant polaire et le monomère ou radical le plus polaire en diminuant ainsi leur réactivité en copolymérisation[201]. L'effet « Bootstrap » peut tout aussi bien décrire cette tendance en ne considérant que la concentration locale de la solution[202]. Ainsi, dans un solvant polaire le regroupement local des unités monomères apolaires conditionnerait la composition en monomère apolaire[203]. Le choix d'une copolymérisation en masse ou en solution[204-206] a une importance considérable dans le choix des conditions. Le choix de la température joue aussi sensiblement sur les rapports de réactivité[207]. En effet, le rapport de réactivité d'un monomère A peut être écrit comme le rapport des lois d'Arrhenius gouvernant la voie d'homopolymérisation de celui-ci et la voie par laquelle il copolymérise avec son comonomère (B) :

$$r_A = \frac{k_{AA}}{k_{AB}} = \frac{A_{AA}}{A_{AB}} \exp\left(\frac{E_{AA} - E_{AB}}{RT}\right)$$

Mais l'effet de la température est minimisé par la basse énergie d'activation nécessaire aux réactions des radicaux propageants. Cependant l'augmentation de la température peut définitivement baisser la sélectivité pour la copolymérisation. Cet effet se retrouve aussi lors de l'augmentation de la pression du système[208].

Tous ces systèmes de copolymérisation sont donc complexes mais leur compréhension permet d'avancer dans la synthèse de polymères à séquences contrôlées. Les modèles théoriques principaux[209] utilisés pour expliquer de façon générale les mécanismes de copolymérisation ont été décrits dans le paragraphe précédent.

D. Copolymérisation de l'anhydride maléique (MAh) ou de maléimides N-substitué (RMI) avec d'autres monomères vinyliques.

a) Copolymérisation avec les monomères vinyliques donneurs

La copolymérisation de l'anhydride maléique (MAh) et de ses analogues maléimides *N*-substitués (MIs) avec la plupart des monomères vinyliques donneurs est connue depuis des années[183,210]. Ces monomères fortement électro-accepteurs[211] sont peu enclins à homopolymériser ; ils peuvent oligomériser mais sous certaines conditions. Par contre, ils copolymérisent facilement avec les dérivés styréniques[212,213], le stilbène[214], les éthers vinyliques[215], les diènes[216,217] ou encore le limonène[218]. Par exemple, la tendance à copolymériser de façon alternée du styrène et de l'anhydride maléique était connu avant la moitié du XXème siècle[219]. Puis cette tendance a été étendue à la copolymérisation avec de nombreux maléimides[220,221]. L'ajout de MAh (ou homologues

MIs) dans le squelette d'une chaîne macromoléculaire apporte des propriétés physico-chimiques spécifiques au copolymère tel que l'augmentation de l'adhésion, de l'hydrophobicité ou de groupes fonctionnels pour les post-modifications. Le copolymère alterné du MAh et methyl vinyl éther est d'ailleurs un polymère commercial (Gantrez®). Ce polymère hydrophobe et peu toxique est essentiellement utilisé comme additif dans les bio-adhésif ou matériaux de revêtement (film) ; ses propriétés sont dues à l'alternance des deux comonomères polaires. Cependant les études expérimentales montrent que le MAh et les MIs ne copolymérisent pas forcément de manière alternée avec tous les comonomères donneurs. En effet, le limonène et d'autres diènes copolymérisent dans un schéma périodique AAB, et est analysé par le modèle pénultième[217]. Cet effet est expliqué dans les différents cas en fonction de l'encombrement et de la polarité des doubles liaisons réactives[222,223] mais aussi des conditions de réaction tel que le solvant[224].

L'ultra-réactivité du MAh et/ou des MIs a fait l'objet de nombreuses études jusqu'à aujourd'hui afin de comprendre leur mécanisme de copolymérisation. L'alternation du MAh avec le styrène avait été attribuée à la théorie de la formation d'un complexe de transfert de charge[225]. Puis la copolymérisation alternée du styrène avec le MAh a ensuite été considérée seulement en termes de réactivité propre des monomères, marquant leur préférence pour la propagation croisée[226]. Cette tendance générale est augmentée par les interactions donneur-accepteur entre le radical et le comonomère. De plus, le MAh et les MIs, n'homopolymerisant pas ou très peu, favorisent cette propagation alternée.

b) Le cas du styrène et son évolution vers la mono-insertion

Cette réactivité particulière du couple MAh/Styrène a été exploitée avec les avancées en polymérisation radicalaire contrôlée pour synthétiser des polymères séquentiels à blocs en une seule étape. La copolymérisation des maléimides peut ne pas être totalement alternée si le rapport molaire initial des deux comonomères n'est pas stœchiométrique. Le concept a été décrit pour la première fois par Hawker et *coll.*[227]. Un mélange styrène : MAh de 9:1 polymérise par NMP pour produire un poly (styrène-co-MAh)-*b*-polystyrène. Pendant la phase initiale de la polymérisation, et ce jusqu'à consommation complète du MAh, la réaction de propagation croisée est beaucoup plus rapide que celle de l'homopolymérisation du styrène. Puis quand le milieu ne contient plus que du styrène, la chaîne en croissance poursuit son homopolymérisation. Ce concept fonctionne parce que les maléimides ou l'anhydride maléique sont incorporés immédiatement après l'addition pour n'être présents que dans une zone très étroite du copolymère. Ce système a été étudié à plusieurs reprises[228,229] avant que celui-ci soit étendu aux MIs et utilisé dans la recherche de stratégie permettant de contrôler les séquences d'une chaîne polymère[230]. L'incorporation très rapide d'un seul équivalent de maléimides *N*-substitués, dans des chaînes grandissant simultanément, a permis l'insertion localisée de celle-ci dans la chaîne de polystyrène. L'emploi de maléimides *N*-substitués, au lieu du MAh, a l'avantage d'introduire un groupement fonctionnel pendant dans la chaîne[231,232]. La répétition d'ajout dans le milieu de polymérisation de MIs permet d'obtenir des chaînes polyfonctionnalisées. L'exention à d'autres styréniques permet aussi de modifier les propriétés des chaînes résultantes[233-235]. Ce concept après avoir montré ses preuves en conditions automatisées[236], a

également été amélioré par des stratégies permettant de réduire la zone d'incertitude où le maléimide considéré a été inséré[237].

Cette stratégie sera exposée et rediscutée dans diverses parties de ce manuscrit. En particulier, les travaux des **Chapitres 2** et **3** sont basés sur l'amélioration et la continuation de ces études.

IV. Mono-insertion : vers la maîtrise des séquences de monomères.

Pour maîtriser complètement la microstructure des polymères synthétiques, il faut mettre en place une stratégie permettant de contrôler strictement l'insertion itérative de chacune des unités. Cet objectif nécessite de réguler un certain nombre de paramètres tels que l'utilisation de chimie à rendement (quasi-)quantitatif, l'optimisation des conditions ou encore l'élimination des réactions secondaires. De nombreux travaux sur phase solide, débuté par Merrifield dans les années 60, ont mené à réguler les séquences de polypeptides « artificiels »[238]. Cette méthode de synthèse itérative par couplages successifs a ensuite rapidement été adaptée à la synthèse d'oligonuctéotides par Letsinger[239]. Cependant, cette procédure reste relativement longue et chère et requiert, à chaque cycle, des étapes de protection-déprotection ainsi que des purifications. De plus, cette approche est souvent limitée à des monomères contenant des hétéroatomes réactifs impliqués dans le squelette de la chaîne principale

Diverses approches visant à contrôler des chaînes polymères entièrement carbonées ont commencé à émerger avec les techniques de polymérisations radicalaires contrôlées, ces 15 dernières années. L'exploitation de l'effet radicalaire persistant d'Ingold-Fischer[240,241] et la limitation de réactions secondaires ont aboutie à la création de nouvelles stratégies ambitionnant la régulation des séquences de ces polymères synthétiques par voie radicalaire. Quelques-unes d'entre elles, inspirées par les phénomènes biologiques, simulent une matrice assistant la régulation d'insertion des unités. D'autres misent sur l'addition par étapes de monomères non ou peu enclins à homopolymériser ou encore l'insertion *in situ* d'un monomère polaire en quantité non équivalente au cours de la l'homopolymérisation en chaîne d'un copolymère. Des oligomères à microstructures bien définies, produit par addition radicalaire par étape, peuvent également être polymérisés par une technique de polymérisation radicalaire contrôlée. Chacune de ces approches va être discutée dans cette partie.

A. Insertion régulée de monomères vinyliques par l'assistance d'une matrice

Inspirée par la synthèse de macromolécules biologiques, l'une des approches pour contrôler l'insertion d'une unité monomère tente de reproduire un environnement spécifique autour du centre réactif permettant de réguler sa réactivité avec une unité précise. Dans les processus naturels, des enzymes catalysent la réplication de macromolécules comme l'ADN et l'ARN, ou encore la synthèse d'oligosaccharides ou d'oligopeptides. L'environnement confiné et architecturalement défini par les structures primaires, secondaires et tertiaires de l'enzyme, reconnaît précisément les substrats (unités monomères) qui sont ainsi contraints à des réactions chemo- et régiosélectives assurant un contrôle parfait de la structure du produit. De tels environnements complexes ne peuvent pas être reproduits par la chimie de synthèse en laboratoire. Cependant, deux stratégies, basées sur des

matrices simplifiées, ont été récemment développées par le groupe de Sawamoto et sont discutées dans les paragraphes suivants. L'une repose sur une matrice de monomères régulant leur position d'insertion, l'autre sur une matrice comprenant un amorceur pour la polymérisation radicalaire et un motif permettant de reconnaître le monomère à insérer.

a) Monomères ordonnés sur une matrice moléculaire

La polymérisation de monomères bloqués par une matrice a d'abord été développée comme technique permettant de contrôler le degré de polymérisation (DP) des chaînes macromoléculaires. La masse molaire et le DP du polymère dépendent de l'architecture et du nombre de monomères accessible sur la matrice. Pour exemple, nous pouvons présenter deux matrices aux architectures différentes aux multiples monomères pendants exposées dans la littérature. L'une basée sur les cyclodextrines a été étudié par Saito et son équipe[242,243]. Une moyenne de quatorze groupes méthacryloyl pendant d'une cyclodextrine (2 groupes par unité saccharide), sont ainsi distribués dans un espace rapproché permettant un bon contrôle de la polymérisation par ATRP. Une méthode similaire est employée par cette même équipe pour synthétiser des poly(méthacrylate de méthyle)s (avec un DP de 3 à 23) sur des matrices multi-monomères de Noria[244]. Cependant ces matrices ne permettent pas un contrôle ni sur le nombre de monomères impliqués dans la polymérisation ni sur la différentiation entre deux monomères étant donné que la matrice ne peut être composée que d'un type de monomères. Il faudra alors se tourner sur des matrices avec une sélectivité spécifique pour un substrat donné afin de réussir l'insertion précise de celui-ci dans une chaîne. Ainsi quelques travaux étudient la création de « polymères à empreintes moléculaires » (MIPs)[245,246]. C'est le cas par exemple de la molécule de doxazosin qui peut reconnaître et immobiliser deux molécules de méthacrylate de méthyle par liaison hydrogène[247]. Une fois le complexe formé entre la matrice et les monomères, les auteurs l'ont introduit dans un milieu de polymérisation d'isocyanurate triallylique. Ce processus assure ainsi l'insertion d'une seule unité de méthacrylate de méthyle localisée sur la chaîne polymère. La matrice liée par des interactions faibles au polymère peut facilement être enlevée, mais y laisse son empreinte de par le placement des unités méthacrylate de méthyle placées dans la chaîne. Un exemple similaire, reposant sur les interactions de coordination entre un atome de cadmium et deux molécules de pyridine vinylique, est proposé par Behbahani et ses collaborateurs[248]. Ce complexe participe à la polymérisation du diméthylacrylate d'éthylène glycol (EGDMA), introduisant dans la chaîne une seule unité de pyridine vinylique par endroit dans la chaîne. Un brevet international présente également de nombreux modèles de copolymérisations avec la mono-insertion d'un monomère lié de façon covalente à une matrice moléculaire[249]. Cette méthode nécessite de maîtriser de très nombreux paramètres tels que le ratio de la molécule matricielle et du monomère fonctionnel à immobiliser, la concentration du complexe, le solvant, la sélectivité, l'extraction de la matrice et donc le contrôle de l'interaction. Cependant, cette approche permet de faire une réelle mono-insertion d'une unité monomère fonctionnelle dans une chaîne polymère synthétique, même si l'emplacement de cette introduction n'est pas toujours contrôlé. Afin de maîtriser l'emplacement de l'insertion d'un monomère précis dans la chaîne, Sawamoto et son équipe ont travaillé sur deux petites matrices moléculaires permettant de lier deux monomères différents à proximité l'un de l'autre. La première matrice au modèle naphtalénique est liée à deux monomères différents : un acrylate de méthyle et un méthacrylate de méthyle[250]. Les deux

monomères à très forte proximité l'un de l'autre vont préférentiellement copolymériser dans le schéma imposé par la matrice soit une séquence alternée de type AB. La seconde matrice, similaire, repose sur un modèle de complexe au palladium[251]. Le centre métallique avec l'aide du solvant permet de rapprocher deux unités d'aminoethylstyrène et une de vinylpirydine dans un espace confiné pour pouvoir contrôler leur copolymérisation en séquence ABA. Dans les deux cas, la régulation de la séquence et la précision de l'insertion sont maitrisées par la matrice dans des conditions diluées. Cependant l'utilisation de technique de polymérisation radicalaire contrôlée catalysée par un complexe de ruthénium conduit à de simples copolymères alternés (AB) ou périodiques (ABA). Il serait intéressant dans le futur d'imaginer des stratégies semblables couplées à des techniques d'addition radicalaire par étapes (tel que l'addition radicalaire par transfert d'atome, ATRA) afin de créer des polymères synthétiques aux structures encore plus complexes.

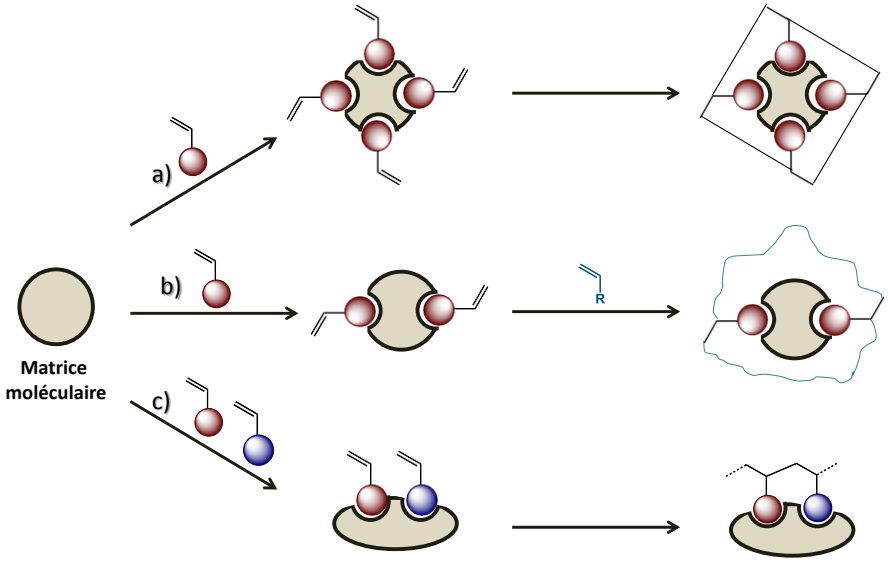


Figure 1.IV.A.a.1. Stratégie de contrôle d'insertion de monomères avec l'assistance d'une matrice : a) Polymérisation où la matrice est là pour maîtriser le DP du polymère ; b) Synthèse de polymères intelligents à empreintes moléculaires (MIPs) ; c) Copolymérisation et mono-insertion maîtriser par l'assistance d'une matrice disposant les monomères.

c) Amorceur reposant sur une matrice

Une autre approche de polymérisation assistée par matrice moléculaire a été étudiée par l'équipe de Sawamoto. Cette méthode repose sur des matrices complexes composées de deux parties : une partie amorceur pouvant initier une polymérisation en chaîne ou par étapes et une partie permettant de reconnaître spécifiquement le monomère à insérer dans l'étape de propagation de la polymérisation (**Figure 1.IV.A.b.1**). Le tout premier modèle de ce type de matrice, proposé en 2009[252], est constitué d'un bras terminé par une fonction amine et un chlorure stabilisé en β d'un phényle pouvant amorcer une réaction d'addition radicalaire. Cette matrice grâce à la fonction amine, pouvant se lier à une fonction acide par liaison hydrogène, est capable de reconnaître sélectivement un monomère dans un mélange binaire. L'acide méthacrylique (MAA) a ainsi été polymérisé en présence de méthacrylate de méthyle (MMA) peu réactif par manque de reconnaissance par la matrice. Dans la deuxième matrice étudiée, le site de reconnaissance est un éther couronne [15]O_5 connu pour permettre la reconnaissance d'une espèce cationique de taille

précise[253]. Ce site de reconnaissance a ainsi été évalué par la compétition entre le méthacrylate de sodium (NaMA) et un dérivé de chlorure de méthylammonium méthacryloyl (ACMA), le second ayant une fonction cationique de taille trop importante pour être reconnu. Le choix du catalyseur et de la température a également été montré comme étant un paramètre important pour contrôler la polymérisation assistée par ce type de matrice. Ces matrices permettent ainsi dans des conditions optimales l'addition bien contrôlée d'un monomère spécifiquement reconnu. Cependant ces matrices ne possèdent qu'un seul site de reconnaissance. Il faudra attendre la troisième matrice pour voir apparaître un bras aux multi-sites de reconnaissance[254]. Semblable à la première, tous les sites de reconnaissance sont des amines primaires pouvant favoriser l'addition étape par étape d'acide mathacrylique (MAA) préférentiellement à son monomère homologue le methacylate de benzyle (BzMA), la polymérisation de ce dernier étant pourtant favorisée dans les conditions classiques. Ces systèmes matriciels permettent donc par la reconnaissance du monomère à additionner de favoriser son insertion mais ne sont pas encore assez développés pour créer des séquences complexes. L'étape suivante de cette stratégie serait donc de synthétiser une matrice aux multiples et divers sites comme par exemple un mixte de fonctions amine primaire et éther couronne. Cependant la production d'une telle matrice va demander de multiples étapes de synthèse pour obtenir de courts oligomères à séquences contrôlées, la séquence ne pouvant être modifiée.

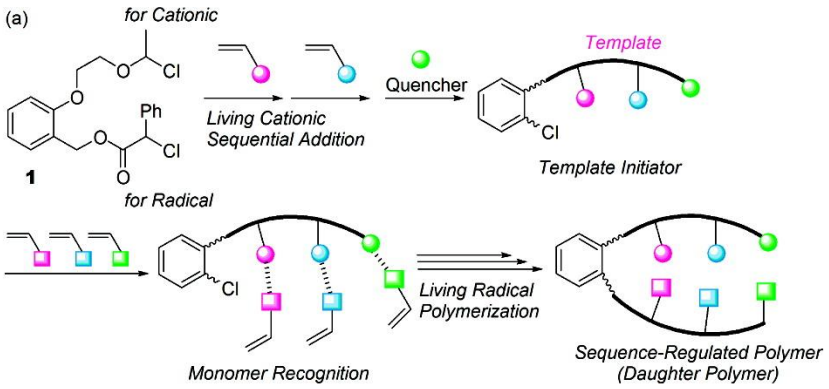


Figure 1.IV.A.b.1. Synthèse d'oligomères à séquence contrôlée par polymérisation assistée par matrice. Réimprimée de la référence[253]. Reproduite avec l'autorisation de l'American Chemical Society. Copyright 2010

B. Addition par étape de monomères vinyliques

Pour contrôler l'insertion d'un monomère sur une chaîne, de nombreux chercheurs se sont intéressés à des stratégies de polymérisation séquentielle successive. Ces approches consistent à optimiser les conditions de polymérisation pour n'insérer qu'une unité durant la phase de propagation. De très nombreux paramètres de la réaction, touchant toutes les espèces réactives, sont ainsi en jeu. Dans chaque cas, les variables sont définies par les monomères utilisés (structures, réactivités, capacité à homo- ou co-polymériser…), la stabilité du radical formé, les réactions secondaires, la technique de polymérisation radicalaire contrôlée, le solvant, la température… La pléiade de données à maîtriser montre l'ampleur des connaissances à acquérir pour un jour réussir à synthétiser des polymères à séquences complexes par mono-insertion itérative dans les conditions de laboratoire. Cependant, les divers travaux publiés jusqu'aujourd'hui dans la littérature montrent des progrès dans le domaine. Dans un certain nombre de cas, l'ajout d'une seule unité sur l'amorceur

ou encore une chaîne polymère a été démontré. Ces incorporations ont été maîtrisées selon trois stratégies différentes. La première est l'ajout d'un monomère qui va rendre inactif la fin de chaîne et ainsi empêcher l'ajout d'une autre unité avant modification. La deuxième repose sur la réactivité propre du monomère, par exemple sa tendance à ne pas homopolymériser, et donc à empêcher l'addition d'une deuxième unité. Et la dernière est de trouver les conditions précises de mono-insertion pour une unité bien définie. Le contrôle de la fin de chaîne permet dans les deux premiers cheminements d'empêcher l'ajout indésiré d'une nouvelle unité mais la troisième méthode nécessite plus de précautions pour ne pas continuer l'étape de propagation.

a) Contrôle par désactivation momentanée de la fin de chaîne

L'une des méthodes pour maîtriser l'insertion d'un monomère vinylique fonctionnel en fin de chaîne par voie radicalaire repose sur l'activation-désactivation de cette fin de chaîne. Ce concept a été étudié dans la littérature avec des polymérisations radicalaires catalysées par des métaux (Cuivre : ATRP ou Ruthénium : MLRP). Dans ces techniques, une chaîne dormante finie par un halogénure (Br ou Cl) est activée par un complexe métallique pour devenir une chaîne terminée par un centre radicalaire réactif qui va réagir avec les monomères libres en solution. Mais la coupure homolytique de la liaison C-X, et donc le processus d'activation est extrêmement lente car le radical carboné formé n'est ni stabilisé par résonance ni par effets électronique. Ainsi un halogénure alkylé en α d'une fonction alcool va montrer une constante d'amorçage très faible, voire nulle, et la chaîne sera considérée comme désactivée pour une polymérisation par voie radicalaire. L'inactivation d'un halogénure en fin de chaîne a été observée dans différentes études, après l'ajout d'un époxyde allylique[255] ou d'un vinyl alkylé[256]. Les chaînes formées n'ont pas perdu l'halogénure terminal mais sont devenues inactives face à toute réaction de propagation que ce soit avec le même monomère ou un comonomère. Les alcools vinyliques produisent le même effet après l'addition d'une unité en fin de chaîne[257]. Ce procédé permet la mono-insertion bien contrôlée en fin de chaîne d'une unité portant un groupement fonctionnel. Ce processus peut être fait in-situ par l'addition du monomère dans la mixture de polymérisation à haute conversion. L'addition du monomère faite, la polymérisation s'arrête. Cette stratégie a été utilisée par Huang et son équipe pour synthétiser un copolymère à séquence contrôlée[258]. Dans leur étude, l'addition d'une seule unité d'alcool allylique est faite sur l'extrémité d'un oligomethacrylate qui devient ensuite non-réactive. Cette réaction de mono-insertion se fait avec un rendement proche des 80%, les réactions de terminaison dans ces conditions ne pouvant pas être entièrement éliminées. L'unité terminale de la chaîne doit subir des transformations afin de stabiliser le potentiel nouveau radical pour une autre étape d'addition. Dans ce travail, la modification de la fonction alcool a été conduite par oxydation puis estérification de façon quantitative. Et l'unité transformée, la fin de chaîne polymère est à nouveau active pour l'addition d'autres monomères. Le processus est ensuite répété pour insérer de la même manière une seule nouvelle unité. Chacune des unités monomères mono-insérées a été modifiée distinctement lors de l'estérification avec des alcools structurellement différents afin de former une séquence précise. La technique nécessite beaucoup d'étapes de modification (dont la première n'est pas quantitative) et de purification, mais reste une preuve de la possibilité de créer de petites séquences oligomères par mono-additions successives (dans le cas de l'insertion d'alcools vinyliques).

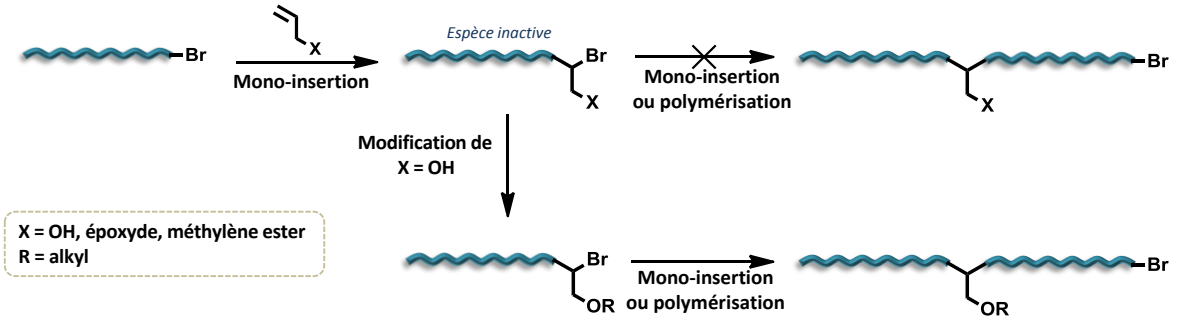


Figure 1.IV.B.a.1. Représentation schématique de la stratégie de mono-insertion contrôlée par inactivation de fin de chaîne.

b) Contrôle par le caractère non-homopolymérisable du monomère inséré.

La deuxième stratégie pour contrôler l'insertion d'une unité spécifique en fin de chaîne s'appuie sur le caractère non-homopolymérisable du monomère utilisé. Cette méthode se limite ainsi dans le choix du monomère vinylique à insérer mais pas dans la technique de polymérisation. Le nombre de monomères connus pour ne pas homopolymériser par voie radicalaire s'étend aux maléimides et anhydride maléique, éthers vinyliques ou encore les alkyles vinyliques (isobutène, pentène, etc.). Par exemple, Hawker et Waymouth ont testé la fonctionnalisation de fin de chaîne polystyrène par diverses maléimides en 2001[259]. Un maléimide est greffé rapidement à l'extrémité de la chaîne et bloque l'addition d'un autre maléimide par effet électronique. Cette approche est basée sur des conditions affamées en milieu radicalaire et implique rapidement des réactions secondaires indésirables. Dans cette étude, les conditions de réaction utilisées ne permettent pas de garder le caractère vivant de la chaîne, l'agent de contrôle TIPNO étant rapidement éliminé. Cette insertion d'anhydride maléique avait été précédemment testée par processus d'ATRA par l'équipe de Kallistis[260]. Mais la grande sensibilité des processus catalysés par le cuivre, dans ces conditions, a entraîné la perte du bromure terminal et ainsi la « mort » des chaînes. Puis similairement, en 2002, Pan et son équipe ont inséré une unité d'anhydride maléique en fin de chaîne polystyrène par processus RAFT[261,262]. Les conditions de cette technique de polymérisation, plus douces, permettent de conserver l'agent de transfert dithiocarbonate pour étendre la chaîne par homopolymérisation du NIPAAM (*N*-isopropylacrylamide) ou de l'acrylate de méthyle. Cette mono-insertion de MAh est également possible en fin d'une chaîne poly(methylmethacrylate)(PMMA)[263]. Le procédé de polymérisation RAFT a également été utilisé pour l'insertion d'anhydride maléique, d'éthyl vinyl éther, de dioxène, de pentène et de dodecène par photo-amorçage[264]. Cette étude a permis de considérer la mono-, di- ou tri-insertion de ces monomères sur une chaîne de poly(isobornyl acrylate) ou de poly(butyl acrylate) ainsi que les réactions secondaires nuisibles au processus telle que la cycloaddition [2+2] avec la fonction thiocarbonate des différents agents de transfert de chaîne considérés. Dans chaque expérimentation, le nombre de monomère additionnés, le nombre de chaînes mortes suite à des réactions secondaires ou encore le nombre de chaînes qui n'ont pas réagi dépendent de la nature du monomère à insérer et de celle de la chaîne macro-amorceur mais aussi du ratio monomère/macro-amorceur et de l'agent de transfert employé. Dans ces réactions d'addition, les conditions sont souvent difficiles à optimiser pour éliminer les réactions parasites qui sont parfois même provoquées par la spécifique réactivité du monomère greffé. C'est le cas, par exemple des monomères allyliques un peu particulier tel un énol stannanique[255] ou un énol silylé[265].

Dans l'addition de ces monomères, la réaction la plus rapide sera celle d'élimination du groupement silylé laissant une fin de chaîne carbonylé. L'instabilité d'un énol en α d'un centre carboné radicalaire va empêcher l'ajout d'autre monomère mais aussi impliquer la dégradation de la fin de chaîne. Un effet analogue est observé après l'ajout d'un éther vinylique de benzyl. Le radical formé après l'insertion migre rapidement sur l'atome d'oxygène, formant ainsi un radical benzyl stabilisé par la délocalisation de la densité électronique du cycle[266].

Cette stratégie impliquant des monomères peu enclins à homopolymériser laisse un choix relativement large de la fonctionnalité à incorporer quelle que soit la technique de polymérisation employée mais reste encore délicate vis-à-vis des conditions pour ne pas perdre le caractère vivant des chaînes. Utilisée pour des travaux faits durant cette thèse, elle sera discutée dans le **Chapitre 4**.

d) Contrôle dans des conditions précises pour des monomères vinyliques homopolymérisables.

L'addition radicalaire simple d'un monomère vinylique sans particularité spécifique a également été démontrée dans divers travaux présentés dans la littérature. Dans quelques cas isolés, les réactions sont faites par voie radicalaire sur les amorceurs avant polymérisation du même monomère ou d'un autre. Ces techniques nécessitent l'optimisation des conditions et de longue purification qui diminue leur rendement. C'est notamment l'exemple de l'addition d'une unité styrène sur le peroxyde de benzoyl en présence d'agent de contrôle TEMPO[267]. Le mono-adduit est ainsi obtenu à 42 % après purification par chromatographie sur colonne de silice, et est utilisable pour la polymérisation du styrène. Selon un processus semblable, un monomère styrénique encombré par une fonction coumarine a pu être inséré sur un agent RAFT dans des conditions normales de polymérisation radicalaire de ce processus (amorceur AIBN, 80°C, 24h)[268]. Les réactions indésirées sont ici limitées pour obtenir le produit dans un rendement de 85% après purification. Les adduits non désirés ont été séparés par purification chromatographique. Similairement, la méthode de Junkers et son équipe[269] permet la synthèse d'oligoacrylates à séquence contrôlée avec 4 acrylates alkylés différents par polymérisation RAFT. L'addition d'un acrylate se fait en présence d'un excès de monomères à 100°C pendant un temps court (10 minutes). Un mélange de mono-, di- ou tri-insérés est obtenu mais leur séparation par SEC est possible avant l'étape suivante qui sera semblable.

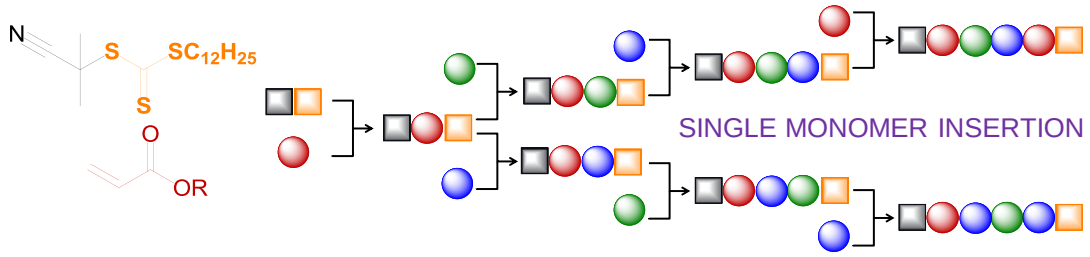


Figure 1.IV.C.a.1. Synthèse d'oligoacrylates à séquence contrôlée par cycle d'addition via processus RAFT et purification. Réimprimée de la référence[269]. Reproduite avec l'autorisation de la Société royale de Chimie (RSC).

La réaction d'addition d'un monomère vinylique homopolymérisable est aussi bien connue par la réaction de Kharasch, régulièrement appelée addition radicalaire par transfert d'atome (ATRA). Cette réaction d'addition est impliquée dans l'étape de propagation des polymérisations radicalaires

par transfert d'atome (ATRP). C'est pourquoi, les conditions doivent être bien définies afin de ne pas s'initier dans un cycle de propagation amenant à un polymère. Pour exemple, Li et ses collaborateurs ont étudié l'influence de la température, du catalyseur et de l'amorceur sur le contrôle de l'insertion d'un monomère composé d'une fonction allylique mais aussi d'un brome[229]. La constante d'activation plus élevée pour l'ethyl-2-bromoisobutyrate permet la mono-insertion d'une unité styrène à basse température (-20°C) alors que celle-ci n'est pas observée sur le bromure d'éthylphényl moins réactif à 0°C. Cependant, le mono-adduit n'est obtenu qu'à 47% de rendement et nécessite une purification. Mais d'autres conditions peuvent permettre de greffer une unité styrénique. C'est le cas dans l'étude de l'équipe de Sawamoto, publiée en 2008[270]. Les auteurs additionnent par ATRA du *alpha* ou *para*-méthoxystyrène sur un poly(méthacrylate de méthyle) afin de renverser la polarité de leur extrémité de chaîne. La structure du méthoxystyrène utilisé joue un rôle déterminant dans le nombre d'unités ajoutées en fin de chaîne. L'encombrement de l'α-methoxystyrène a mené à un seul produit de mono-addition alors que le plus libre homologue avec la fonction methoxy en para s'est greffé statistiquement entre une à trois fois par fin de chaîne. Cette réaction d'ATRA a aussi été utilisée pour l'addition d'une unité de styrène sur des chaînes de poly(acrylate de méthyle) afin de réussir à les coupler[271]. Mais le couplage des chaînes est parfois dû à la structure propre du monomère inséré. C'est le cas pour une large variété de diènes sur des chaînes de poly(méthacrylate de méthyl)[272]. Seulement, la structure spécifique de ces monomères ajoutés par photo-activation d'un tellure de méthyle va être traduite par une mono-insertion suivie d'un couplage des chaînes mono-fonctionnalisées.

Toutes ces études permettent de réaliser le nombre de paramètre à contrôler pour maîtriser la mono-insertion d'une unité. Ces paramètres diffèrent selon le monomère considéré. Il est donc important de continuer et diversifier les études pouvant amener la connaissance nécessaire pour imaginer un jour synthétiser des polymères aux séquences codées avec toutes sortes de monomères.

C. Autres approches stratégiques

Dans la littérature ont émergé également d'autres approches pour mono-insérer des unités portant une information dans une chaîne polymère. Pour une telle efficacité sur une chaîne en croissance, la maîtrise se fait en principe sur les conditions de réaction et en particulier sur le ratio des concentrations de comonomères. Mais d'autres préfèrent synthétiser des chaînes oligomères courtes par multi-additions radicalaires contrôlées qui peuvent ensuite être polymérisées afin d'obtenir un polymère périodique parfait.

a) Insertion contrôlée d'un monomère polaire durant une polymérisation en chaîne

L'insertion d'une unité peut également être faite à une location précise d'une chaîne polymère. Cette méthode implique des couples de comonomères bien précis dans des conditions non-stœchiométriques. Un monomère polaire est additionné *in situ* dans le milieu de polymérisation d'un autre monomère avec lequel il copolymérise rapidement. La consommation de ceux-ci dans les réactions de propagation avec l'autre comonomère est rapide. Utilisée avec les techniques de polymérisation radicalaire contrôlée qui permettent la croissance des chaînes simultanée, cette

stratégie permet d'introduire un monomère fonctionnel dans une chaîne. Elle a été utilisée pour synthétiser des blocs alternés dans une chaîne de polystyrène par processus NMP[227]. Par la suite, notre équipe a montré qu'un concept comparable pouvait être appliqué pour la mono-insertion locale[230] (**Figure 1.IV.C.a.1**). Une librairie de maléimide a été développée afin d'étendre le nombre de fonctionnalités à insérer dans la chaîne de polystyrène[232]. Le nombre de maléimides distribués par chaîne est statistique (entre 0 à 2 unités par chaîne majoritairement). La localisation est également statistique dans une zone donnée mais peut être réduite en jouant avec la cinétique de polymérisation, dépendante du ratio des deux comonomères[237]. Le processus d'addition peut également être répété plusieurs fois durant la polymérisation afin d'insérer différentes fonctions le long de la chaîne[273]. Cependant, la réactivité des couples de comonomères Sty/RMI reste similaire quelle que soit la fonctionnalisation des maléimides ou des unités styréniques[235].

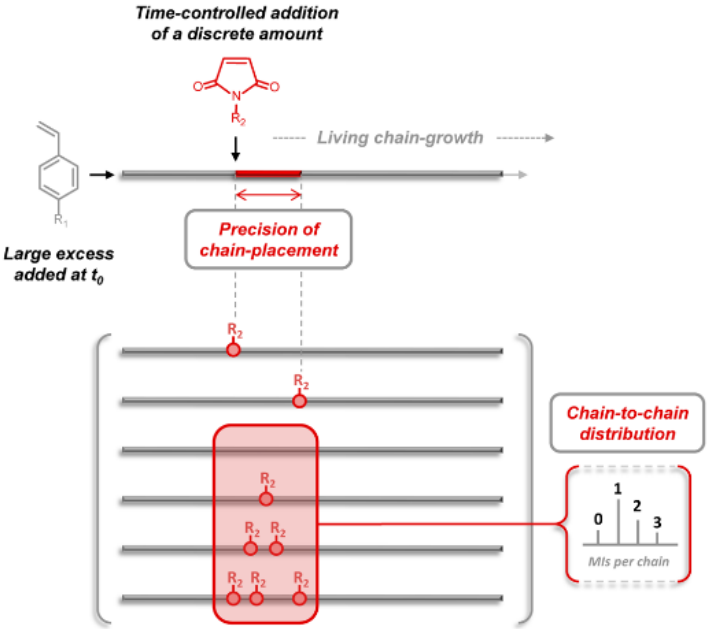


Figure 1.IV.C.a.1. Mono-insertion locale de maléimide fonctionnel dans une chaîne polystyrène via polymérisation radicalaire contrôlée en chaîne. Réimprimée de la référence [274]. Reproduite avec l'autorisation de l'American Chemical Society. Copyright 2013.

D'autres rares exemples, associés à des mono-insertions d'autres monomères, apparaissent dans la littérature. C'est le cas de l'insertion non équivalente d'une unité méthacrylate fonctionnalisée par un groupement pyrénique dans une chaîne copolymère de méthacrylates portant des groupements acétal et propargyl protégés[275]. L'unité à mono-insérer n'est introduite dans la mixture de polymérisation que dans une quantité infime (0,29 eq.) qui permet la répartition statistique de moins d'une unité par chaîne de par sa concentration dans le milieu. Le second exemple a été proposé par Kamigaito en 2010 et repose sur la cinétique d'incorporation d'un monomère par addition par étape au milieu d'une polymérisation en chaîne catalysée par un complexe au ruthénium[256]. Le monomère inséré possède la particularité d'être réactif par deux fonctionnalités mais aussi de désactiver la fin de chaîne polymère sans la présence d'un autre comonomère.

Cette stratégie peut ainsi être efficacement utilisée pour l'insertion contrôlée d'un monomère fonctionnel mais reste très dépendante de la réactivité des couples comonomère et se limite donc à peu de paires. Elle sera discutée plus en détail dans les **Chapitre 2** et **3** où elle est employée dans des concepts de fonctionnalisation de chaîne.

b) Design d'oligomères vinyliques, polymérisables, structurellement ordonnés par polyaddition radicalaire

La dernière approche discutée ici repose sur la synthèse d'oligomères à séquence contrôlée qui puissent être employées comme macromonomères pour une polyaddition radicalaire. Dans les exemples rencontrés, les oligomères sont généralement composés de 2 à 4 unités monomères et peuvent être synthétisés par différentes voies radicalaires. La première observée est la poly-addition radicalaire catalysée par un métal qui est l'évolution de l'addition de Kharasch (ou de l'ATRA), utilisée par Kamigaito et son équipe pour produire des oligomères périodiques de type ABC ou ABCC[276]. Ces oligomères périodiques avec une composition bien définie peuvent ensuite être engagés dans une polymérisation radicalaire en chaîne menant à la synthèse d'un polymère avec une séquence périodique complexe. Cependant le grand inconvénient de cette méthode est la succession de ces réactions d'addition non quantitatives et des nombreuses purifications menant à un rendement final de l'oligomère très bas (14 à 25%). Pour plus de liberté dans la détermination de la séquence, une bibliothèque d'oligomères pouvant être additionnés spécifiquement devrait être développée. Et l'optimisation des réactions de poly-additions radicalaires devra être améliorée pour accroître les rendements permettant la viabilité de cette technique. Ou le choix d'une autre technique de couplage pourrait être appliqué tel que le concept de la polymérisation radicalaire par addition-couplage (RACP) développé par l'équipe de Wang ces dernières années[277]. Ce processus permet de coupler un (macro)monomère di-halogéné avec une nitrone par voie radicalaire catalysée par un complexe de cuivre. Cette étape peut être la réaction de propagation pour la synthèse de copolymère alterné[278] ou encore pour la synthèse d'oligomères qui peuvent être couplés et entraînés dans la polymérisation d'une chaîne à séquence complexe[279]. Dans l'exemple proposé par cette équipe de chercheurs, les monomères couplés avec la nitrone sont des molécules (di)symétriques possédant plusieurs (différents ou répétition du même) groupes fonctionnels pendants produisant des trimères aux structures plus ou moins complexes. Ces trimères peuvent ensuite être polymérisés par la même réaction de couplage pour donner une chaîne copolymère avec une composition plus ou moins implexe, dépendant de la symétrie des oligomères couplés. Cependant, l'étape de polymérisation ne permet pas de diversifier la séquence d'oligomères. Les monomères ou oligomères couplés autour de la nitrone pourraient également être envisagés de nature distincte pour multiplier les éléments de codage du polymère.

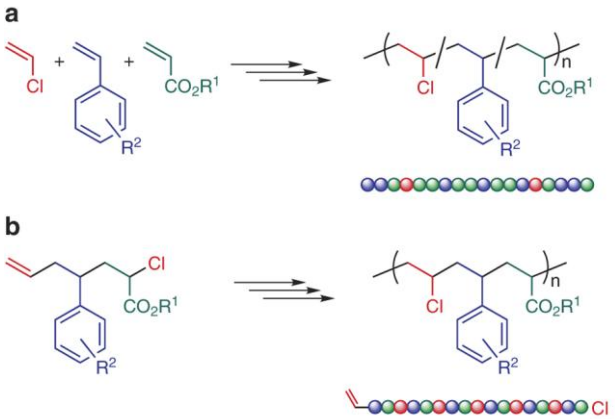


Figure 1.IV.C.b.1. Polymérisation radicalaire d'oligomères vinyliques structurellement ordonnés par polyaddition radicalaire. Réimprimée de la référence[276]. Reproduite avec l'autorisation de Clearance Center, Inc. Copyright © 2014 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved.

Les deux méthodes, décrites dans ce paragraphe, mènent à des polymères à séquences régulées périodiques contenant un enchaînement d'unités totalement contrôlé. Cependant, la périodicité de telle chaîne pourrait être diminuée par le couplage d'oligomères à séquences différentes. Cela nécessiterait la synthèse de divers oligomères et l'optimisation des réactions mais pourrait permettre la synthèse de chaînes polymères codées complexes avec une séquence régulée d'unités.

V. Conclusion

Au cours de cette thèse, tous les travaux ont été effectués par des techniques de polymérisation radicalaire contrôlée/'vivante' en chaîne, dont trois en particulier (polymérisations NMP, ATRP et RAFT). Les mécanismes déployés ont été discutés dans ce chapitre bibliographique, tout autant que les avantages et inconvénients de chaque technique. Mais les difficultés, relevant de ces mécanismes, rencontrées dans nos travaux, propres aux conditions et aux stratégies testées, seront plus amplement décrites et discutées dans les chapitres suivants.

La copolymérisation par ces mécanismes radicalaires a également été abordée dans ce chapitre. Elle permet de synthétiser de nombreux copolymères aux propriétés intéressantes et des matériaux aux applications diverses. Mais les mécanismes impliquant deux comonomères ou plus peuvent devenir compliqués et sont dépendant de nombreux paramètres. Malgré cela, des modèles théoriques, décrivant bien les observations expérimentales quelle que soit la classe de copolymères, ont été présentés. Mais notre intérêt s'est porté plus particulièrement sur les copolymères alternés et périodiques qui représentent la base de la régulation de séquence. Ce type de microstructures est obtenu en fonction de la réactivité des comonomères. Par exemple, l'anhydride maléique ou les maléimides fonctionnalisés s'alternent plus ou moins régulièrement avec tous les monomères donneurs. Cette particularité sera exploitée dans les **chapitres 2** et **3** pour apporter localement des informations dans une chaîne polystyrène en croissance. Mais les caractéristiques des maléimides, peu enclins à homopolymériser, seront également mises à profit dans la stratégie de co-oligomérisation contrôlée du **chapitre 5**. Ce caractère spécifique sera par ailleurs aussi utilisé pour une stratégie de mono-insertion décrite et discutée au **chapitre 5**. Mais cette méthode n'est pas

dépendante de cette famille de monomères et peut être applicable à un grand nombre de monomères vinyliques non homopolymérisables par voie radicalaire. L'universalité d'un tel concept est, encore aujourd'hui, rare dans des approches de mono-insertions en milieu radicalaire, comme cela a été discuté dans la dernière partie de ce chapitre.

VI. Références

(1) Szwarc, M.; Levy, M.; Milkovich, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2656.

(2) Fragouli, P.; Iatrou, H.; Lohse, D. J.; Hadjichristidis, N. *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 3938.

(3) Tebben, L.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034.

(4) Hawker, C. J.; Bosman, A. W.; Harth, E. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3661.

(5) Goto, A.; Hirai, N.; Wakada, T.; Nagasawa, K.; Tsujii, Y.; Fukuda, T. *Macromolecules* **2008**, *41*, 6261.

(6) Hicks, R. G.; Georges, M. 2007.

(7) Dasgupta, A.; Klapper, M.; Müllen, K. *Polym. Bull.* **2008**, *60*, 199.

(8) Steenbock, M.; Klapper, M.; Muellen, K. *Macromol. Chem. Phys.* **1998**, *199*, 763.

(9) Wang, J.-S.; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995** *117*, 5614.

(10) Matyjaszewski, K.; Xia, J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921.

(11) Kato, M.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M.; Higashimura, T. *Macromolecules* **1995**, *28*, 1721.

(12) Kamigaito, M.; Ando, T.; Sawamoto, M. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3689.

(13) Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1133.

(14) Chiefari, J.; Chong, Y. K.; Ercole, F.; Krstina, J.; Jeffery, J.; Le, T. P. T.; Mayadunne, R. T. A.; Meijs, G. F.; Moad, C. L.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecules* **1998**, *31*, 5559.

(15) Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, issue entière.

(16) Perrier, S.; Takolpuckdee, P. *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 5347.

(17) Biadatti, T.; Charmot, D.; Corpart, P.; Michelet, D.; Zard, S.; WO 98058974 ed. 1998.

(18) David, G.; Boyer, C.; Tonnar, J.; Ameduri, B.; Lacroix-Desmazes, P.; Boutevin, B. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3936.

(19) Moad, G.; Rizzardo, E. *Macromolecules* **1995**, *28*, 8722.

(20) Studer, A.; Schulte, T. *The Chemical Record* **2005**, *5*, 27.

(21) Adamic, K.; Bowman, D. F.; Gillan, T.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 902.

(22) Saunders, B. B.; Gorse, R. A. *J Phys. Chem.* **1979**, *83*, 1696.

(23) Marriott, P. R.; Ingold, K. U. *J. Phys. Chem.* **1980**, *84*, 937.

(24) Moad, G.; Rizzardo, E.; Solomon, D. H. *Macromolecules* **1982**, *15*, 909.

(25) Moad, G.; Rizzardo, E.; Solomon, D. H. *Polym. Bull.* **1982**, *6*, 589.

(26) Rizzardo, E.; Solomon, D. *Polym. Bull.* **1979**, *1*, 529.

(27) Veregin, R. P. N.; Georges, M. K.; Kazmaier, P. M.; Hamer, G. K. *Macromolecules* **1993** *26*, 5316.

(28) Georges, M. K.; Listigovers, N. A.; Odell, P. G.; Hamer, G. K.; Uuinlan, M. H.; Veregin, R. P. N. *Polym. Prepr.* **1997**, *38*, 454.

(29) Malmström, E.; Miller, R. D.; Hawker, C. J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15225.

(30) Keoshkerian, B.; Georges, M.; Quinlan, M.; Veregin, R.; Goodbrand, B. *Macromolecules* **1998**, *31*, 7559.

(31) Keoshkerian, B.; Szkurhan, A. R.; Georges, M. K. *Macromolecules* **2001**, *34*, 6531.

(32) Hodgson, J. L.; Lin, C. Y.; Coote, M. L. *Macromolecules* **2010**, *43*, 3728.

(33) Catala, J. M.; Bubel, F.; Hammouch, S. O. *Macromolecules* **1996**, *28*, 8441.

(34) Goto, A.; Fukuda, T. *Macromolecules* **1999**, *32*, 618.

(35) Drockenmuller, E.; Catala, J.-M. *Macromolecules* **2002**, *35*, 2461.

(36) Schulte, T.; Studer, A. *Macromolecules* **2003**, *36*, 3078.

(37) Puts, R. D.; Sogah, D. Y. *Macromolecules* **1996**, *29*, 3323.
(38) Cameron, N. R.; Reid, A. J. *Macromolecules* **2002**, *35*, 9890.
(39) R. Puts, J. L.; Nicholas, P.; Milam, J.; Tahilliani, S.; Masler, W.; Pourahmady, N. *Polym. Prepr.* **1999**, *40*, 323.
(40) Miura, Y.; Mibae, S.; Moto, H.; Nakamura, N.; Yamada, B. *Polym. Bull.* **1999**, *42*, 17.
(41) Chong, Y. K.; Ercole, F.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecules* **1999**, *32*, 6895.
(42) Miura, Y.; Nakamura, N.; Taniguchi, I. *Macromolecules* **2001**, *34*, 447.
(43) Benoit, D.; Grimaldi, S.; Robin, S.; Finet, J.-P.; Tordo, P.; Gnanou, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5929.
(44) Grimaldi, S.; Finet, J.-P.; Moigne, F. L.; Zeghdaoui, A.; Tordo, P.; Benoit, D.; Fontanille, M.; Gnanou, Y. *Macromolecules* **2000**, *33*, 1141.
(45) Benoit, D.; Chaplinski, V.; Braslau, R.; Hawker, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3904.
(46) Jousset, S.; Catala, J.-M. *Macromolecules* **2000**, *33*, 4705.
(47) Cameron, N. R.; Lagrille, O.; Lovell, P. A.; Thongnuanchan, B. *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 1262.
(48) Guillaneuf, Y.; Lamps, J.-P.; Catala, J.-M.; Gigmes, D.; Drockenmuller, E. *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.* **2012**, *50*, 3750.
(49) Gigmes, D.; Vinas, J.; Chagneux, N.; Lefay, C.; Phan, T. N. T.; Trimaille, T.; Dufils, P.-E.; Guillaneuf, Y.; Carrot, G.; Boué, F.; Bertin, D. *Controlled/Living Radical Polymerization: Progress in RAFT, DT, NMP & OMRP*; 245 ACS Symposium Series, American Chemical Society: Washington, DC, 2009; Vol. 1024.
(50) Diaz, T.; Fischer, A.; Jonquières, A.; Brembilla, A.; Lochon, P. *Macromolecules* **2003**, *36*, 2235.
(51) Schierholz, K.; Givehchi, M.; Fabre, P.; Nallet, F.; Papon, E.; Guerret, O.; Gnanou, Y. *Macromolecules* **2003**, *36*, 5995.
(52) Goto, A.; Fukuda, T. *Macromol. Chem. Phys.* **2000**, *201*, 2138.
(53) Mercier, C. L.; Acerbis, S.; Bertin, D.; Chauvin, F.; Gigmes, D.; Guerret, O.; Lansalot, M.; Marque, S.; Moigne, F. L.; Fischer, H.; Tordo, P. *Macromol. Symp.* **2002**, *182*, 225.
(54) Goto, A.; Terauchi, T.; Fukuda, T.; Miyamoto, T. *Macromol. Rapid Commun.* **1997**, *18*, 673.
(55) Fukuda, T.; Goto, A. *Macromol. Rapid Commun.* **1997**, *18*, 683.
(56) Goto, A.; Fukuda, T. *Macromolecules* **1997**, *30*, 5183.
(57) Bon, S. A. F.; Chambard, G.; German, A. L. *Macromolecules* **1999**, *32*, 8269.
(58) Skene, W. G.; Belt, S. T.; Connolly, T. J.; Hahn, P.; Scaiano, J. C. *Macromolecules* **1998**, *31*, 9103.
(59) Lessard, B.; Ling, E. J. Y.; Morin, M. S. T.; Maric, M. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2011**, *49*, 1033.
(60) Marque, S.; Mercier, C. L.; Tordo, P.; Fischer, H. *Macromolecules* **2000** *33*, 4403.
(61) Sobek, J.; Martschke, R.; Fischer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2849.
(62) Marque, S.; Fischer, H.; Baier, E.; Studer, A. *J. org. chem.* **2001**, *66*, 1146.
(63) Zaremski, M.; Borisova, O.; Xin, C.; Golubev, V. B.; Billon, L. *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.* **2012**, *50*, 3437.
(64) Harrisson, S.; Couvreur, P.; Nicolas, J. *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 805.
(65) Bagryanskaya, E.; Brémond, P.; Edeleva, M.; Marque, S. R. A.; Parkhomenko, D.; Roubaud, V.; Siri, D. *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 152.

(66) Beckwith, A. L. J.; Bowry, V. W.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4983.
(67) Ding, X. Z.; Fischer, A.; Brembilla, A.; Lochon, P. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2000**, *38*, 3067.
(68) Gridnev, A. A. *Macromolecules* **1997**, *30*, 7651.
(69) Skene, W. G.; Scaiano, J. C.; Yap, G. P. A. *Macromolecules* **2000**, *33*, 3536.
(70) Goto, A.; Kwak, Y.; Yoshikawa, C.; Tsujii, Y.; Sugiura, Y.; Fukuda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *35*, 3520.
(71) Ananchenko, G. S.; Fischer, H. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2001**, *39*, 3604.
(72) Connolly, T. J.; Scaiano, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1133.
(73) Kharasch, M. S.; Jensen, E. V.; Urry, W. H. *Science* **1945**, *102*, 128.
(74) Minisci, F. *Chem. Res.* **1975**, *8*, 165.
(75) Matyjaszewski, K. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 67.
(76) Patten, T. E.; Matyjaszewski, K. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 895.
(77) Matyjaszewski, K.; Gaynor, S. G.; Coca, S. 2003.
(78) Wang, J.-S.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **1995**, *28*, 7901.
(79) Braunecker, W. A.; Matyjaszewski, K. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*.
(80) Horn, M.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2013**, *46*, 3350.
(81) Tang, W.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2007**, *40*, 1858.
(82) Matyjaszewski, K. *Macromol. Symp.* **2000**, *152*, 29.
(83) Ouchi, M.; Terashima, T.; Sawamoto, M. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4963.
(84) Granel, C.; Dubois, P.; Jérôme, R.; Teyssie, P. *Macromolecules* **1996**, *29*, 8576.
(85) Uegaki, H.; Kotani, Y.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M. *Macromolecules* **1998**, *31*, 6756.
(86) Matyjaszewski, K.; Wei, M.; Xia, J.; McDermott, N. E. *Macromolecules* **1997** *30*, 8161.
(87) Grognec, E. L.; Claverie, J.; Poli, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9513.
(88) Brandts, J. A. M.; Geijn, P. v. d.; Faassen, E. E. v.; Boersma, J.; Koten, G. v. *J. Organomet. Chem* **1999**, *584*, 246.
(89) Kabachii, Y. A.; Kochev, S. Y.; Bronstein, L. M.; Blagodatskikh, I. B.; Valetsky, P. M. *Polym. Bull.* **2003**, *50*, 271.
(90) Lecomte, P.; Drapier, I.; Dubois, P.; Teyssié, P.; Jérôme, R. *Macromolecules* **1997**, *30*, 7631.
(91) Moineau, G.; Granel, C.; Ph. Dubois; Jérôme, R.; Teyssie, P. *Macromolecules* **1998**, *31*, 542.
(92) Pintauer, T.; Zhou, P.; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8196.
(93) Matyjaszewski, K.; Paik, H.-J.; Zhou, P.; Diamanti, S. J. *Macromolecules* **2001**, *34*, 5125.
(94) Nanda, A. K.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2003** *36* 1487.
(95) Nanda, A. K.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2003**, *36* 599.
(96) Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1155.
(97) Rorabacher, D. B. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 651.
(98) Tang, W.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2006**, *39* 4953.
(99) Addison, A. W. *Inorg. Chim. Acta.* **1989**, *162*, 217.
(100) Tsarevsky, N. V.; Braunecker, W. A.; Matyjaszewski, K. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3212.
(101) Lutz, J.-F.; Matyjaszewski, K. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 897.
(102) Lazzari, M.; Chiantore, O.; Mendichi, R.; Lopez-Quintela, M. A. *Macromol. Chem. Phys.* **2005**, *206*, 1382.
(103) Kajiwara, A.; Matyjaszewski, K.; Kamachi, M. *Macromolecules* **1998**, *31*, 5995.
(104) Tsarevsky, N. V.; Matyjaszewski, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2270.

(105) Tsarevsky, N. V.; Matyjaszewski, K. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 5098.
(106) Matyjaszewski, K.; Tsarevsky, N. V.; Braunecker, W. A.; Dong, H.; Huang, J.; Jakubowski, W.; Kwak, Y.; Nicolay, R.; Tang, W.; Yoon, J. A. *Macromolecules* **2007**, *40*.
(107) Pintauer, T.; McKenzie, B.; Matyjaszewski, K. *ACS Symp. Ser.* **2003**, *854*, 130.
(108) Jakubowski, W.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2005**, *38*, 4139.
(109) Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1087.
(110) Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2012**, *45*, 4015.
(111) Gromada, J.; K.Matyjaszewski *Macromolecules* **2001**, *34*, 7664.
(112) Oh, J. K.; Tang, C.; Gao, H.; Tsarevsky, N. V.; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* 5578.
(113) Min, K.; Gao, H.; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3825.
(114) Min, K.; Jakubowski, W.; Matyjaszewski, K. *Macromol. Rapid Commun.* **2006**, *27*, 594.
(115) Jakubowski, W.; Matyjaszewski, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 4482.
(116) Min, K.; Gao, H.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2007**, *40*, 1789.
(117) Jakubowski, W.; Min, K.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2006**, *39*, 39.
(118) Mueller, L.; Jakubowski, W.; Tang, W.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2007**, *40*, 6464.
(119) Matyjaszewski, K.; Jakubowski, W.; Min, K.; Tang, W.; Huang, J.; Braunecker, W. A.; Tsarevsky, N. V. *PNAS* **2006**, *103*, 15309.
(120) Rosen, B. M.; Percec, V. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5069.
(121) Soeriyadi, A. H.; Boyer, C.; Nyström, F.; Zetterlund, P. B.; Whittaker, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11128.
(122) Percec, V.; Guliashvili, T.; Ladislaw, J. S.; A. Wistrand; Stjerndahl, A.; Sienkowska, M. J.; Monteiro, M. J.; Sahoo, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14156.
(123) Simon Harrisson; Couvreur, P.; Nicolas, J. *Macromolecules* **2012**, *45*, 7388.
(124) Konkolewicz, D.; Wang, Y.; Zhong, M.; Krys, P.; Isse, A. A.; Gennaro, A.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2013**, *46*, 8749.
(125) Harrisson, S.; Nicolas, J. *ACS Macro Lett.* **2014**, *3*, 643.
(126) Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 379.
(127) Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Aust. J. Chem.* **2006**, *59*, 669.
(128) Le, T. P.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. 1998.
(129) Caciolia, P.; Hawthornea, D. G.; Laslettab, R. L.; Rizzardo, E.; Solomon, D. H. *J. Macromol. Sci.* **1986**, *A23*, 839.
(130) Krstina, J.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Winzor, C. L.; Berge, C. T.; Fryd, M. *Macromolecules* **1995**, *28*, 5381.
(131) Rempp, P.; Lutz, P.; Masson, P.; Chaumont, P.; Franta, E. *Makromol. Chem* **1985**, *13*, 47.
(132) Colombani, D.; Chaumont, P. *Macromolecules* **1994**, *27*, 5972.
(133) Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 1402.
(134) Chiefari, J.; Mayadunne, R. T. A.; Moad, C. L.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Postma, A.; Skidmore, M. A.; Thang, S. H. *Macromolecules* **2003**, *36*, 2273.
(135) Chong, Y. K.; Krstina, J.; Le, T. P. T.; Moad, G.; Postma, A.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecules* **2003**, *36*, 2256.
(136) Moad, G.; Chiefari, J.; Chong, Y. K.; Krstina, J.; Mayadunne, R. T. A.; Postma, A.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Polym. Int.* **2000**, *49*, 993.
(137) Destarac, M.; Bzducha, W.; Taton, D.; Gauthier-Gillaizeau, I.; Zard, S. Z. *Macromol. Rapid Commun.* **2002**, *23*, 1049.

(138) Destarac, M.; Charmot, D.; Franck, X.; Zard, S. Z. *Macromol. Rapid Commun.* **2000**, *21*, 1035.
(139) Barner-Kowollik, C.; Buback, M.; Charleux, B.; Coote, M. L.; Drache, M.; Fukuda, T.; Goto, A.; Klumperman, B.; Lowe, A. B.; McLeary, J. B.; Moad, G.; Monteiro, M. J.; Sanderson, R. D.; Tonge, M. P.; Vana, P. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*.
(140) McCormick, C. L.; Lowe, A. B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 312.
(141) Hawthorne, D. G.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecules* **1999**, *32* 5457.
(142) McLeary, J. B.; Calitz, F. M.; McKenzie, J. M.; Tonge, M. P.; Sanderson, R. D.; Klumperman, B. *Macromolecules* **2004**, *37*, 2383.
(143) McLeary, J. B.; McKenzie, J. M.; Tonge, M. P.; Sanderson, R. D.; Klumperman, B. *Chem. Commun.* **2004**, 1950.
(144) Barner-Kowollik, C.; Vana, P.; Quinn, J. F.; Davis, T. P. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2002**, *40*.
(145) Monteiro, M. J.; Brouwer, H. d. *Macromolecules* **2001**, *34*, 349.
(146) Coote, M. L.; Radom, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1490.
(147) Coote, M. L. *Macromolecules* **2004**, *37* 5023.
(148) Hawthorne, D. G.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecules* **1999**, *32*, 5457.
(149) Chernikova, E.; Morozov, A.; Leonova, E.; Garina, E.; Golubev, V.; Bui, C.; Charleux, B. *Macromolecules* **2004**, *37*, 6329.
(150) Calitz, F. M.; Tonge, M. P.; Sanderson, R. D. *Macromolecules* **2003**, *36*, 5.
(151) Kwak, Y.; Goto, A.; Tsujii, Y.; Murata, Y.; Komatsu, K.; Fukuda, T. *Macromolecules* **2002**, *35*, 3029.
(152) Bathfield, M.; D'Agosto, F.; Spitz, R.; Ladavière, C.; Charreyre, M.-T.; Delair, T. *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*.
(153) Geelen, P.; Klumperman, B. *Macromolecules* **2007**, *40*, 3914.
(154) Venkatesh, R.; Staal, B. B. P.; Klumperman, B.; Monteiro, M. J. *Macromolecules* **2004**, *37*, 7906.
(155) Kwak, Y.; Goto, A.; Tsujii, Y.; Murata, Y.; Komatsu, K.; Fukuda, T. *Macromolecules* **2002**, *35*, 3026.
(156) Buback, M.; Vana, P. *Macromol. Rapid Commun.* **2006**, *27*, 1299.
(157) Meiser, W.; Buback, M.; Ries, O.; Ducho, C.; Sidoruk, A. *Macromol. Chem. Phys.* **2013**, *214*, 924.
(158) Gruendling, T.; Pickford, R.; Guilhaus, M.; Barner-Kowollik, C. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 7447.
(159) Gao, H.; Matyjaszewski, K. *Prog. Polym. Sci.* **2009**, *34*, 317.
(160) Matyjaszewski, K. *Science* **2011**, *333*, 1104.
(161) Matyjaszewski, K.; Davis, K. A. Statistical, Gradient, Block and Graft Copolymers by Controlled/Living Radical Polymerizations; Springer: Heidelberg, 2002.
(162) Hadjichristidis, N.; Iatrou, H.; Pitsikalis, M.; Mays, J. *Progr. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 1068.
(163) Bates, F. S.; Fredrikson, G. H. *Physics Today* **1999**, *52*, 32.
(164) Yokota, K. *Prog. Polym. Sci.* **1999**, *24*, 517.
(165) Jr., T. A.; Merz, E.; Mark, H. *J. Polym. Sci.* **1946**, *1*, 37.
(166) Price, C. C. *J. Polym. Sci.* **1946**, *1*, 83.
(167) Jr., T. A.; Price, C. C. *J. Polym. Sci.* **1947**, *2*, 101.
(168) Goldfinger, G.; Skeist, I.; Mark, H. *J. Phys. Chem.* **1943**, *47*, 578.

(169) Jr., T. A.; Goldfinger, G. *J. Chem. Phys.* **1944**, *12*, 205.
(170) Mayo, F. R.; Lewis, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1594.
(171) Wall, F. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 2050.
(172) Hill, D. J. T.; O'Donnell, J. H.; O'Sullivan, P. W. *Macromolecules* **1982**, *15*, 960.
(173) Fukuda, T.; Ma, Y. D.; Inagaki, H. *Macromolecules* **1985**, *18*, 17.
(174) Ham, G. E. *J. Polym. Sci.* **1960**, *45*, 169.
(175) Coote, M. L.; Davis, T. P. *Prog. Polym. Sci.* **1999**, *24*, 1217.
(176) Itoh, T.; Fujinami, H.; Yamahata, M.; Konishi, H.; Kubo, M. *Macromolecules* **1998** *31*, 1501.
(177) Kakinuki, K.; Fujiki, M.; Nomura, K. *Macromolecules* **2009**, *42*, 4585.
(178) Fleš, D.; Vuković, R.; Kurešević, V.; Radičevic, R. *J. Polym. Sci.: Polym. Chem. Ed.* **1981**, *19*, 35.
(179) McHale, R.; Aldabbagh, F.; Carroll, W. M.; Yamada, B. *Macromol. Chem. Phys.* **2005**, *206*, 2054.
(180) Fief, D. D.; Hace, D.; Ranogajec, F.; R, V.; Fles, D. *Polym. Bull.* **1994**, *33* 445.
(181) Zhang, X.; Li, Z.-C.; Li, K.-B.; Lin, S.; Du, F.-S.; Li, F.-M. *Progr. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 893.
(182) Braun, D.; Hu, F. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 239.
(183) Rzaev, Z. M. O. *Prog. Polym. Sci.* **2000**, *25*, 163.
(184) Jr., H. K. H.; Padias, A. B. *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.* **2001**, *39*, 2069.
(185) Price, C. C. *J. Polym. Sci.* **1948**, *3*, 772.
(186) Cowie, J. M. G. *Alternating Copolymers*; Plenum Press: New York, 1985.
(187) Hill, D. J. T.; O'Donnell, J. J.; O'Sullivan, P. W. *Prog. polym. sci.* **1982** *8*, 215.
(188) P. D. Bartlett , K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1495.
(189) Abea, M.; Otsu, T. *J. Macromol. Sci.* **1981**, *A15*, 367.
(190) Liu, C.; Xu, X.; Huang, J. *J. Appl. Polym. Sci.* **2004**, *94*, 355.
(191) Hall, H. K.; Padias, A. B. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 322.
(192) Zutty, N. L.; III, C. W. W.; Potter, G. H.; Priest, D. C.; Whitworth, C. J. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1965**, *3*, 2781.
(193) Hirai, H. J. Polym. Sci.: Macromol. Rev. **1976**, 11, 47.
(194) Brule, E.; Guo, J.; Coates, G. W.; Thomas, C. M. *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32*.
(195) Mishima, E.; Yamago, S. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2012**, *50*, 2254.
(196) Ban, H. T.; Kase, T.; Tsunogae, Y.; Shibuya, T.; Uozumi, T.; Sano, T.; Soga, K. *Macromolecules* **2000**, *33*, 6907.
(197) Kırcı, B.; Lutz, J.-F.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2002**, *35*, 2448.
(198) Kaim, A.; Oracz, P. *Polym. Chem.* **1999**, *40*, 6925.
(199) Madruga, E. L. *Prog. Polym. Sci.* **2002**, *27*, 1879.
(200) Bonta, G.; Gallo, B. M.; Russo, S. *Polymer* **1975**, *16*, 429.
(201) Pross, A. Theoretical and Physical Principles of Organic Reactivity; Wiley: New York, 1995.
(202) Klumperman, B.; Kraeger, I. R. *Macromolecules* **1994**, *27*, 1529.
(203) Coote, M. L.; Davis, T. P.; Klumperman, B.; Monteiro, M. J. *J. Macromol. Sci., Part C: Polym. Rev.* **1998**, *38*, 567.
(204) Fernandez-Monreal, M. C.; Martinez, G.; Sanchez-Chaves, M.; Lopez-Madruga, E. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2001**, *39*, 2043.
(205) Fernandez-Garcia, M.; Fernandez-Sanz, M.; Lopez-Madruga, E.; Cuervo-Rodriguez, R.; Hernandez-Gordo, V.; Fernandez-Monreal, M. C. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2000**, *38*, 60.
(206) Rainaldi, I.; Cristallini, C.; Ciardelli, G.; Giusti, P. *Macromol. Chem. Phys.* **2000**, *201*, 2424.

(207) O'Driscoll, K. F. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1969**, *3*, 307.
(208) Buback, M.; Dietzsch, H. *Macromol. Chem. Phys.* **2001**, *202*, 1173.
(209) Fukuda, T.; Kubo, K.; Ma, Y.-D. *Prog. polym. sci.* **1992**, *17* 875.
(210) Rätzsch, M. *Prog. Polym. Sci.* **1988**, *13*, 277.
(211) Trivedi, B. C.; Culbertson, B. M. *Maleic Anhydride*; Plenum Press: New York and London, 1982.
(212) Pérez-Camacho, O.; Sepúlveda-Guzmán, S.; Pérez-Álvarez, M.; García-Zamora, M.; Cadenas-Pliego, G. *Polym. Int.* **2005**, *54*, 1626.
(213) Ranogajec, F.; Fles, D.; Hace, D.; Vukovic, R. *Polymer Bull.* **1992**, *28*, 319.
(214) Li, Y.; Zhang, M.; Mao, M.; Turner, S. R.; Moore, R. B.; Mourey, T. H.; Slater, L. A.; Hauenstein, J. R. *Macromolecules* **2012**, *45*, 1595.
(215) Kohli, P.; Scranton, A. B.; Blanchard, G. J. *Macromolecules* **1998**, *31*, 5681.
(216) Negrell-Guirao, C.; David, G.; Boutevin, B.; Chougrani, K. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2011**, *49*, 3905.
(217) Hisano, M.; Takeda, K.; Takashima, T.; Jin, Z.; Shiibashi, A.; Matsumoto, A. *Macromolecules* **2013**, *46*, 7733.
(218) Satoh, K.; Matsuda, M.; Nagai, K.; Kamigaito, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10003.
(219) Alfrey, T.; Lavi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 2044.
(220) Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, N-[(Allyloxycarbonyl)oxy]maleimide-styrene Copolymer; John Wiley&Sons: Chichester, UK, 2001.
(221) Chen, G.-Q.; Wu, Z.-Q.; Wu, J.-R.; Li, Z.-C.; Li, F.-M. *Macromolecules* **1999**, *33*, 232.
(222) Sanayei, R. A.; O'Driscoll, K. F.; Klumperman, B. *Macromolecules* **1994**, *27*, 5577.
(223) Klumperman, B. *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 558.
(224) Yamamoto, D.; Matsumoto, A. *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, *213*, 2479.
(225) Tsuchida, E.; Tomono, T. *J. Makromol. Chem* **1971**, *141*, 265.
(226) I., F. Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen; VCH: Weinheim, 1990.
(227) Benoit, D.; Hawker, C. J.; Huang, E. E.; Lin, Z.; Russell, T. P. *Macromolecules* **2000** *33*, 1505.
(228) Zhu, M.-Q.; Wei, L.-H.; Du, F.-S.; Li, Z.-C.; Li, F.-M.; Li, M.; Jiang, L. *Chem. Commun.* **2001**, 365.
(229) Dong, B.-T.; Dong, Y.-Q.; Du, F.-S.; Li, Z.-C. *Macromolecules* **2010**, *43*, 8790.
(230) Pfeifer, S.; Lutz, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9542.
(231) Kakuchi, R.; Zamfir, M.; Lutz, J. F.; Theato, P. *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 54.
(232) Pfeifer, S.; Lutz, J.-F. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10949.
(233) Srichan, S.; Chan-Seng, D.; Lutz, J.-F. *ACS Macro Letters* **2012**, *1*, 589.
(234) Srichan, S.; Oswald, L.; Zamfir, M.; Lutz, J.-F. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1517.
(235) Srichan, S.; Kayunkid, N.; Oswald, L.; Lotz, B.; Lutz, J.-F. *Macromolecules* **2014**, *47*, 1570.
(236) Chan-Seng, D.; Zamfir, M.; Lutz, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 12254.
(237) Zamfir, M.; Lutz, J.-F. *Nat. Commun.* **2012**, *3*, 1138.
(238) Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.
(239) Letsinger, R. L.; Mahadevan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3526.
(240) Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 13.
(241) Fischer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3925.
(242) Saito, R.; Kobayashi, H. *Macromolecules* **2002**, *35*, 7207.
(243) Saito, R.; Yamaguchi, K. *Macromolecules* **2003**, *36*, 9005.

(244) Saito, Y.; Saito, R.; Kudo, H.; Nishikubo, T. *Macromolecules* **2008**, *41*, 3755.
(245) Kriz, D.; O.Ramström; Mosbach, K. *Anal. Chem. News Features* **1997**, *69*, A345.
(246) Cormack, P. A.; Elorza, A. Z. J. Chromatogr. B, Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. **2004**, 804, 173.
(247) Wang, H. Y.; Jiang, J. G.; Ma, L. Y.; Pang, Y. L. *React. Funct. Polym.* **2005**, *64*, 119.
(248) Behbahani, M.; Barati, M.; Bojdi, M. K.; Pourali, A. R.; Bagheri, A.; Tapeh, N. A. G. *Microchimica Acta.* **2013**, *180*.
(249) Grynszpan, F.; Partouche, E.; Shkoulev, V.; Aizikovich, A.; Gazal, S.; Nakash-Ozeri, R.; Zigelboim, I. 2010; Vol. WO 2010/029541 A1.
(250) Hibi, Y.; Tokuoka, S.; Terashima, T.; Ouchi, M.; Sawamoto, M. *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 341.
(251) Hibi, Y.; Ouchi, M.; Sawamoto, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 7434.
(252) Ida, S.; Terashima, T.; Ouchi, M.; Sawamoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10808.
(253) Ida, S.; Ouchi, M.; Sawamoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14748.
(254) Ida, S.; Ouchi, M.; Sawamoto, M. *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32*, 209.
(255) Coessens, V.; Pyun, J.; Miller, P. J.; Gaynor, S. G.; Matyjaszewski, K. *Macromol. Rapid Commun.* **2000**, *21*, 103.
(256) Mizutani, M.; Satoh, K.; Kamigaito, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7498.
(257) Coessens, V.; Matyjaszewski, K. *Macromol. Rapid Commun.* **1999**, *20*, 127.
(258) Tong, X.; Guo, B.-H.; Huang, Y. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1455.
(259) Harth, E.; Hawker, C. J.; Fan, W.; Waymouth, R. M. *Macromolecules* **2001**, *34*, 3856.
(260) Koulouri, E. G.; Kallistis, J. K.; Hadziioannou, C. *Macromolecules* **1999**, *32*, 6242.
(261) Feng, X.-S.; Pan, C.-Y. *Macromolecules* **2002**, *35*, 4888.
(262) G.-Y. Shi; Tang, X.-Z.; Pan, C.-Y. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 2390.
(263) Sasso, B.; Dobinson, M.; Hodge, P. *Macromolecules* **2010**, *43*, 7453.
(264) Gruendling, T.; Kaupp, M.; Blinco, J. P.; Barner-Kowollik, C. *Macromolecules* **2011**, *44*, 166.
(265) Ando, T.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M. *Macromolecules* **1998**, *31*, 6708.
(266) Chau, W.; Turner, R.; Braslau, R. *React. Funct. Polym.* **2008**, *68*, 396.
(267) Hawker, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11185.
(268) Chen, M.; Ghiggino, K. P.; Mau, A. W. H.; Rizzardo, E.; Sasse, W. H. F.; Thang, S. H.; Wilson, G. J. *Macromolecules* **2004**, *37*, 5479.
(269) Vandenbergh, J.; Reekmans, G.; Adriaensens, P.; Junkers, T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10358.
(270) Nakatani, K.; Ouchi, M.; Sawamoto, M. *Macromolecules* **2008**, *41*, 4579.
(271) Sarbu, T.; Lin, K.-Y.; Spanswick, J.; Gil, R. R.; Siegwart, D. J.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2004**, *37*, 9694.
(272) Nakamura, Y.; Arima, T.; Yamago, S. *Macromolecules* **2014**, *47*, 582.
(273) Chan-Seng, D.; Zamfir, M.; Lutz, J.-F. *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12420.
(274) Lutz, J.-F. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2696.
(275) Droumaguet, B. L.; Mantovani, G.; Haddleton, D. M.; Velonia, K. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 1916.
(276) Satoh, K.; Ozawa, S.; Mizutani, M.; Nagai, K.; Kamigaito, M. *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 6.
(277) Zhang, C.; Wang, Q. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2011**, *49*, 612.
(278) Zhang, C.; Wang, Q. *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32*, 1180.
(279) Zhang, C.; Ling, J.; Wang, Q. *Macromolecules* **2011**, *44*, 8739.

Chapitre 2

Synthèse de polymères possédant des clusters locaux de groupes fonctionnels par insertion contrôlée de macromonomères dendritiques.

I. Introduction

Le but de l'ingénierie macromoléculaire est le contrôle de la structure moléculaire des chaînes polymères. Récemment, de grandes avancées ont été faites sur la longueur de chaîne ou encore la polymolécularité avec le développement entre autre des techniques de polymérisations radicalaires contrôlées. Mais il reste encore beaucoup de progrès à faire en ce qui concerne le contrôle de la composition, des fonctionnalités, de la microstructure et de l'architecture… Tous ces paramètres doivent être compris et maîtrisés pour imaginer la conception de polymères ayant des propriétés macroscopiques particulières et bien définies. C'est pourquoi l'un des plus grands challenges d'aujourd'hui en chimie des polymères est de contrôler l'insertion de fonctionnalités et la microstructure des polymères synthétiques. Au cours du siècle dernier, de nombreuses recherches ont conduite à la préparation de biopolymères dans des conditions artificielles de laboratoire. Ces méthodes synthétiques, généralement sur support solide, sont en général étudiées pour des oligopeptides, oligonucléotides ou des structures analogues. Elles peuvent permettre la synthèse d'un polymère d'une cinquantaine d'unités pour les peptides (et quelques centaines pour les acides nucléiques) avec une séquence bien contrôlées mais elles nécessitent pour cela une haute optimisation de la chimie de protection-déprotection des substituants réactifs (amines, acides carboxyliques, alcools, thiols, etc.). Ces chaînes linéaires sont basées sur la chimie réactive des hétéroatomes qui peut rapidement devenir compliquée. Ces processus mènent à un contrôle total de la séquence mais présente l'inconvénient d'être limités à de courtes chaînes. C'est la raison pour laquelle les polymérisations les plus courantes se font en phase liquide. Elles comprennent aussi bien les polymérisations par étapes (polycondensation ou polyaddition) que les polymérisations en chaîne. Ces techniques permettent la construction de chaînes bien plus longues mais ne permettent en général pas de réguler les séquences. Dans ces polymérisations, l'espèce réactive est un ion ou un

radical dont la réactivité est compliquée à gérer. Les copolymérisations en chaîne, par exemple, conduisent souvent à une microstructure (une séquence) aléatoire due à des processus statistiques[1]. Mais parfois celles-ci peuvent se faire selon un gradient plus ou moins maîtrisé en jouant sur les caractères donneurs et accepteurs des monomères fonctionnels choisis[2,3]. Mais le contrôle est d'autant plus complexe qu'il y a de comonomères en jeu. Leur réactivité propre et leur tendance à s'alterner avec les autres sont déterminantes dans la réaction de propagation caractérisant la composition des séquences (*cf*. **chapitre 1**). Et, même si des conditions peuvent être choisies pour aboutir à des copolymérisations alternées, périodiques ou à bloc, le contrôle de la proportion d'un monomère inséré localement dans la chaîne est difficile. La phase de propagation est rapide et n'admet généralement pas l'insertion locale et limitée d'un monomère fonctionnel dans la chaîne (haute densité). Cependant quelques stratégies originales ont récemment été imaginées pour réussir une insertion maîtrisée de différentes fonctions le long de la chaîne macromoléculaires[2,4-7].

Dans notre équipe, la stratégie retenue est l'insertion de maléimides fonctionnels ultra-réactifs dans une chaîne de polystyrène par techniques de polymérisation radicalaire contrôlée[8]. Cette approche est basée sur la copolymérisation croisée du couple styrène-maléimide. Et en conditions non-equimolaires complètant cette ultra-réactivité, il est possible de former des copolymères complexes contenant des sites fonctionnels placés à des endroits précis le long de la chaîne. L'incorporation spontanée des quelques équivalents de MIs apporte à la chaîne polystyrène une information locale[9]. Lorsqu'un seul équivalent de maléimide est mis en jeu, la réaction de copolymèrisation tend vers une mono-insertion dans une région très prècise de la chaîne. L'insertion peut être répétée afin de ponctuer la chaîne polystyrène d'informations (identiques ou différentes) à des endroits définis.

Le choix de l'information apportée peut être très varié car les unités maléimides peuvent être facilement fonctionnalisées. Notre équipe a déjà étudié un grand nombre de maléimides fonctionnels[10].

Dans le contexte d'une collaboration avec l'équipe du Professeur A. Sanyal du département de Chimie de l'Université de Bogazici d'Istanbul en Turquie, de nouveaux maléimides dendritiques ont été élaborés afin d'être incorporés localement dans des chaînes de polystyrène (**Figure 2.I.1**). Ces branchements dendritiques, de génération 1 à 3, vont apporter une forte densité de fonctionnalités dans un site précis du squelette polymère. Des groupes acétaux, hydroxyles ou allyles recouvrent les surfaces externes des dendrons. Et ceux-ci peuvent être post-modifiés pour changer les propriétés de ces polymères.

L'intérêt grandissant pour les polymères dendronisés vient de leurs architectures complexes et la multi-fonctionnalisation en surface de ces structures hybrides, manifestant des propriétés propres intéressantes[11] (**paragraphe 2.II.B**). La localisation et la régulation de la longueur du segment dendronisé peut permettre la création de nouveaux polymères aux propriétés améliorées.

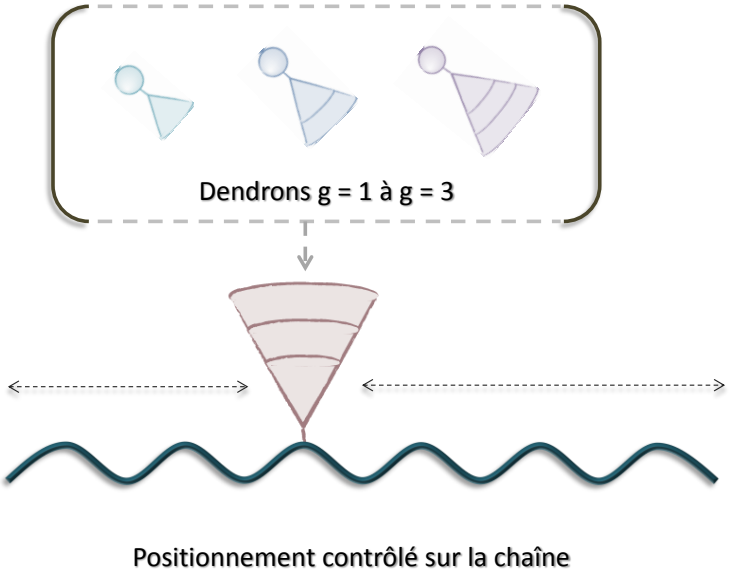


Figure 2.I.1.Représentation schématique de la stratégie de synthèse d'un polymère dendronisés ponctuellement.

II. Les polymères dendritiques : de la structure aux applications

A. Voies de synthèses actuelles pour les polymères dendritiques

De nombreux polymères linéaires dendronisés sont décrits dans la littérature[11-14] depuis les années 1990. Intéressants pour leurs diverses propriétés (discutées dans le paragraphe suivant), ces objets bacilliformes peuvent se présenter sous différentes formes et sont nommés polymères dendronisés ou « denpols »[15] (**Figure 2.II.A.1.a**). Depuis 1991[16,17], ces structures hybrides fonctionnelles se sont déclinées sous de nombreuses architectures allant du polymère en peigne où les groupes pendants sont des dendrons aux divers copolymères à blocs. Cependant, toutes ces macromolécules sont de très forte densité de par les insertions répétées et non spécifiquement contrôlées (en nombre) de dendrons le long de la chaîne.

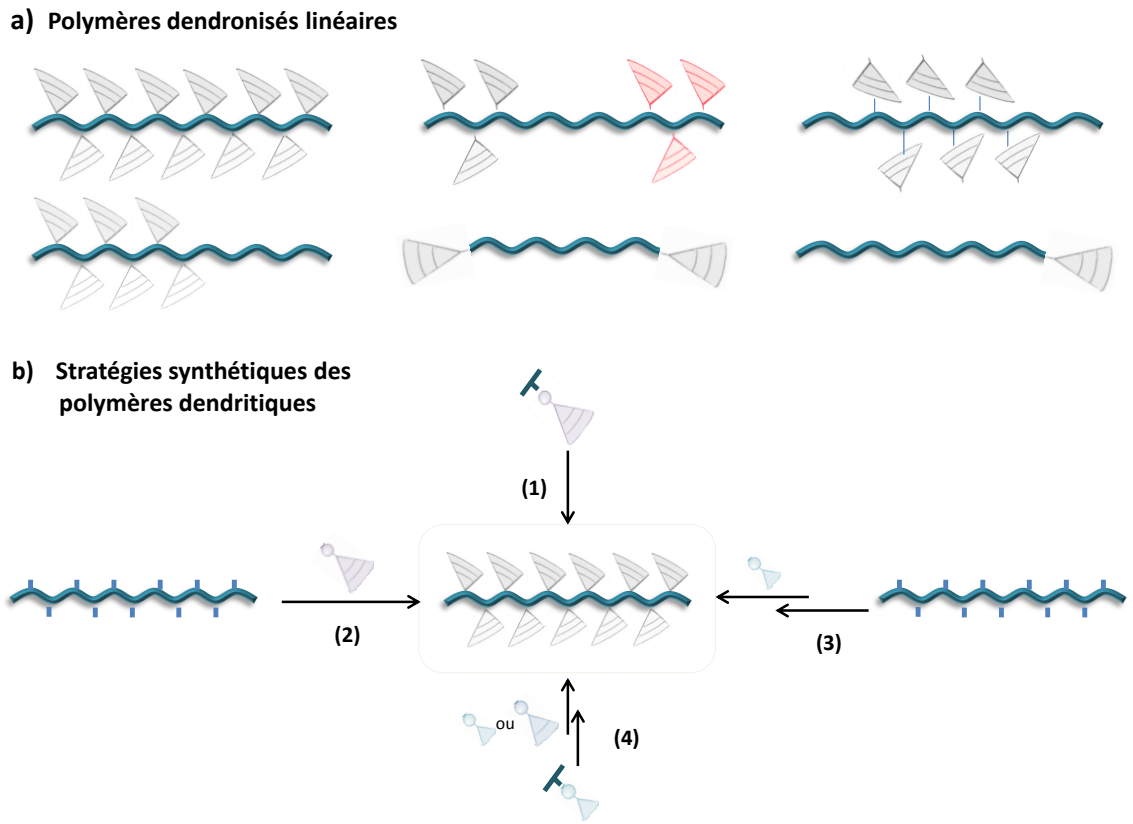


Figure 2.II.A.1. Représentation schématique : (a) différentes topologies de polymères dendronisés linéaires et (b) les stratégies utilisées pour leurs synthèses : (1) l'approche des macromonomères, (2) l'approche « graft-to », (3) l'approche « graft-from », (4) l'approche hybride.

L'encombrement intrinsèque aux unités dendritiques pose bien souvent quelques difficultés à leur polymérisation. C'est pour cela que quatre approches différentes de synthèse ont été expérimentées : la méthode « graft-to », la méthode « graft-from » et l'approche par polymérisation de macromonomères (**Figure 4.II.A.1.b**).

L'approche visant à polymériser des macromonomères dendritiques inclut la synthèse préalable d'un dendron comprenant une fonction vinylique polymérisable (**voie 1 Figure 2.II.A.1.b**). Cette approche a été utilisée pour la première fois dans les travaux de Hawker et Fréchet[11] avec des dendrons de poly(benzyléther) sur des unités styréniques en leurs point focal. La répartition des dendrons sur la chaîne polymère est structurellement parfaite, dû à la répétition des unités monomères. De tels polymères ne peuvent être obtenus par les autres méthodes. Cependant, la gêne stérique des macromonomères dendritiques de haute génération se traduit par le ralentissement voir l'entrave de la polymérisation. Pour des dendrons de première ou deuxième génération, le polymère dendronisé peut aller jusqu'à une centaine d'unités[18-20] mais pour des dendrons de quatrième génération, l'oligomère formé n'atteint en général qu'une dizaine d'unités avec une polymolécularité autour de 2 [21,22].

Les longues chaînes polymères portant des dendrons de haute génération sont alors généralement synthétisées par deux autres approches. Celles-ci consistent, dans une première étape, à composer le squelette de la chaîne par polymérisation de petites unités monomères qui pourront servir d'accroche à des dendrons par post-modification. Dans ce cas, la longueur de chaîne et la

distribution de longueur de chaîne sont contrôlées, classiquement, par les méthodes de polymérisation utilisées, permettant l'obtention de longue chaîne. Cependant ces deux dernières approches se différencient l'une de l'autre par la procédure d'attachement des dendrons sur le polymère. Dans la stratégie « graft-to » (**voie 2 Figure 2.II.A.1.b**), il s'agit de greffer directement sur le squelette polymère des dendrons d'une génération souhaitée (g > 1)[23,24]. Dans les exemples de la littérature, il est intéressant de remarquer qu'il n'est pas commun d'attacher par cette méthode des dendrons larges, d'une génération supérieure à g = 3. Cela peut en effet changer la nature chimique et/ou physique du polymère dendronisé résultant. Alors que dans la tactique « graft-from » (**voie 3 Figure 2.II.A.1.b**), des petits dendrons, de premières générations, sont fixés aux squelettes polymères et subiront ensuite des réactions d'arborescence répétées visant à augmenter leurs générations. Ces modifications post-polymérisation demandent en principe un large nombre de réactions de déprotection et de couplage ainsi que la purification des macromolécules[25]. Et plus la génération du dendron est importante, plus l'encombrement gêne la complétion de la réaction. L'inévitable inachèvement de la dendronisation est par conséquent le désavantage commun à ces deux dernières méthodes. Cela peut se traduire soit par un manque de dendrons (dans la méthode « graft-to ») soit par un dendron défectueux (dans la « graft from ») à un ou plusieurs emplacements sur la chaîne principale. Le meilleur résultat obtenu par ces méthodes est une haute conversion à 97% pour l'encrage d'un dendron de 4ème génération[26]. Mais cela nécessite des temps de réactions très longs : ~10-35 jours par étapes de dendronisation avec des difficultés de purification.

Une autre démarche consiste à associer l'approche du macromonomère avec un dendron de petite génération qui va former le squelette du polymère dendronisé dont l'arborescence sera ensuite augmentée par la méthode « graft-from ». Il est ainsi possible de combiner les deux premières étapes de l'approche « graft-from » classique en minimisant les problèmes liés à la méthode macromonomère. Les rendements d'une telle voie de synthèse s'approchent des 83-93% pour des dendrons de 2ème à 4ème génération avec un taux de fonctionnalisation de 94% de dendrons sur le polymère[27,28].

Il est également possible de suivre une dernière stratégie de synthèse en associant par exemple la synthèse de la chaîne à partir de macromonomère de petite génération (*e.g.* g=1) puis de continuer son arborescence en suivant la méthode « graft-from » avec des dendrons de génération 1 à 2. C'est l'approche hybride (**voie 4 de la Figure 2.II.A.1.b**), qui comporte les inconvénients cités pour l'approche macromonomère (mais minimisé dû à l'emploi de dendrons de génération 1) ainsi que « graft-from ».

Dans ce travail, une approche hybride a été entre autre utilisée. En effet, un macromonomère dendritique a été incorporé précisément dans une chaîne de polystyrène avant d'être post-modifié par chimie « click » thiol-ène (*cf.* paragraphes suivants)

B. Polymères dendronisés : de la structure à l'application

Cette nouvelle classe de macromolécules a pris de l'importance au cours des 20 dernières années pour leurs utilisations dans un nombre grandissant d'applications. Elles présentent des caractéristiques uniques modulables[29,30]: une taille nanométrique, une forte rigidité et des

fonctionnalités multiples. En effet, la haute densité de même que la multiplicité des groupes fonctionnels couvrant la surface des dendrons pendants déterminent leurs propriétés physico-chimiques. Les polymères dendronisés les plus hautement branchés ont une forme propre persistante en solution, avec une enveloppe bien définie et une taille indépendante de leur environnement[31]. La densité des dendrons attachés à la chaîne polymère flexible restreint la conformation de l'objet qui s'étend et se rigidifie en structure cylindrique nanométrique. En modifiant la génération et la nature chimique des dendrons, il est possible de jouer sur la flexibilité de l'objet (**Figure 2.II.B.1**)[14,32,33]. Ces objets moléculaires sont d'ailleurs parfois assez larges (jusqu'à quelques centaines de nanomètres) pour être observés en tant que molécules individuelles[34-36]. Mais la très haute densité des dendrons pendants conduit à un arrangement sous la forme de superstructures cylindriques plutôt qu'une forme globulaire[37,38]. Ce comportement conformationnel des polymères dendronisés a été observé et un mécanisme exposé dans les travaux de microscopie à force atomique (SFM) menés par Sheiko et ses collaborateurs[39]. Ces conformations se transformant même dans certaines conditions en super-hélices sont très rigides[40,41]. Et ces auto-assemblages supramoléculaires forment ensuite des monocouches ou des matériaux exhibant une périodicité à l'échelle nanométrique[42,43]. Outre leur faculté à former des superstructures ces objets macromoléculaires sont exploitables dans un certain nombre de domaines. Ils combinent les propriétés et particularités structurelles des polymères et des dendrons. Leur nature polymère les amène à des tailles et de hautes masses molaires, non atteignables pour des dendrons ou dendrimères. Alors que leurs attributs dendritiques couvrent la surface de ses objets de multiples fonctionnalités post-modifiables. Toutes ces caractéristiques conduisent à leur développement dans une large gamme de technologies pouvant s'étendre des sciences du matériau à la biologie moléculaire.

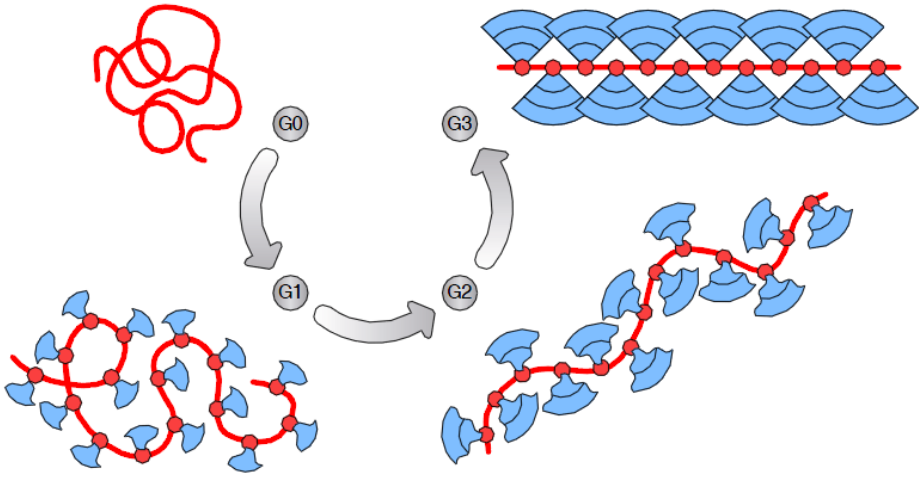


Figure 2.II.B.1. Forme et architecture d'un polymère dendronisé en fonction de la génération de ces dendrons[14]. Reproduit avec l'autorisation de Clearance Center, Inc. Copyright © 2005 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved..

Les groupes fonctionnels périphériques sont modifiables selon la caractéristique recherchée : la solubilité, le mouillage, l'adhésion, l'hydrophobie/hydrophilie[44]. Il est bien connu que l'équilibre hydrophobe/hydrophile, dans les polymères dendronisés comme branchés, est maîtrisé par la nature chimique des branches ou dendrons[45,46]. Mais une étude, faite par Yudi et ses collaborateurs, a aussi montré l'importance des groupements terminaux dans ces équilibres[47]. En effet, la présence de

groupements cyanides (-CN) à la surface du polymère dendronisé augmente le caractère hydrophile de la macromolécule, alors que les groupements *tert*-butyl ester augmentent l'hydrophobicité. Et l'augmentation de la multifonctionnalité à la surface accroit cet effet. Il a également été démontré dernièrement le rapport entre le comportement thermostimulable d'un polymère dendronisé et l'augmentation de son hydrophobicité par la densification de sa couverture dendritique et la modification de ces groupes terminaux[48,49]. Ces propriétés remarquables de la couche dendritique ont été adoptées pour développer des objets macromoléculaires optoélectriques, microélectriques ou électroluminescents. En principe, les polymères retenus pour ce type d'applications sont conjugués et ont donc tendance à former des agrégats non solubles. L'introduction de dendrons sur ces chaînes ne changent ni leurs propriétés conductrices ni leur conjugaison permettant une émission dans le bleu (une large HOMO-LUMO)[50], mais permet leur solubilisation et empêche l'agrégat de ces chaînes entre elles par conjugaison π–π stacking[51-59]. Et selon la nature du dendron (*e.g.* dendron de type Fréchet), celui-ci peut jouer le rôle d'antenne pouvant capter les photons UV[60-62]. Dans d'autres cas, cette enveloppe dendritique permet aux polymères d'optimiser leur reconnaissance par des récepteurs de carbohydrates bactériaux[63]. La multivalence des groupes fonctionnels, pouvant interagir avec des récepteurs, permet l'effet chélate et améliore la reconnaissance de tels polymères par des systèmes biologiques[64]. Les polymères dendronisés ont également été utilisés en catalyse. Même si ce n'est pas la méthode la plus économique (étant donné les difficultés de synthèse des dendrons puis des polymères), comparé à un certain nombre de catalyseurs commerciaux, ces objets macromoléculaires ont montrés de très bons résultats. Par exemple, Fréchet et *al.* ont montré l'efficacité d'un polymère dendronisé possédant un gradient radial de polarité dans la catalyse d'une estérification difficile d'alcool tertiaire en présence d'acide pivaloyl anhydre[65].

Cette nouvelle classe de polymères a commencé à prendre une place très importante dans de nombreuses applications diverses, grâce à la combinaison des propriétés liées aux polymères et aux dendrons. Cependant, leurs synthèses tout comme le contrôle des groupes fonctionnels recouvrant leurs surfaces peuvent encore être optimisées dépendamment des avancées en chimie des polymères de précisions. Et il semble également intéressant d'observer le comportement de nouveaux polymères dendronisés présentant un nombre précis de dendrons localisés sur la chaîne.

III. Synthèse de macromonomères dendritiques.

A. Synthèse d'un dendron

Les dendrons sont des oligomères monodisperses, facilement reconnaissables par leurs structures propres : ce sont des unités moléculaires arborescentes. Le nom dendron vient d'ailleurs du grec ancien *déndron (*δένδρον) qui se traduit par arbre. Ils sont ainsi composés d'un point focal, appelé aussi apex, qui peut en quelques sorte représenter le tronc de la structure. De ce groupement partent les branches principales qui se ramifient à des jonctions (J). Chaque ramification, faite par l'ajout d'un nouveau monomère, crée une nouvelle génération. Ces monomères ramifiés, formant une couche ou génération du dendron, sont notés AB_n[66], où A est le groupe fonctionnel situé au point focal du monomère (endo-direction), B représente les fonctions terminales situées en périphérie du

dendron (exo-direction) et n est le nombre de branches introduites à la périphérie de ce monomère (n=2, 3, 4, 5). Chaque couche de monomères implique une augmentation exponentielle du nombre de fonctionnalités périphériques. La construction d'une structure dendritique élaborée à partir de dendrons de génération « moyenne » nécessite la protection orthogonale des fonctions A et B. Les caractéristiques et la structure de ces monomères peuvent être variées, formant ainsi des dendrons aux attributs propres (fonctions apicales et périphériques, propriétés des branches, taille des cavités internes…). Ainsi, quelques dendrons bien connus sont présentés dans la **Figure 2.III.A.1** : les PAMAM (poly(amidoamine))[67], le type Newkome[68,69], type Fréchet[70], type Percec [71], type Müllen[72], type Hult[73], type Kakimoto, les arènethiols[74] et les carbosilanes[75].

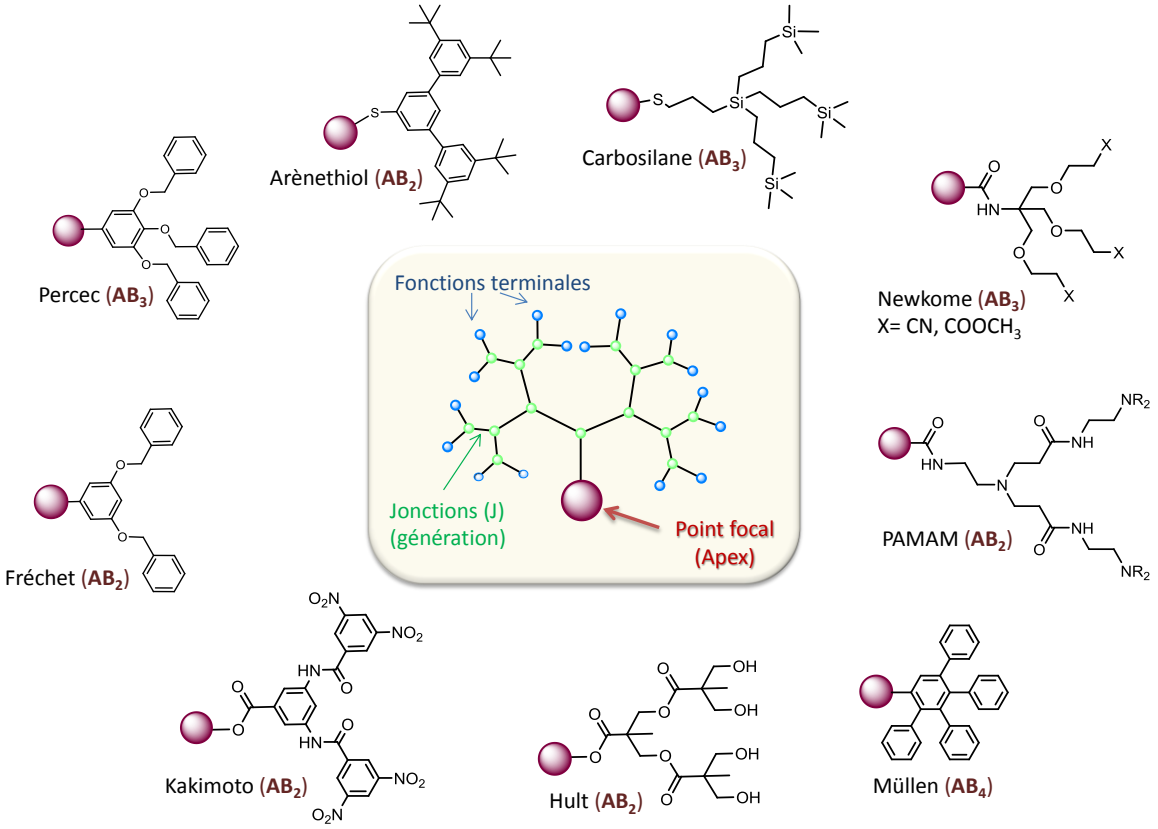


Figure 2.III.A.1.Représentation schématique de la structure dendritique au centre et présentation de quelques types de dendrons connus.

Pour la synthèse de ces dendrons, deux stratégies, dites itératives, basées sur des réactions d'activations et de couplages, sont possibles. La première est une approche divergente, introduite dans la littérature avec la synthèse en cascade de poly(amine) en 1978 par Vögtle et ses collaborateurs[76]. Dans cette synthèse l'arborescence est créée par l'ajout de monomères par réaction de leur fonction focal avec les réactifs terminaux du monomère de la couche inférieure. L'agrandissement se fait donc en partant du centre ou apex vers l'extérieur (la périphérie). A chaque étape, le nombre de réactions (activation et couplage) augmente exponentiellement. Les fonctionnalisations incomplètes ou les réactions secondaires augmentent avec la taille des macromolécules et amène ainsi à une purification de plus en plus compliquée. La seconde approche est convergente et a été utilisée pour la première fois dans les travaux de Hawker et Fréchet dans les

années 1989-1990[70,77]. Cette synthèse s'initie par la croissance de ce qui deviendra l'extérieure de la molécule. Les réactions se font par l'addition d'un monomère au point focal unifiant ainsi plusieurs branches. Après l'activation du groupement focal, les fragments de dendrons sont attachés à un cône polyfonctionnel pour créer un dendron d'une génération supérieure. Cette stratégie n'engendre qu'un petit nombre de réactions (d'activation et de couplage) à chaque étape et permet ainsi de simplifier les étapes de purification. La préparation de très grand dendrons (>6 générations) est possible malgré l'inhibition stérique, mais la quantité de monomère (en mol) diminue exponentiellement à mesure que le nombre de générations augmente.

Le choix du dendron doit ainsi être un compromis entre les applications visées mais également la stratégie de synthèse de celui-ci. En effet, les synthèses de dendrons sont multi-étapes et requièrent un jeu de protection-déprotection et de nombreuses purifications. Les groupements fonctionnels à activer-désactiver doivent donc être judicieux.

B. Nos macromonomères dendritiques

Pour ces travaux, le choix de dendrons polyesters aliphatiques avec une unité maléimide en son point focal a été retenu. Ce type de dendrons a été synthétisé pour la première fois par Hult et ses collègues en 1996 avec une synthèse convergente[73]. Puis, une seconde synthèse, divergente, a été proposée par l'équipe de Hult[78,79] et par Fréchet et ses collaborateurs[80]. Pour notre étude, la bibliothèque de macromonomères dendritiques polyesters de première à troisième génération (**Figure 2.III.B.1**) a été synthétisée par nos collaborateurs Ozgul Gok et le Pr. Amitav Sanyal de l'Université de Bogazici (Istanbul, Turquie). Ces macromonomères possèdent chacun une unité maléimide en leur point focal en vue de leur insertion dans des chaînes de polystyrène par la stratégie qui sera expliquée plus en détails dans la partie suivante. Leur synthèse divergente a fait l'objet précédemment de publications par cette équipe[81,82]. Le dendron **D1**, de première génération, est le résultat de la réaction d'un N-propanol-maléimide protégé par une unité furane avec l'acide 2,2'-bis-(hydroxymethyl)propionique acétylé anhydre, suivi d'une réaction retro Diels-Alder afin d'éliminer la protection furanique de l'unité maléimide. Les dendrons acétylés de générations supérieures (**D2** et **D3**) sont obtenus par des réactions successives à partir de **D1** (de clivage du groupe protecteur en condition acide et condensation avec l'acide 2,2'-bis-(hydroxymethyl)propionique acétylé anhydre). Les dendrons **D4** et **D5** sont obtenus par déprotection des dendrons **D1** et **D2** respectivement, en conditions acides à température ambiante. Le dendron **D6**, de deuxième génération, est obtenu par modification des groupes hydroxyles terminaux de **D5** avec de l'acide pentènoique anhydre. Pour chacun des macromonomères dendritiques, la réaction de retro Diels-Alder est toujours la dernière étape afin de préserver la fonction vinylique du maléimide.

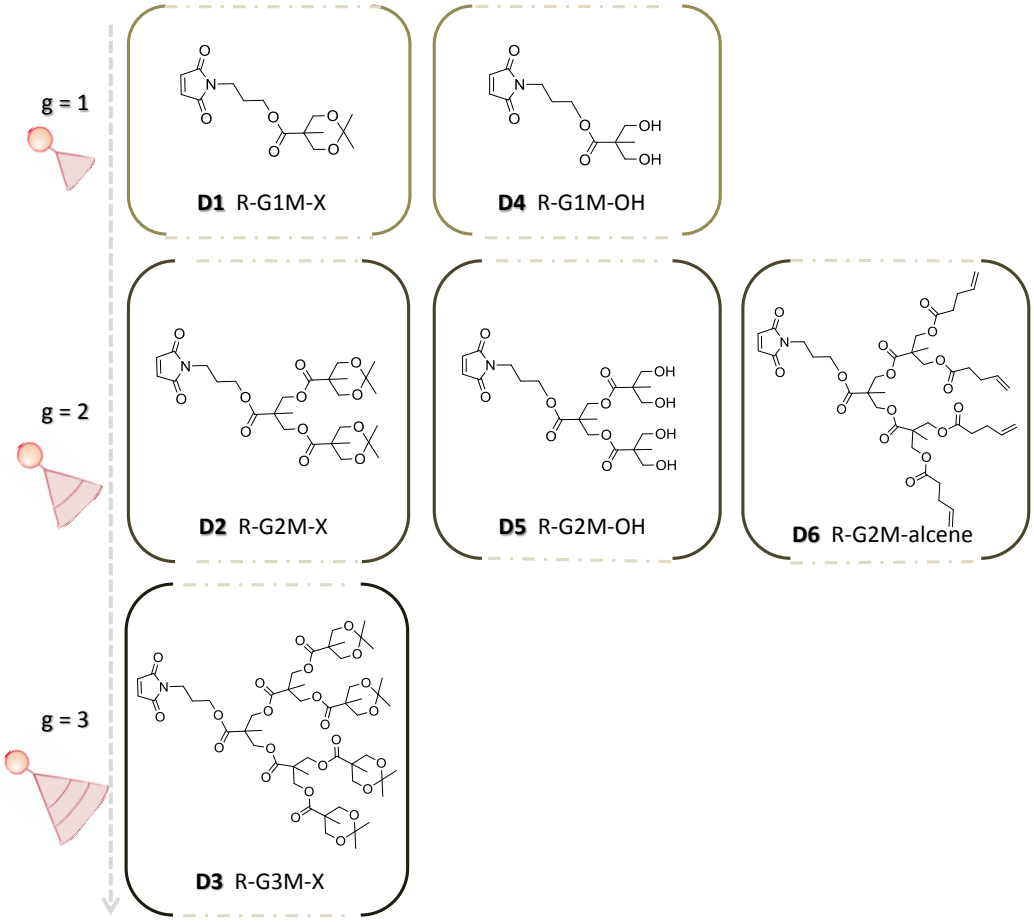


Figure 2.III.B.1.Bibliothèque des dendrons polyesters de première à troisième génération

IV. Insertion localisée d'un macromonomère dendritique dans une chaîne polystyrène.

A. Insertion précise de maléimides dans une chaîne de polystyrène

Il a été démontré dans des travaux précédents qu'il est possible de synthétiser des polymères avec une distribution de séquence contrôlée. La création de tels polymères est la conséquence de la combinaison des techniques de polymérisations contrôlées et des comportements hautement réactifs entre monomères donneurs et accepteurs. Deux monomères donneur (A) et accepteur (B), avec des doubles liaisons réactives, de polarités opposées, ont tendance à l'alternance (parfois spontanée) lors d'une polymérisation radicalaire en chaîne[83,84]. Ce comportement mène à des copolymères qui peuvent être alternés (ABABABAB), périodiques (AABAABAA), statistique (ABBAAAB) ou à gradient (ABAABBAB) pouvant présenter des propriétés bien particulières[85]. Les mécanismes de copolymérisation, et donc la composition de ces copolymères, dépendent de beaucoup de paramètres intrinsèques aux comonomères (leur réactivité, la concentration de chacun d'eux dans le milieu de polymérisation, leurs structures…) mais aussi aux conditions de polymérisation (solvant, température, technique de polymérisation...). Un couple très connu de monomères enclin à copolymériser spontanément est le styrène (donneur) avec l'anhydride maléique (accepteur). Et

cette tendance a également été élargie aux maléimides *N*-substitués, dans de nombreuses conditions de copolymérisation. Le maléimide possédant une double liaison de faible densité électronique réagit préférentiellement avec le radical styrénique donneur d'électrons plutôt qu'avec son propre radical. D'autant plus que les maléimides, comme l'anhydride maléique, n'homopolymérisent que dans des conditions très spécifiques (*cf.* **paragraphe III.D** du **Chapitre 1**).Le résultat en est un copolymère régulier de composition alternée pour une proportion équimolaire ou proche des deux comonomères. Mais si ces proportions ne sont plus équimolaires, comme par exemple un large excès de styrène (donneur) comparé au maléimide (accepteur), un copolymère fonctionnalisé à bloc peut être obtenu[86]. Ayant des rapports de réactivité bien différents, le maléimide en moindre proportion est instantanément copolymérisé avec une partie du styrène. Et une fois la consommation totale de ce dernier, la réaction de propagation se poursuit avec l'homopolymérisation du styrène formant alors un second bloc sur le squelette de la chaîne pour aboutir à un polymère P(S-*alt*-MI)-*b*-PS. Si seulement un equivalent (par rapport à l'amorceur) d'unité maléimide est introduit, l'incorporation tend vers une mono-insertion par chaîne. Pour obtenir des macromolécules avec une distribution de séquences bien contrôlée, il est préférable d'utiliser les techniques de polymérisations radicalaires contrôlées. L'amorçage étant rapide, toutes les chaînes grandissent approximativement à la même vitesse. Et les unités maléimides sont contenues dans une même région bien définie et relativement courte de chaque chaîne copolymère.

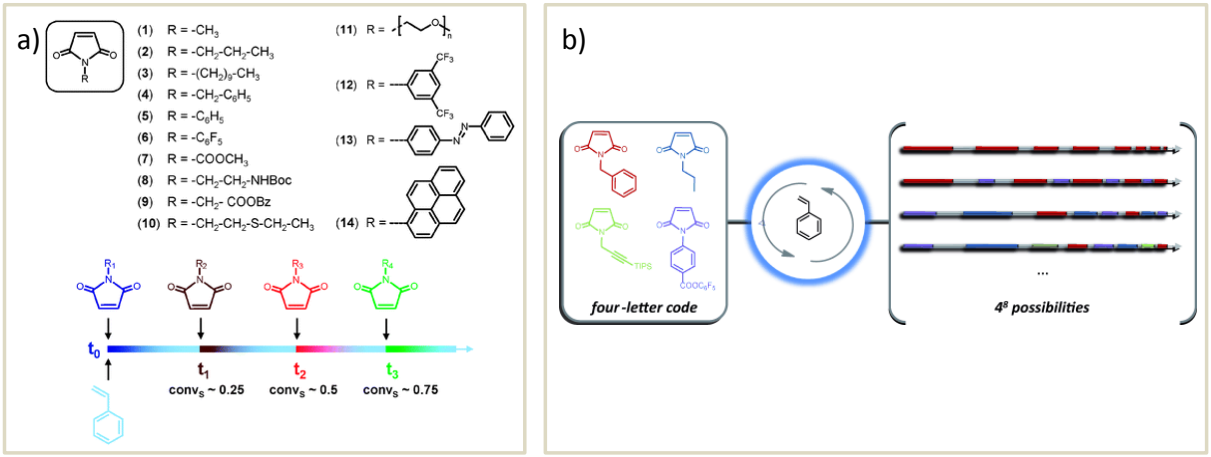


Figure 2.IV.1. Travaux publiés récemment par notre équipe : a) sur l'étude d'insertions locales d'informations par le biais de maléimides *N*-substitués dans une chaîne de polystyrène[2] et b) sur l'optimisation du nombre d'incorporations possibles d'une chaîne polystyrène de DP 100[87,88]. Reproduites avec l'autorisation de la Société royale de Chimie (RSC) et l'autorisation de Clearance Center, Inc. Copyright © 2012 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved.

Cette stratégie d'insertion précise d'un maléimide dans une chaîne de polystyrène a été utilisée par notre équipe avec de nombreuses techniques de polymérisation radicalaires contrôlées : ATRP[8,9], NMP[89], ARGET-ATRP et SET-LRP[90]. De plus, l'insertion dans une région précise de la chaîne en croissance peut être répétée à de multiples reprises pour former une chaîne multifonctionnalisée avec des régions d'incorporation relativement précises[87,88]. Le nombre d'insertions répétées dépend de la longueur de la chaîne synthétisée : 5 zones fonctionnelles ont pu être insérées dans une chaîne polystyrène ayant un degré de polymérisation de 50 alors que des chaînes polystyrènes d'un DP=100 ont pu accueillir jusqu'à 9 zones sans recouvrement des régions. Une bibliothèque de maléimides[10], en continuelle évolution, permet de diversifier les informations à insérer dans la chaîne. Et si les

maléimides insérés successivement dans la chaîne sont tous différents, la complexité de celle-ci peut croître rapidement. La capacité de codage d'une macromolécule peut être calculée en fonction du nombre d'unités différentes (N_{MI}) et du nombre d'insertions totales sur la chaîne(n), telle que $N_{MI}^{\wedge n}$. Cependant tous les maléimides *N*-substitués ne sont pas totalement équivalents du point de vue de la vitesse de copolymérisation avec le styrène. En effet, il est bien visible dans les travaux réalisés sur les insertions successives que les maléimides copolymérisent à des vitesses cinétiques différentes avec le styrène. Ceci est dû à la différence de leurs rapports de réactivité qui dépendent en particulier de leurs structures. Les substituants portés par les maléimides influent directement sur le caractère accepteur de la double liaison réactive en polymérisation[91]. Cependant, il n'y a pas que le rapport de réactivité qui peut jouer sur la longueur de la région d'insertion. La cinétique au cours de la copolymérisation est également très importante[90]. En effet, plus la conversion du styrène est haute au moment de l'insertion du maléimide, plus le ratio maléimide/styrène est petit et plus la séquence de distribution sera fine. Par exemple, ajouté en début de polymérisation, lorsque l'excès de styrène donneur est à son maximum, le maléimide s'insère dans une région relativement large (en principe 1 maléimide statistiquement entouré d'une dizaine de styrène). La cinétique des réactions de copolymérisation semble inférieure à celle d'homopolymérisation du styrène, dû au très large excès de ce dernier en solution. Mais plus le maléimide est inséré en fin de chaîne, plus cette zone d'incertitude est réduite. Le ratio de monomères donneur/accepteur est largement réduit et se rapproche de 1. La cinétique des réactions de copolymérisation semble alors égale à celle de l'homopolymérisation du styrène du simple fait des rapports de réactivité des deux comonomères. Après 60% de conversion du styrène, la zone d'insertion du maléimide devient ultra précise, puisqu'il est possible qu'une unité maléimide puissent être accompagné par seulement deux unités de styrène en moyenne. Donc le choix de la zone d'insertion du maléimide portant l'information sur la chaîne peut être décisif pour la précision de l'information. Cependant, comme le substituant du maléimide est également important, l'effet de l'encombrement est aussi un point crucial dans la précision de cette insertion dans la chaîne. Et les macromonomères dendritiques portant des unités maléimides sont parfaitement appropriés pour cette étude de l'effet de l'encombrement dans de telles cinétiques.

B. L'insertion de macromonomères dendritiques

Afin de réaliser cette étude, une seule et même technique de polymérisation radicalaire contrôlée a été utilisée pour toutes les polymérisations. En effet, dans les études précédentes, il a pu être observé un comportement cinétique pour ce système maléimide/styrène totalement comparable quelle que soit la technique PRC utilisée. Et dans ce cas, aucune ne semble favorisée ou défavorisée pour ce système. La technique radicalaire contrôlée par les nitroxydes (NMP) a alors été choisie pour sa mise en œuvre relativement simple. Celle-ci nécessite une alkoxyamine comme amorceur qui est ici le très utilisé BlocBuilder® (BB). Les réactions de copolymérisation sont conduites à une température de 120°C dans des conditions de polymérisation en masse ; c'est-à-dire sans solvant, la dissolution de l'amorceur et du maléimide (MI) étant faite dans le styrène (Sty), monomère en excès. Le ratio de monomères et amorceur dans chacun des cas est le même, plus

exactement BB : MI : Sty de 1 :1 :50. Cependant le maléimide dendritique est inséré soit en début de copolymérisation, soit en cours de copolymérisation (**Figure 2.IV.B.1**).

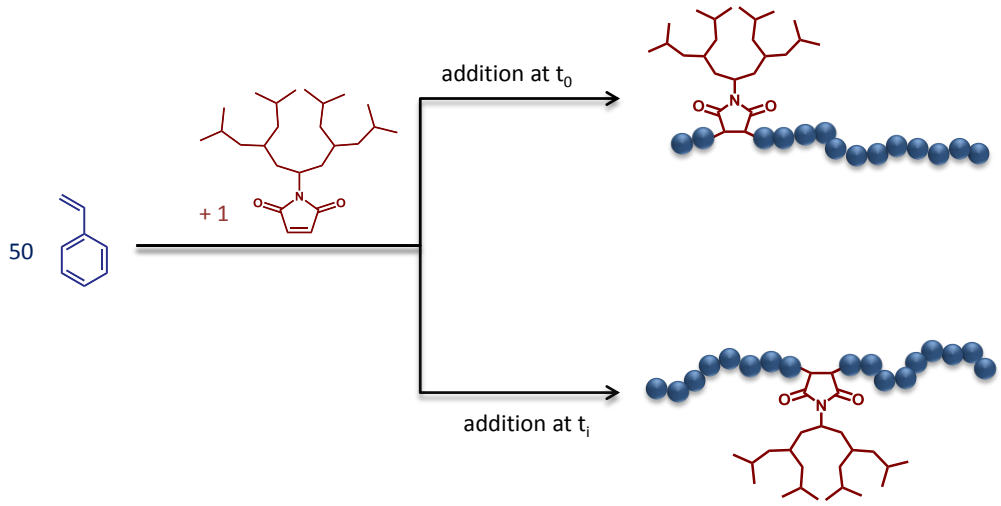


Figure 2.IV.B.1. Illustration schématique de la stratégie synthétique utilisée pour l'insertion localisée de dendron dans une chaîne polymère. t_0 et t_1 sont les temps précis d'addition des maléimides dendritiques dans la solution de polymérisation.

L'insertion en début de copolymérisation permet d'incorporer le maléimide dans une zone statistique proche de l'unité d'amorçage. L'insertion en cours de copolymérisation permet de choisir la zone précise à fonctionnaliser. Chacun des maléimides **D1** à **D5** a été introduit au temps initial (t_0) de la copolymérisation. Un suivi cinétique, ici par spectroscopie RMN du proton, sert à suivre la conversion du styrène mais également celles des maléimides pour connaître rigoureusement la zone d'incorporation du maléimide dans la chaîne de polystyrène. Il a été choisi d'insérer les maléimides **D1** à **D5** après 45 minutes d'homopolymérisation du styrène, soit à 26% de conversion du styrène (DP=13 en moyenne). Mais le maléimide **D6** a lui été incorporé après 55 minutes (soit 30% de conversion ou à un DP=15). Les maléimides copolymérisent avec le styrène très rapidement mais le temps d'incorporation peut quelque peu varier selon le ratio maléimide/styrène, la cinétique ou encore la structure même du maléimide comme cela a été discuté précédemment. Dans cette étude, 20 minutes de copolymérisation à 120°C sont suffisantes pour une complète incorporation de ces maléimides dendritiques quelle que soit la génération de la partie dendritique et donc l'encombrement ou encore la période d'incorporation de celui-ci (début ou au cours de copolymérisation). Pendant ces 20 minutes, le styrène continue également à être consommé. Cela crée alors une incertitude sur l'incorporation du maléimide considéré. Dans cette étude, le maléimide a été inséré dans une zone d'incertitude contenant 5 unités styrène en moyenne (**Figure 2.IV.B.2.b** et **d**)

Afin de connaitre la cinétique de ce type de copolymérisation, des prélèvements de bruts de réaction sont faits à des temps précis avec l'aide d'une seringue préalablement dégazée pour ne pas contaminer le milieu avec de l'oxygène. Chacun de ces prélèvements est analysé par spectroscopie RMN ^{1}H pour obtenir les concentrations instantanées du monomère libre et du monomère polymérisé. La conversion du monomère $conv_M$ est calculée en fonction de la quantité globale de sa forme libre ([M]) et polymérisé ([M_{polym}]) à un temps donné (t) suivant l'expression :

$$Conv_M = \frac{[M_{polym}]_t}{[M_{polym}]_t + [M]_t}$$

Par exemple, la conversion du styrène est facilement calculée par spectroscopie RMN ^{1}H. La concentration du monomère libre ([M]) s'obtient à partir des signaux caractéristiques du monomère libre à 5,78 et 5,26 ppm, doublets correspondant respectivement aux protons en position *trans* et *cis* du phényle sur la double liaison réactive. Alors que la concentration du styrène polymérisé peut être calculée par l'intégration de la zone des protons aromatiques de 6,25 à 7,5 ppm (contenant les signaux des 5 protons aromatiques du styrène polymérisé) à laquelle est soustraite l'intégration correspondant aux 6 protons du monomère libre apparaissant également dans cette région et estimée à partir de la concentration calculée précédemment par l'intégration des signaux à 5,78 et 5,26 ppm. Par contre le calcul de la conversion des maléimides par spectroscopie RMN ^{1}H est parfois un peu plus complexe. Il arrive fréquemment que les signaux caractéristiques du maléimide libre se superposent avec ceux du polymérisé, plus large. De plus, ces signaux sont très faibles en comparaison à ceux du (poly)styrène en fort excès dans ces réactions et peuvent donc être moins précisément intégrés. Dans le cas des maléimides dendritiques utilisés, des signaux caractéristiques sont compris dans une aire du spectre allant de 3,5 à 4,5 ppm. Ces signaux larges correspondent aux protons en α des groupements esters ou aux protons diastéréotopiques en α soit des acétals soit des fonctions hydroxyles de la partie dendritique. Les spectres RMN ^{1}H de chacun des types de polymères purifiés sont présentés dans la **Figure 2.IV.B.2** (les **Figures 2.VIII.D.1-**6 présentent les spectres complets). Quel que soit l'emplacement du maléimide le long de la chaîne de polystyrène, le spectre du polymère purifié reste inchangé.

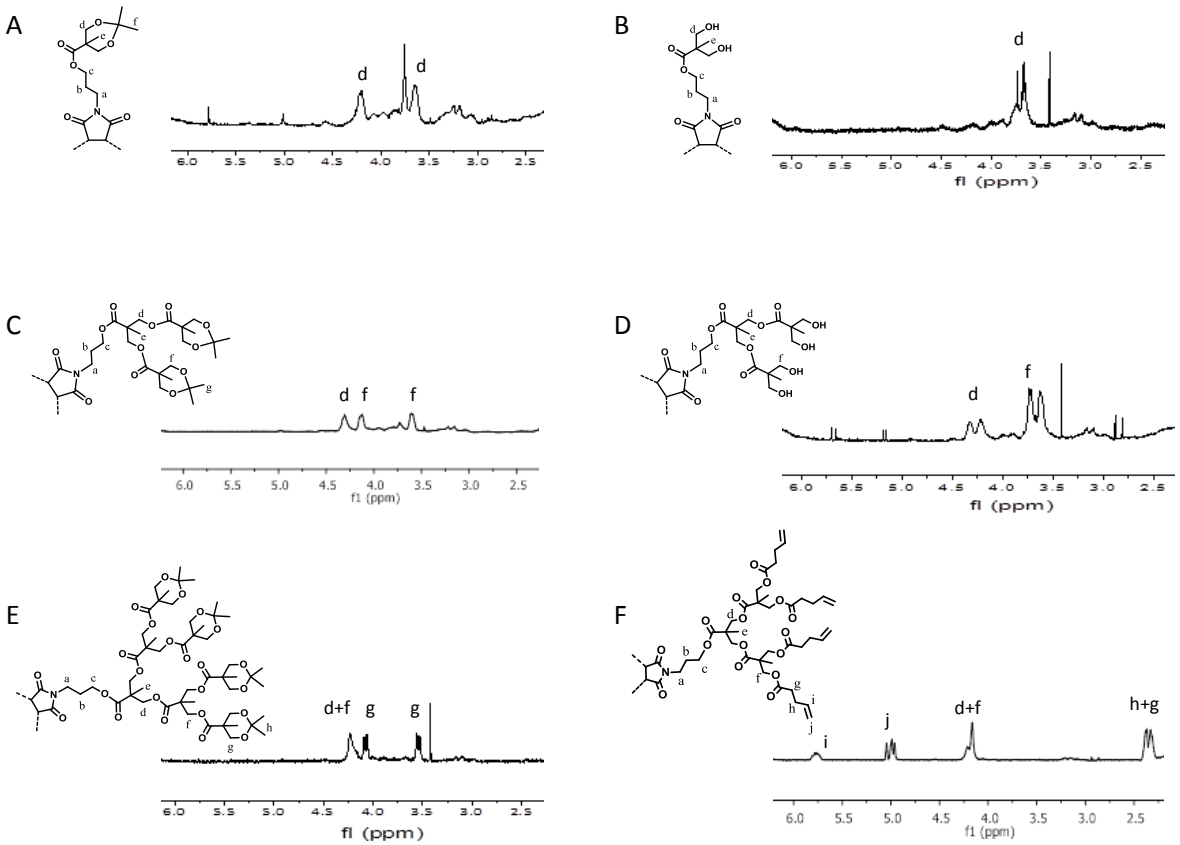


Figure 2.IV.B.2. Zoom (de 2,3 à 6,5 ppm) des spectres RMN ^{1}H des copolymères : (A) P(S-*co*-D1), (B) P(S-*co*-D4), (C) P(S-*co*-D2), (D) P(S-*co*-D5), (E) P(S-*co*-D3) et (F) P(S-*co*-D6). Tous les spectres ont été enregistrés à température ambiante dans $CDCl_3$.

A partir des valeurs de conversion, calculées par spectroscopie RMN ^{1}H, des graphiques de la cinétique en fonction du temps ont été tracés pour chacune des copolymérisations menées (**Figure 2.IV.B.2.a et c,** pour plus de lisibilité les courbes indépendantes peuvent être consultées dans la partie expérimentale **VIII.C**). Ces cinétiques d'incorporation du maléimide puis d'homopolymérisation du styrène sont très similaires les unes aux autres. Cependant quelques informations peuvent émerger des graphiques. En comparant les cinétiques avec incorporation initiale du maléimide (a) et celle avec l'incorporation en cours de polymérisation (c), il peut graphiquement être visualisé une conversion du styrène plus rapide dans le cas a. Une seconde remarque pourrait faire l'objet de la déviation, certes minime, de la consommation du maléimide **D3** par rapport aux autres. Celui-ci semble s'incorporer plus lentement dans la chaîne. Ce comportement est probablement dû à l'encombrement plus important que lui confère sa partie dendritique de troisième génération. Seule la copolymérisation du maléimide dendritique **D2**, réalisée préalablement par une collègue, n'est pas représentée sur ces graphiques mais les résultats sont équivalents à ceux obtenus ici.

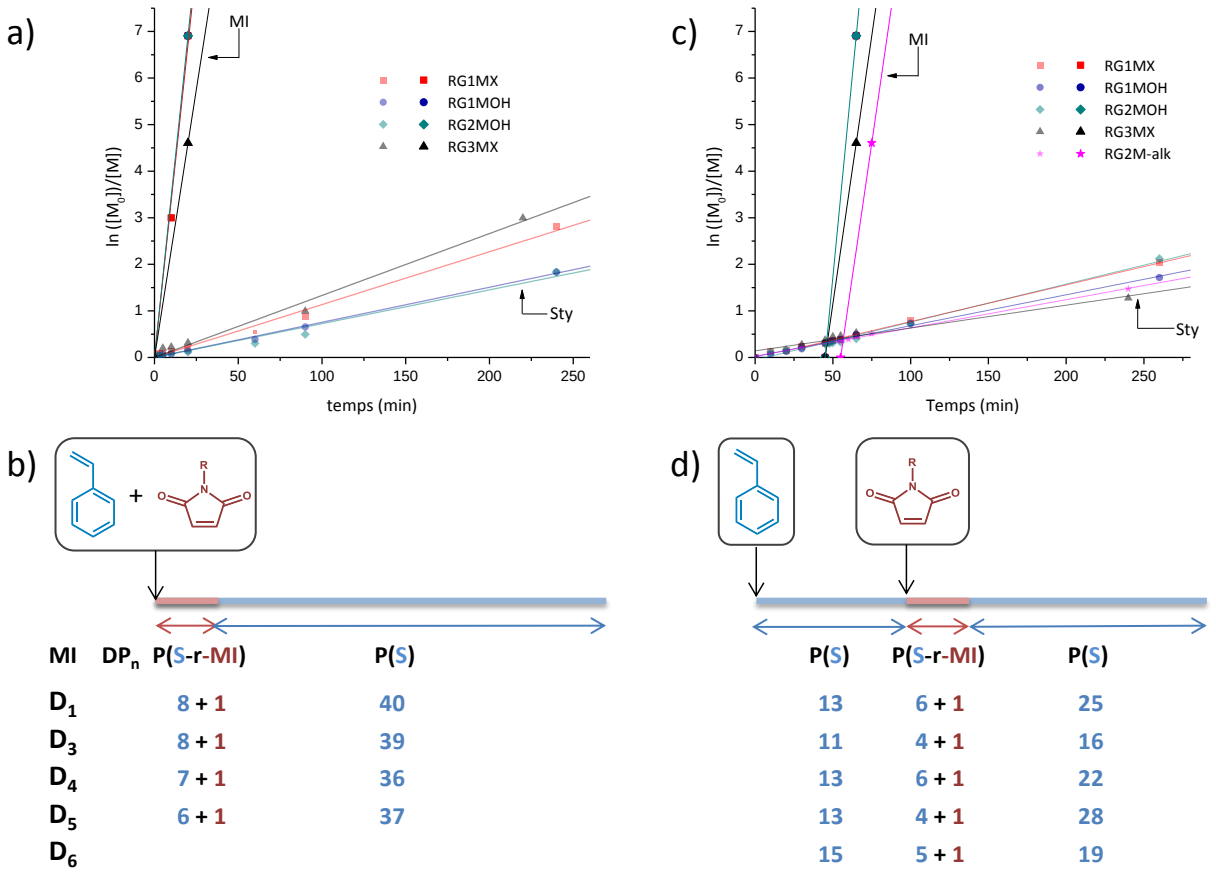


Figure 2.IV.B.2. Suivi cinétique de l'incorporation locale de maléimides dendritiques dans une chaîne de polystyrène. Courbe semi-logarithmique des conversions de monomères en fonction du temps d'une large quantité de styrène (Sty, 50 eq.) avec différents maléimides dendritiques (MI Dn, 1 eq.) (a) introduit en début de polymérisation ou (c) en cours de polymérisation. Détail de l'incorporation pour chacune des unités maléimides dans une zone statistique de la chaîne polystyrène (b) en début de polymérisation ou (d) en cours de polymérisation.

Les valeurs de conversion de styrène au temps d'addition du maléimide ainsi que celles après sa consommation complète (**Tableau 2.IV.B.3**) laissent entrevoir la zone statistique de la chaîne dans laquelle s'est insérée l'unité maléimide fonctionnelle. Il est alors possible de représenter schématiquement ce comportement (**Figure 2.IV.B.2.b et d**). Les zones d'insertion statistiques sont légèrement plus courtes en milieu de chaîne comparées au cas en début de chaîne. Cet aspect dû au ratio maléimide/styrène et à la cinétique de copolymérisation avait déjà été discuté dans le paragraphe précédent. L'unité maléimide est insérée au milieu de 8 unités styrène en moyenne pour ce qui est de l'incorporation en début de chaîne. Et cette aire d'incertitude est réduite à un maléimide pour 5 unités styrène en moyenne lors de l'insertion en milieu de chaîne.

Tableau 2.IV.B.3. Données cinétiques et masses moléculaires relevées pour chacune des copolymérisations du styrène avec les maléimides dendritiques par NMP.

	MI	t_{add} [min][b]	conv.$_{Sty}$ at t_{add}[c]	t_{MI} [min][d]	conv.$_{Sty}$ at t_{MI}[c]	t_{end} [min][e]	conv.$_{Sty}$ at t_{end}[c]	M_n[f]	$M_{n\ theo}$[g]	M_w/M_n[f]
1	**D1**	0	0	20	0.17	240	0.94	4030	5583	1.14
2	**D1**	45	0.26	65	0.38	260	0.87	4235	5218	1.13
3	**D2**	0	0	20	0.13	240	0.96	4550	5959	1.15
4	**D2**	45	0.42	65	0.49	260	0.97	4400	6011	1.14

5	**D3**	0	0	20	0.17	220	0.95	5230	6451	1.13
6	**D3**	45	0.31	65	0.41	240	0.72	5340	5255	1.17
7	**D4**	0	0	20	0.13	240	0.84	4370	5022	1.15
8	**D4**	45	0.26	65	0.39	260	0.82	4870	4918	1.12
9	**D5**	0	0	20	0.11	240	0.84	4330	5254	1.12
10	**D5**	45	0.25	65	0.33	260	0.86	4945	5358	1.13
11	**D6**	55	0.29	75	0.40	240	0.77	6650	5271	1.15

[a] Conditions experimentales: "bulk", 120 °C, [Sty]/[MI]/[BB] = 50:1:1. [b] t_{add} est le temps auquel le MI est ajouté au milieu de polymérisation. [c] conversion du Styrene calculée à partir des spectres RMN-^{1}H. [d] t_{MI} est le temps auquel la conversion presque quantitative du MI a été observée. [e] t_{end} représente le temps final de polymérisation. [f] Mesurée par SEC dans le THF. [g] $M_{n\ theo} = M_{BB} + M_{\mathbf{Sty.}} \cdot conv._{\mathbf{S}} \cdot [Sty]/[BB] + M_{MI.} \cdot conv._{MI} \cdot [MI]/[BB]$.

L'un des maléimides utilisés, le macromonomère **D6**, comporte quatre fonctions alcènes sur la périphérie du dendron. Celles-ci, non protégées lors de la copolymérisation, peuvent éventuellement s'insérer dans le squelette de la chaîne polymère. Elles entrent ainsi en compétition avec les fonctions vinyliques des unités maléimides et styrènes. Cependant les données cinétiques de cette copolymérisation semblent suggérer que ces fonctions vinyliques n'interfèrent pas significativement dans la réaction de polymérisation. Cependant, le chromatogramme de SEC, effectué dans le THF, montre un petit épaulement dans les hautes masses moléculaires. De plus, le spectre RMN ^{1}H du polymère purifié (**Figure 2.IV.B.2.F** et **Figure 2.VIII.C.6)** suggère la préservation de 85% de ces fonctions alcène périphériques. Cette valeur est obtenue en faisant le rapport des intégrations des signaux caractéristiques du polystyrène (*e.g*. protons aromatiques) avec ceux correspondant aux protons (i) (**Figure 2.IV.B.2.F**) en position *gem* (5,75 ppm) et ceux en position *cis* et *trans* (5 ppm). Elle peut donc être altérée par la méthode même de calcul qui comprend une estimation sur la partie polystyrène qui ne représente non pas un nombre exact de protons mais une moyenne des protons des différentes chaînes de polymères. Il est à noter également que le spectre de masse MALDI-Tof (**Figure 2.IV.B.4**) en mode linéaire de ce polymère ne montre pas de chaîne non désirée. Seulement des chaînes contenant le maléimide mono-inséré sont observées.

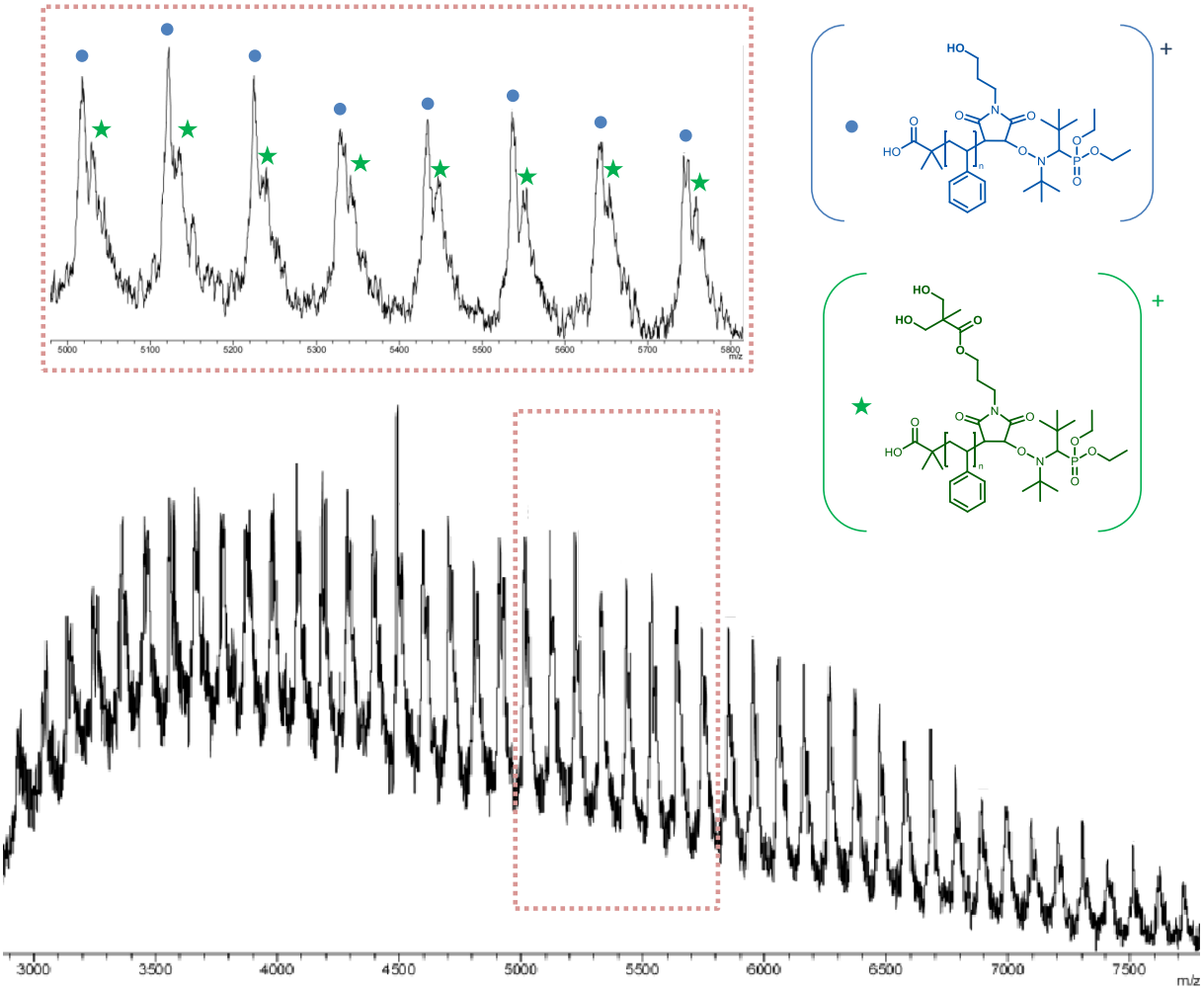


Figure 2.IV.B.4. Spectre de masse MALDI-Tof du copolymère P(D6-*co*-Sty) enregistré dans le THF avec une matrice dithranol à température ambiante.

C. Contrôle de la masse molaire et de la polymolécularité

Tous nos polymères ont été analysés, après purification par précipitation dans une grande quantité de méthanol, par chromatographie d'exclusion stérique (SEC) dans le THF. Cette chromatographie en phase liquide permet de calculer, en fonction du volume hydrodynamique des macromolécules, leurs masses moléculaires moyennes ainsi que leur polymolécularité. Le volume hydrodynamique est le volume qu'occupe une pelote polymère statistique en solution ; en conséquence, il varie en fonction des interactions avec le solvant et de la masse moléculaire du polymère. Les données obtenues par cette technique sont calculées à partir des courbes d'élution acquises par étalonnage avec des échantillons standards de polymère. La SEC étant une méthode relative, il est très important de choisir un étalon structurellement proche du polymère à analyser, possédant un comportement hydrodynamique similaire. Dans notre cas, l'échantillon standard de référence est des polystyrènes linéaires de masses connues, puisque les squelettes de nos chaînes polymères linéaires sont essentiellement composés d'unités styrènes. Ainsi la masse moléculaire moyenne en nombre (Mn) calculée pour chacun de nos polymères se situe autour de 4-5000 g·mol^{-1} pour les polymères dendronisés avec les dendrons **D1** à **D5** et 6500 g·mol^{-1} pour **D6** avec une

polymolécularité bien contrôlée autour de 1,15 (**Tableau 2.IV.B.3**). Mais ces données de masses moléculaires sont différentes des masses moléculaires théoriques calculées par rapport aux conversions obtenues par spectroscopie RMN ^{1}H. Ce phénomène a déjà été observé à de nombreuses reprises pour les polymères dendronisés. En effet, les polymères dendronisés ou hyperbranchés affichent une plus basse masse moléculaire en comparaison à leurs analogues linéaires[92,93]. Leurs masses moléculaires sont sous-estimées car les chaînes dendritiques secondaires ultra-ramifiées sont très compactes et l'espace occupé par ces macromolécules plus rigides diffère de celui des polymères linéaires en partie par leur solvatation. Mais ces déviations sont faites dans la littérature pour des polymères dendronisés à chaque unité. Dans nos travaux, ce phénomène semble également être visible au vue des données SEC, mais cette fois pour un polystyrène mono-dendronisé. La différence apparente est d'environ 1000 g·mol^{-1} pour tous les polymères. Cependant la différence pour les polymères comprenant les dendrons **D1** à **D5** est une diminution de la masse moléculaire obtenue par SEC par rapport à la théorique (RMN ^{1}H), or pour le polymère contenant le dendron **D6** (avec les fonctions alcènes terminales) cette différence est inversée ($M_n^{SEC}>M_n^{théo}$). En comparant les trois polymères portant les dendrons de deuxième génération, similaires structurellement mis à part leurs groupes fonctionnels périphériques (**D2** : acétal ; **D5** : hydroxyle ; **D6** : alcène), il est intéressant de noter que leurs masses moléculaires calculées par SEC sont différentes (**Tableau 2.IV.B.3 entrée 4, 10 et 11**). Cette singularité, dépendant des groupes fonctionnels périphériques, a également été relevée dans les travaux de Fréchet[24]. Malgré un degré de polymérisation (DP) plus petit pour le polymère portant **D6**, la masse moléculaire est bien supérieure (de 1700 g·mol^{-1}) à celle du polymère portant **D5** par exemple. Il en va de même entre les polymères avec **D2** et **D5** quand bien même la différence est moins marquée (1700 g·mol^{-1}). Ces valeurs sont comparées sur les polymères portant le maléimide en milieu de chaîne, car il semblerait également que l'emplacement du dendron sur la chaîne pourrait perturber son repliement et ainsi son volume hydrodynamique. L'influence de la localisation du dendrons sur la chaîne est relativement visible par superposition des chromatogrammes SEC des polymères portant le même dendron en début ou en milieu de chaîne (**Figures 2.VIII.C.1.c,f,i et l**). Systématiquement dans le cas de chaque dendron, la masse moléculaire moyenne du polymère portant le dendron en début de chaîne est plus faible que celle du polymère le portant en milieu de chaîne, pour des degrés de polymérisation similaires. Une hypothèse serait que la position du dendron en extrémité de chaîne tendrait à laisser le bloc de polystyrène se comporter comme un polymère linéaire alors que sa position en milieu de chaîne apporterait plus un caractère branché à la chaîne. En outre, la masse moléculaire moyenne augmenterait proportionnellement avec la taille du dendron implanté dans la chaîne. Ce phénomène peut être observé par l'évolution des masses avec la génération des dendrons acétylés **D1** à **D3** dans la **Tableau 2.IV.B.3 (entrées 1, 3 et 5** ou **2, 4 et 6).** Les tendances que semblent donner les observations de nos analyses SEC restent encore à être prouvées par des analyses complémentaires telles que de la SEC analytique.

V. Contrôle de la mono-insertion par chaîne.

A. Observation d'une distribution dans le cas de maléimides de petites masses

La mono-insertion d'un équivalent de maléimide par chaîne de polystyrène ne peut être constatée que par spectrométrie de masse. Une des techniques d'analyse souvent utilisée pour les polymères synthétiques est la MALDI-Tof[94,95] qui est une technique avec une source d'ionisation laser assistée par une matrice et un analyseur à temps de vol. Les chaînes de polystyrène sont souvent analysées par cette technique avec le dithranol comme matrice et un sel cationisant pouvant être par exemple de l'argent, du sodium ou du cuivre[96].

Dans des travaux précédents, des maléimides de faibles masses, peu encombrés, ont été insérés dans les chaînes de polystyrène[10,90,97]. Il a alors été démontré que malgré un ratio initial styrène : maléimide de 100 : 1, la séquence de distribution par chaîne peut varier de 0 à 4 unités maléimides. Cette distribution apparait quel que soit le maléimide considéré (BzMI, TIPSPMI, etc.) mais aussi la technique de polymérisation (NMP, ATRP). Chacun des spectres de masse présentés dans ces divers travaux compte sur l'incorporation du maléimide en début de chaîne, au moment où la cinétique de propagation est la plus rapide[90]. D'autres études pourraient être menées pour savoir si l'emplacement de l'insertion du maléimide influence aussi sa distribution dans la chaîne.

B. Mono-insertion dans le cas des maléimides dendritiques, encombrés.

Afin de constater l'effet de l'encombrement dendritique des maléimides sur leur insertion dans la chaîne de polystyrène, des analyses par spectrométrie de masse ont été réalisées. Dans le cas de chaque maléimide, un spectre MALDI-Tof du copolymère styrène avec le maléimide en début de chaîne est effectué afin de le comparer aux spectres, discutés précédemment dans divers travaux de notre équipe, contenant également le maléimide en début de chaîne. Ces spectres MALDI-Tof ont été faits dans le THF avec le dithranol comme matrice, sans agent d'ionisation (la procédure est plus détaillée dans la partie mesures et analyses). Pour les six maléimides dendritiques, les spectres de masse sont similaires à celui présenté dans la **Figure 2.V.B.1** ci-dessous (les autres spectres sont présentés en partie VIII.B dans les **Figures 2.VIII.E.1 à 4** et également dans la **Figure 2.IV.B.4**).

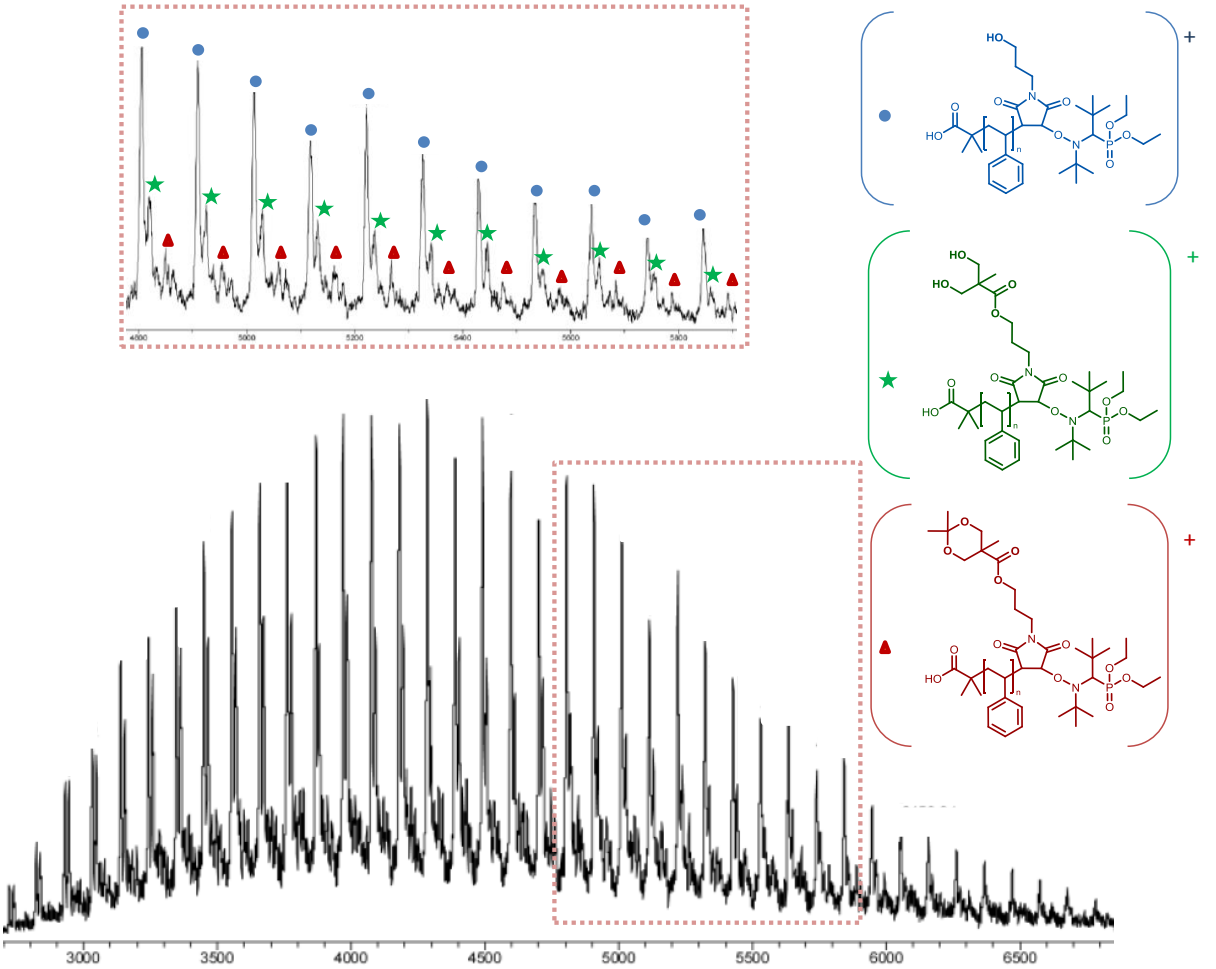


Figure 2.V.B.1. Spectre de masse MALDI-Tof du copolymère P(D1-*co*-Sty) enregistré dans le THF avec une matrice dithranol à température ambiante

Globalement, ces spectres sont clairs et simples et ne présentent que peu de types de chaînes polymères différentes. Les pics de plus importantes intensités, présents dans chacun des spectres, sont caractéristiques des polystyrènes où l'unité dendritique mono-insérée a été dégradé par l'analyse **(1)** et **(2)** (**Figure 2.V.B.2**). Dans le cas des chaînes de polystyrène avec les maléimides **D3**, **D5** et **D6**, les spectres ne présentent que les caractéristiques de ces espèces. Les autres spectres ont également montré quelques signaux caractéristiques supplémentaires. Par exemple, les spectres des chaînes constituées avec les maléimides **D2** et **D4** présentent des signaux très faibles de polystyrène de départ **(3)**, accompagné d'une molécule de dithranol (la matrice). Le spectre du polymère comprenant **D4** montrent également des pics caractéristiques de chaînes di-substituées **(4)**. Ces pics ne sont pas visibles ou trop faibles dans les autres spectres. La prudence dans l'interprétation des spectres reste de mise car les chaînes disubstituées pourraient ne pas être ionisées et donc observées. Cependant, dans toutes les études précédemment discutées, des chaînes portant jusqu'à 4 maléimides ont facilement été observées et il devrait en être de même ici. L'analyse de la chaîne avec le monomère **D1** est la seule à présenter des signaux de la chaîne comportant la structure complète du maleimide en jeu, mais ces signaux sont de faibles intensités. Dans tous les autres cas, les fonctions esters des groupements dendritiques ont été réduites en fonctions hydroxyles (chaîne **(1)**, **(2)** et **(4)**). Cette réduction est certainement due aux conditions acides (matrice utilisée) pour

l'analyse de spectrométrie de masse car les spectres RMN ^{1}H des différents polymères faits préalablement présentent bien les signaux caractéristiques de l'ensemble des branchages dendritiques. L'agent de contrôle terminal SG_1 est conservé sous ces conditions douces d'analyse.

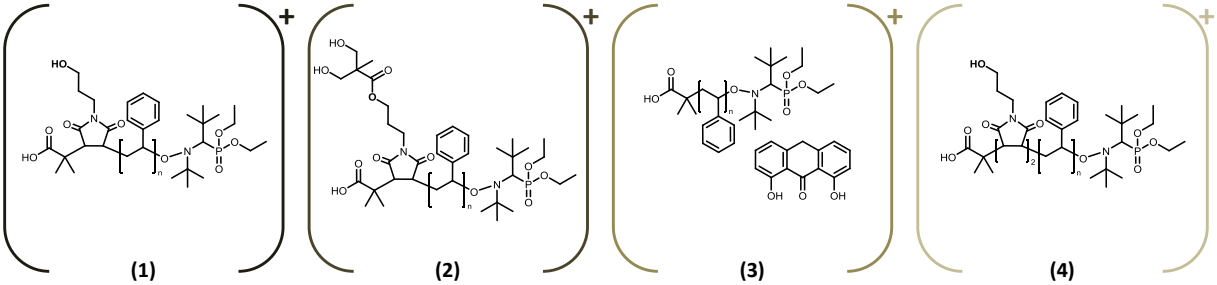


Figure 2.V.B.2. Espèces chimiques correspondant aux signaux observes dans les spectres de masse MALDI-TOF fait sur les polymères comportant les maléimides **D1** à **D6** en début de chaîne, synthétisés par NMP.

Même avec prudence, il est convenable de constater que la distribution des insertions de maléimides dans la chaîne de polystyrène est liée à l'encombrement de leur substituent porté par l'atome d'azote. En effet, les signaux caractéristiques des chaînes avec une di-insertion de maléimides dendritiques restent pratiquement indétectables (observés seulement dans l'un des spectres). Et en comparaison avec les spectres vu dans les travaux précédent, avec des maléimides de faibles masses moléculaires, les chaînes di-substitués semblent bien être très minoritaires voire absentes.

VI. Post-fonctionnalisation par chimie thiol-ène.

Les groupes fonctionnels périphériques du dendron inséré dans la chaîne polystyrène peuvent être modifiés afin de transformer les propriétés du polymère telles que son interaction avec le solvant. La mise en évidence de ce phénomène a été démontrée par Yudi et ses collaborateurs précédemment[47]. Dans notre cas, la modification des groupes fonctionnels périphériques du dendron localisés précisément sur la chaîne permet également d'apporter une information propre à une position distincte de la macromolécule. La plupart des dendrons utilisés dans ces copolymérisations possèdent en groupements terminaux des fonctions hydroxyles protégées de groupes acétaux **D1** à **D3**, ou des fonctions hydroxyles libres **D4** et **D5**. Pour transformation, les groupes acétaux doivent être déprotégés afin d'obtenir les fonctions alcools réactives. Par contre le dernier dendron **D6** inséré en milieu de chaîne est composé lui de doubles liaisons carbone-carbone en tant que groupes périphériques. Celles-ci peuvent être fonctionnalisées par un large choix de chimie d'additions électrophiles ou radicalaires. L'une d'entre elles est la réaction d'addition thiol-ène[98]. L'addition radicalaire d'un thiol alkylé sur une liaison insaturée carbone-carbone est un très bon outil de couplage moléculaire. Cette réaction présente en effet de très nombreux avantages tels que la tolérance à une pléiade de conditions, de solvants et de groupes fonctionnels, un rendement quantitatif (ou proche) de produit attendu ou encore une régiospecificité et stéréospécificité du couplage. Ces caractéristiques l'ont par ailleurs classée dans la famille des réactions dites « click »[99]. C'est pour cette raison que cette réaction chimique est employée pour modifier un grand nombre de

matériaux[100]. En chimie des polymères, cette technique de couplage est devenue incontournable à cause de son orthogonalité et de ses hauts rendements[101].

Dans ce travail, la réaction « click » thiol-ène a été réalisée par nos collaborateurs d'Istanbul. La fonctionnalisation a alors été faite dans le méthanol avec le thiol-glycérol commerciale pour preuve de concept. Cette réaction est photo-initiée par les rayons UV à 365 nm et nécessite donc la présence de 2,2-dimethoxy-2-phenylacetophenone en tant qu'amorceur (**Figure 2.VI.1**). La complète modification de ces groupements périphériques a été constatée par spectrométrie RMN ^{1}H (**Figure 2.VIII.D.7**). Les signaux caractéristiques de la double liaison insaturée à 5 et 5,75 ppm disparaissent complétement, et d'autres correspondant aux protons en α des fonctions hydroxyles du groupement glycérol ont émergé dans la zone comprise entre 3,4 et 3,8 ppm.

Cette modification simple des multiples groupes superficiels du corps dendritiques peut permettre l'apport de propriétés nouvelles à ces chaînes polystyrènes en fonctions de l'application en vue.

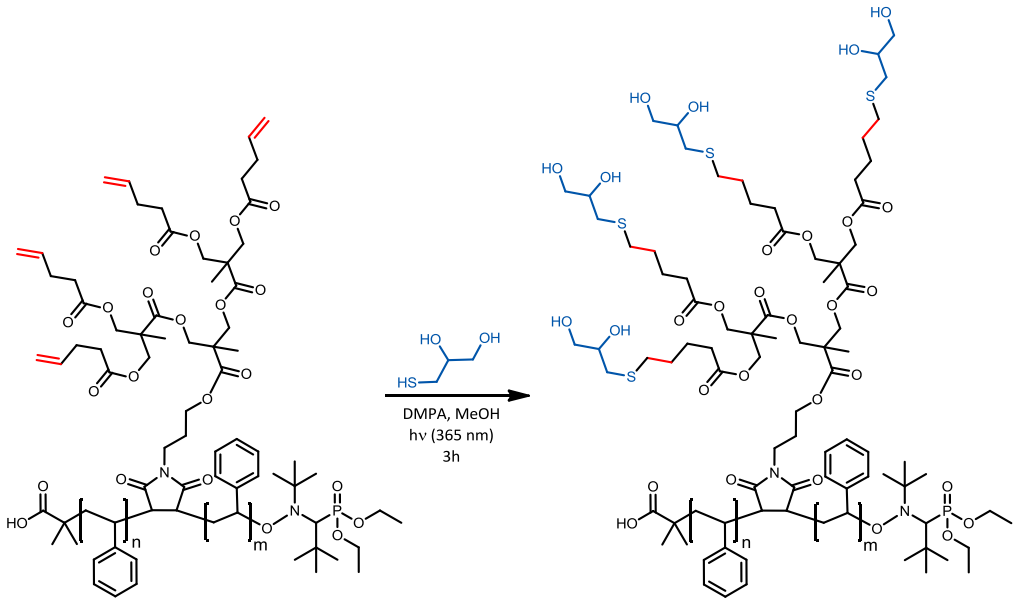


Figure 2.VI.1. Condition expérimentale de modification des groupements alcène terminaux par réaction « click » thiol-ène avec le thiol-glycérol.

VII. Conclusion et perspectives

Cette étude a démontré la viabilité d'une insertion localisée dans une chaîne polymère d'une unité encombrée multifonctionnelle tel qu'un maléimide dendritique selon l'approche développée par notre équipe ces dernières années. L'encombrement a alors été bénéfique dans le contrôle de la mono-insertion qui permet de garder la relative flexibilité du polystyrène tout en disposant des caractéristiques branchés et multifonctionalisés d'un dendron. Mais cet encombrement local lié aux multifonctionnalités de surface, dépendamment de son emplacement, semblerait permettre aussi de modifier le comportement en solution (repliement, solvatation…) des macromolécules au vue des analyses. Il serait intéressant de procéder à une comparaison de ces comportements en fonctions du nombre d'unités incorporées le long de la chaîne avec des fonctionnalités périphériques diverses. Ces

fonctionnalités peuvent d'ailleurs être post-modifiables, par des réactions de chimie « click » par exemple, faciles et rapides, comme il l'a été démontré. Ces transformations peuvent apporter des propriétés bien spécifiques à de tels polymères. L'incorporation de différents types d'unités dendritiques (nature et structure du corps dendritique, fonctionnalités périphériques…) à des localités appropriées pourrait mener à la création de chaînes complexes bien définies aux comportements spécifiques. Des chimies de post-modifications orthogonales viseraient à transformer à souhait leurs propriétés et ainsi leurs potentielles applications.

VIII. Procédures expérimentales

A. Produits chimiques.

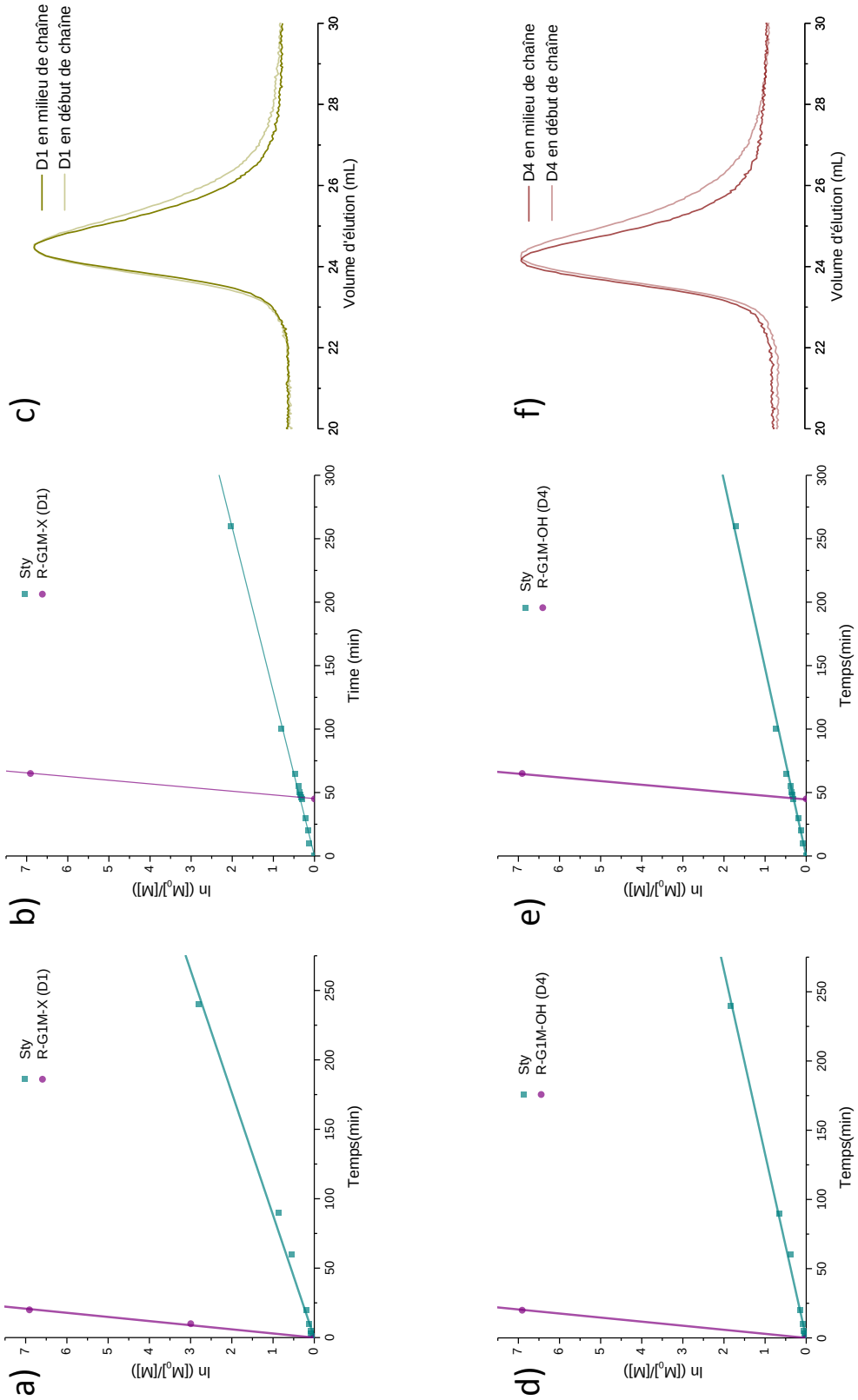
Les maléimides contenant les dendrons 3-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)propyl 2,2,5-trimethyl-1,3-dioxane-5-carboxylate (**D1** R-G1M-X), 2-((3-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)propoxy)carbonyl)-2-methylpropane-1,3-diyl-bis(2,2,5-trimethyl-1,3-dioxane-5-carboxylate) (**D2** R-G2M-X), et (((2-((3-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)propoxy)carbonyl)-2-methylpropane-1,3-diyl)bis(oxy))bis(carbonyl))bis(2-methylpropane-3,2,1-triyl)tetrakis(2,2,5-trimethyl-1,3-dioxane-5-carboxylate) (**D3** R-G3M-X) ont été synthétisés, par ozgul Gok selon les procédures qu'ils ont décrits précédemment dans la littérature[-2]. Alors que les maléimides dendritiques 3-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)propyl 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoate (**D4** R-G1M-OH), 2-((3-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)propoxy)carbonyl)-2-methylpropane-1,3-diyl-bis(3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoate) (**D5** R-G2M-OH), et 2-((3-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)propoxy)carbonyl)-2-methylpropane-1,3-diyl-bis(2-methyl-3-(pent-4-enoyloxy)-2-((pent-4-enoyloxy)methyl)propanonate) (**D6** R-G2M-alkene) ont été synthétisés également par Ozgul Gok selon la procédure publié dans le papier relatif à ce travail[102]. L'amorceur *N*-(2-methylpropyl)-*N*-(1-diethylphosphono-2,2-dimethylpropyl)-*O*-(2-carboxylprop-2-yl)-hydroxylamine (BlocBuilder®, Arkema, 99 %), l'anisole (Sigma Aldrich, 98%) ont été utilisés comme reçu sans purification. Le styrène (Sigma Aldrich, 99 %) a été distillé sur hydrure de calcium (CaH_2) et stocké sous argon à basse température avant utilisation.

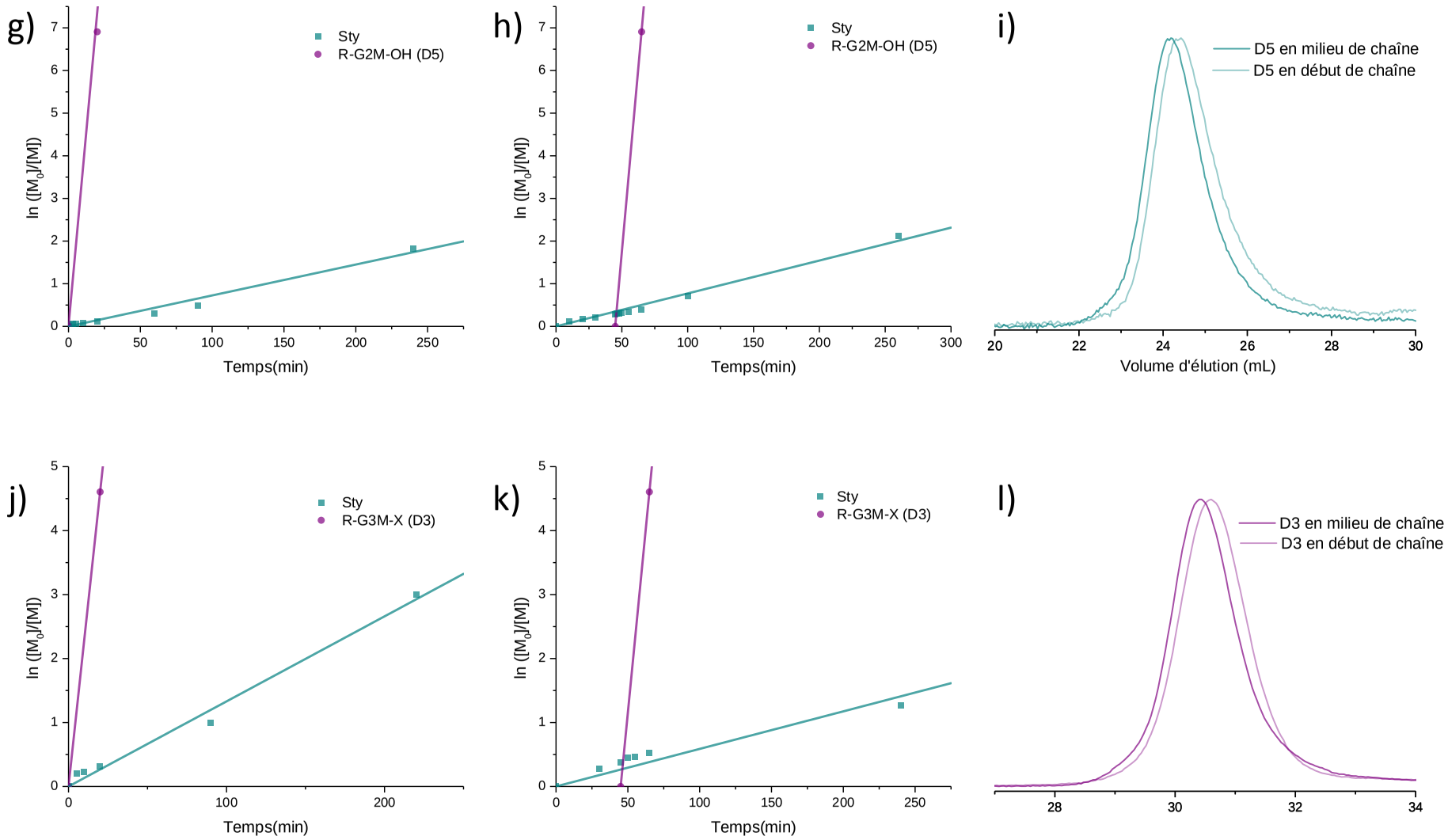
B. Synthèses

Procédure générale pour la copolymérisation par NMP du styrène avec les macromonomères D1-D5 incorporé en début de chaîne. Le BlocBuilder® (1 eq.) et le maléimide dendritique (1 eq.) ont été ajoutés dans un ballon qui a été scellé avec un septum et purgé sous atmosphère inerte pendant 30 minutes. Puis du styrène (50 eq.), dégazé sous atmosphère inerte, a été ajouté à l'aide d'une seringue dégazée. Le mélange a été immergé dans un bain d'huile préchauffé à 120 °C. Durant la polymérisation, des échantillons de brut de réaction ont été prélevés avec une seringue dégazée afin de suivre la cinétique d'insertion du maléimide dans la chaîne de styrène en croissance par spectroscopie RMN ^{1}H. Après approximativement 240 minutes de polymérisation, le mélange de réaction a été refroidi à température ambiante, avant d'être dissout dans un minimum de THF pour être précipité dans une large quantité de méthanol froid. Le polymère obtenu a été filtré puis séché avant analyses.

Procédure générale pour l'incorporation en milieu de chaîne des macromonomères D1-D6 durant la polymérisation du styrène par NMP. Le BlocBuilder® (1 eq.) a été ajouté dans un ballon qui a été scellé avec un septum et purgé sous atmosphère inerte pendant 30 minutes. Puis du styrène (50 eq.), dégazé sous atmosphère inerte, a été ajouté à l'aide d'une seringue dégazée. Le mélange a été immergé dans un bain d'huile préchauffé à 120 °C. Après 45 min (55 min pour le macromonomère **D6**) de polymérisation, une solution dégazée de maléimide dendritique (1 eq.) dans l'anisole (0,2 mL) a été ajoutée à la solution avec une seringue dégazée. Durant la polymérisation, des échantillons de brut de réaction ont été prélevés avec une seringue dégazée afin de suivre la cinétique d'insertion du maléimide dans la chaîne de styrène en croissance par spectroscopie RMN ^{1}H. Après approximativement 240 minutes de polymérisation, le mélange de réaction a été refroidi à température ambiante, avant d'être dissout dans un minimum de THF pour être précipité dans une large quantité de méthanol froid. Le polymère obtenu a été filtré puis séché avant analyses.

C. *Données et figures relatives aux copolymérisations*




g)
Sty
R-G2M-OH (D5)
ln ([M0]/[M])
Temps(min)
h)
Sty
R-G2M-OH (D5)
ln ([M0]/[M])
Temps(min)
i)
D5 en milieu de chaîne
D5 en début de chaîne
Volume d'élution (mL)
j)
Sty
R-G3M-X (D3)
ln ([M0]/[M])
Temps(min)
k)
Sty
R-G3M-X (D3)
ln ([M0]/[M])
Temps(min)
l)
D3 en milieu de chaîne
D3 en début de chaîne

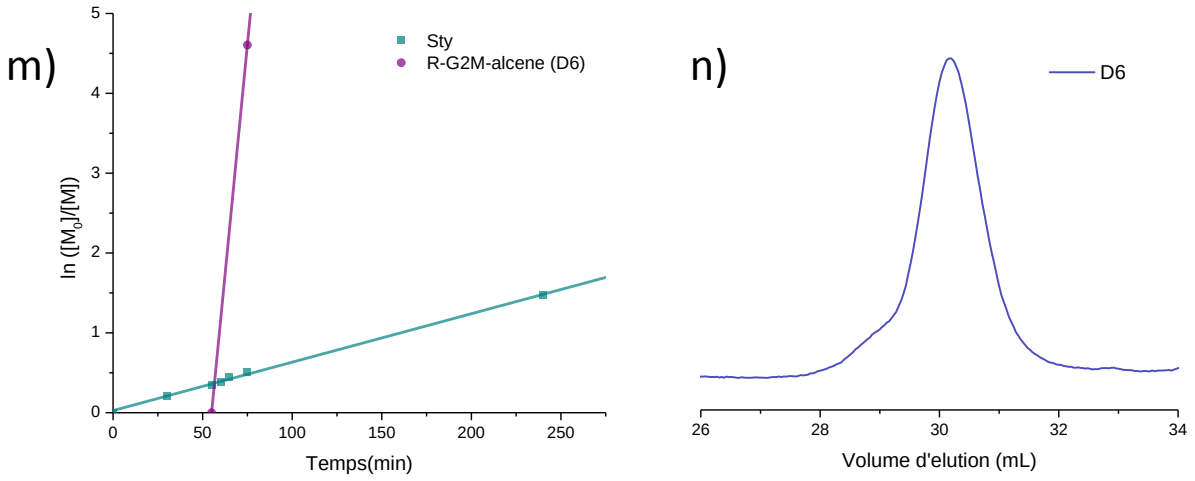


Figure 2.VIII.C.1. Courbes semi-logarithmique de la conversion des monomères en fonction du temps pour la copolymérisation par NMP du styrène (Sty, 50 equiv.) (vert) avec le maléimide dendritique (R-GnM-X ou R-GnM-OH, 1 equiv.) (violet) ajoutée: (a),(d), (g) et (j) au début ou (b),(e), (h), (k) et (m) à un temps t donné (45 ou 55 minutes). Conditions expérimentales : Sty/MI/BB=50/1/1, en masse, à 120°C. (c),(f), (i), (l) et (n) sont les chromatogrammes SEC des polymères purifiés, enregistrés dans le THF.

D. *Spectres RMN ^{1}H des copolymères purifiés.*

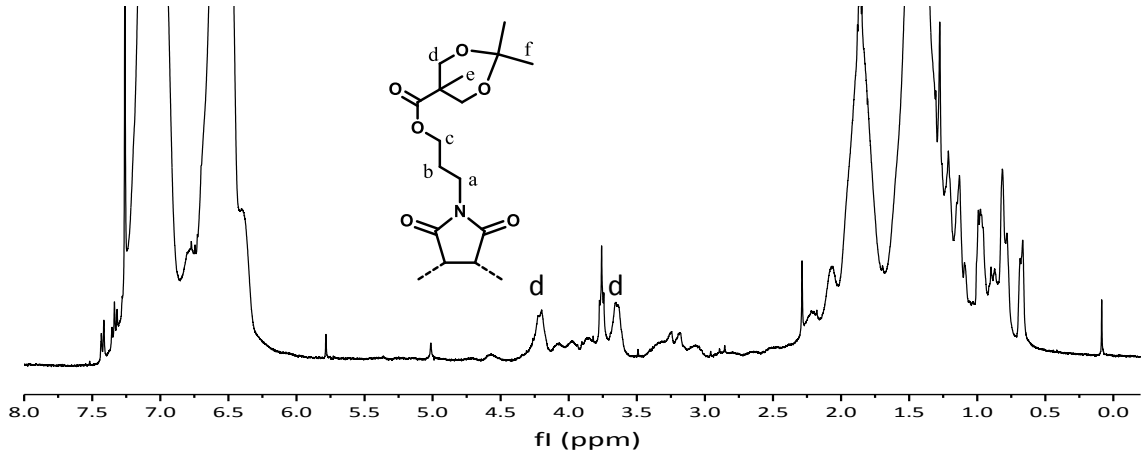


Figure 2.VIII.D.1. Spectre RMN ^{1}H du copolymère P(Sty-*co*-D1) enregistré à température ambiante dans $CDCl_3$**.**

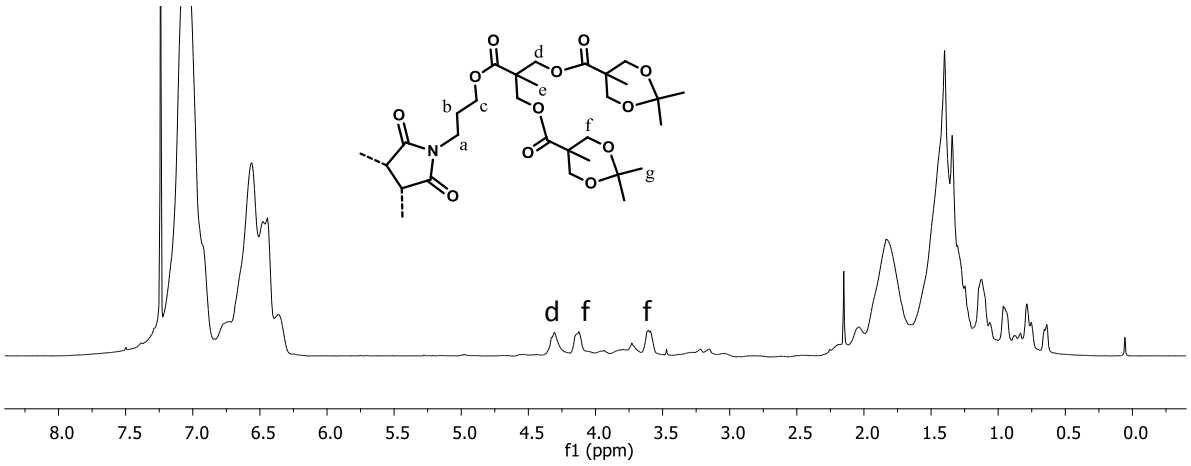


Figure 2.VIII.D.2. Spectre RMN ^{1}H du copolymère P(Sty-*co*-D2) enregistré à température ambiante dans $CDCl_3$.

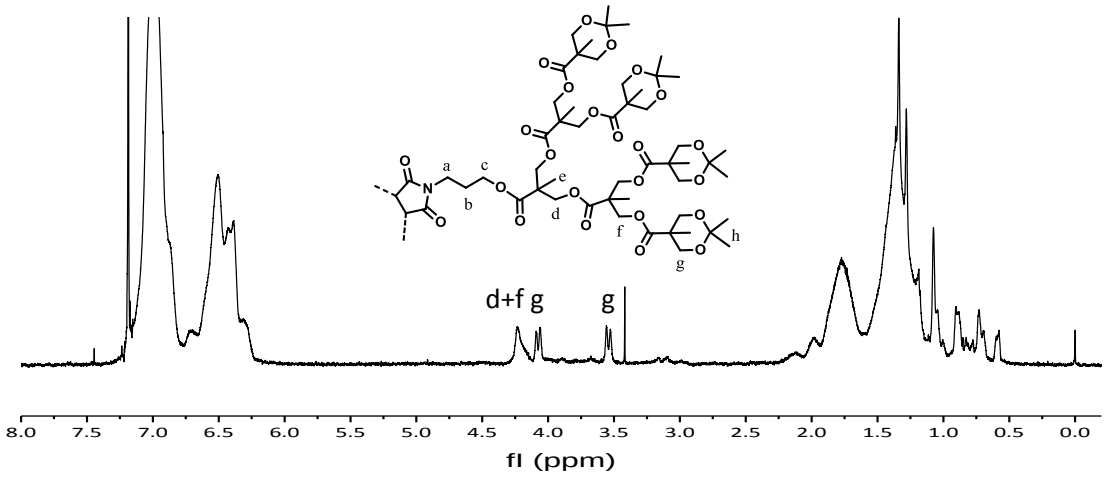


Figure 2.VIII.D.3. Spectre RMN ^{1}H du copolymère P(Sty-*co*-D3) enregistré à température ambiante dans $CDCl_3$.

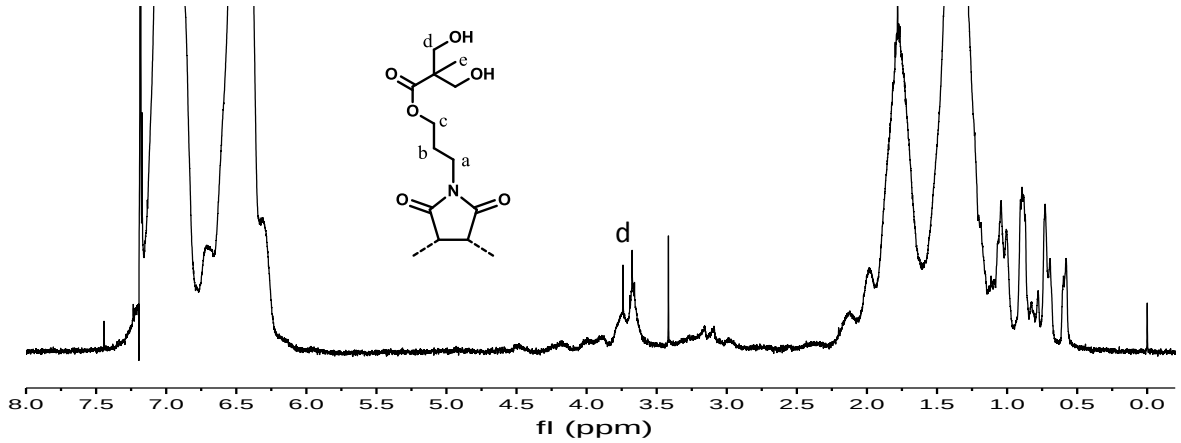


Figure 2.VIII.D.4. Spectre RMN ^{1}H du copolymère P(Sty-*co*-D4) enregistré à température ambiante dans $CDCl_3$.

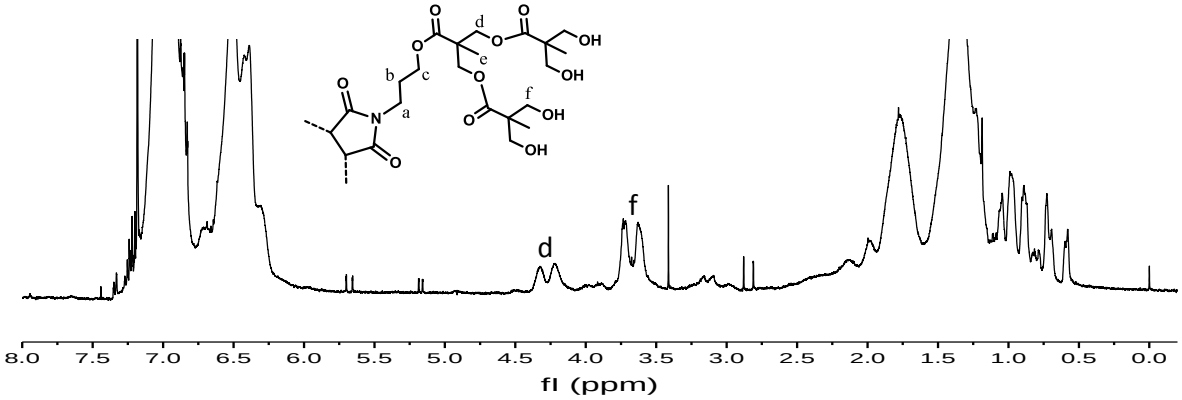


Figure 2.VIII.D.5. Spectre RMN ^{1}H du copolymère P(Sty-*co*-D5) enregistré à température ambiante dans $CDCl_3$.

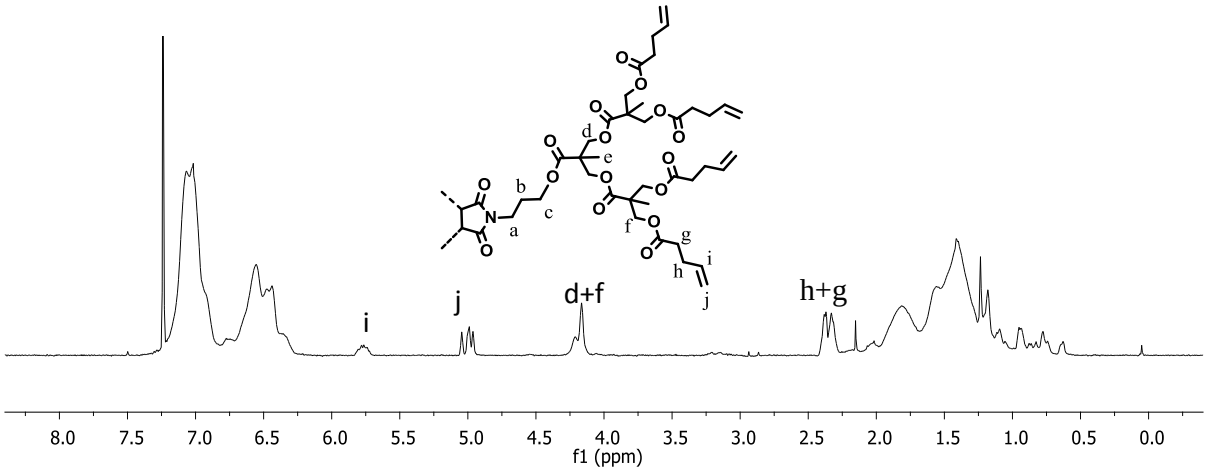


Figure 2.VIII.D.6. Spectre RMN ^{1}H du copolymère P(Sty-*co*-D6) enregistré à température ambiante dans $CDCl_3$.

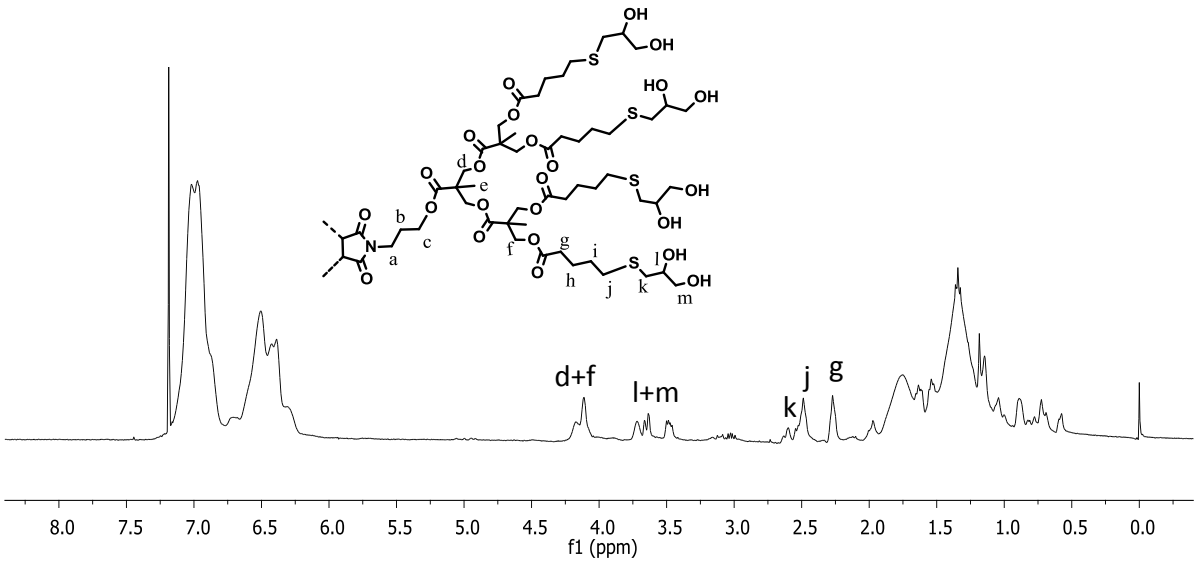


Figure 2.VIII.D.7. Spectre RMN ^{1}H du copolymère P(Sty-*co*-D6') enregistré à température ambiante dans $CDCl_3$.

E. *Spectres de masse MALDI-Tof*

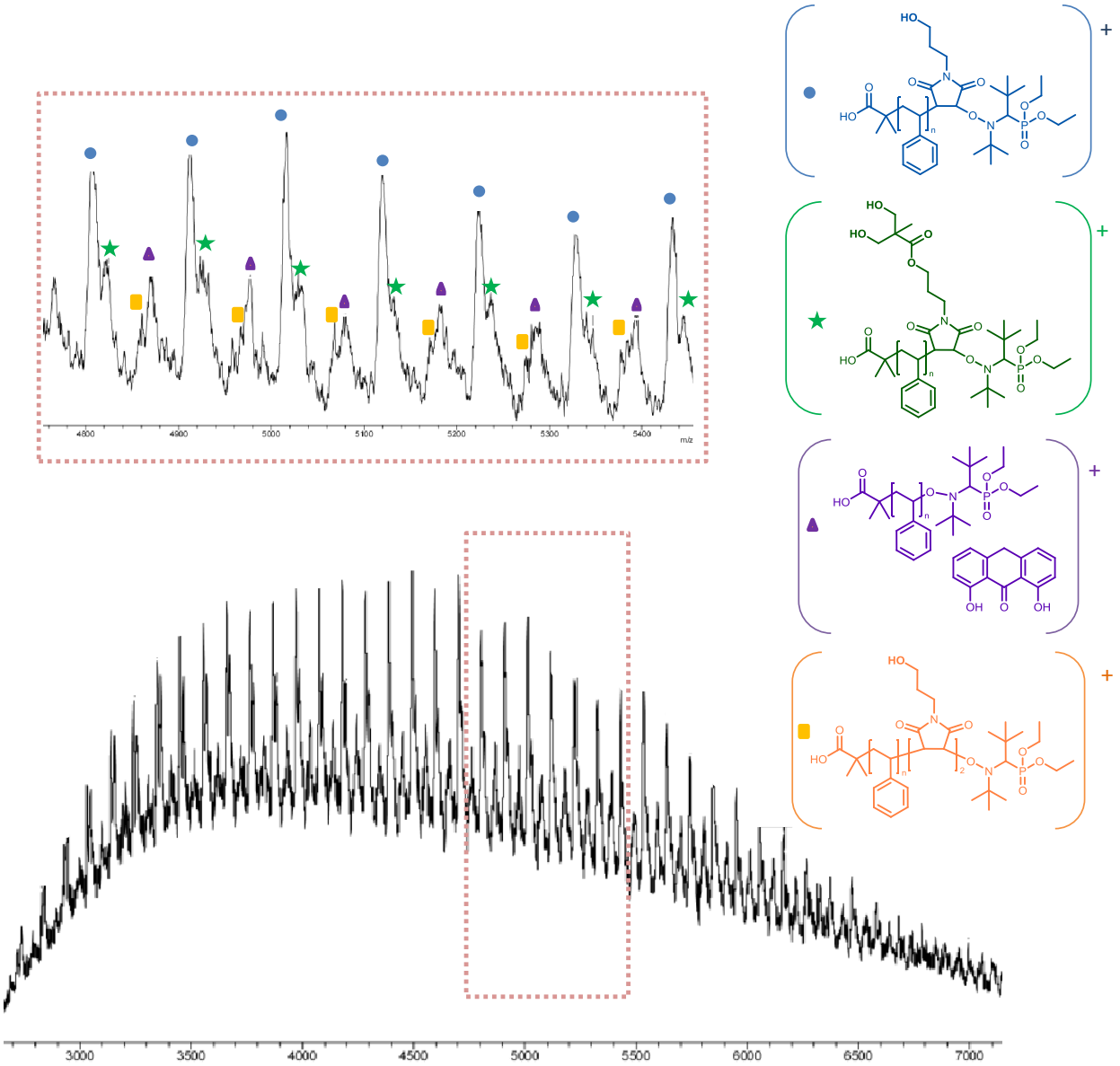


Figure 2.VIII.E.1. Spectre de masse MALDI-Tof du copolymère P(D4-*co*-Sty) enregistré dans le THF avec une matrice dithranol à température ambiante.

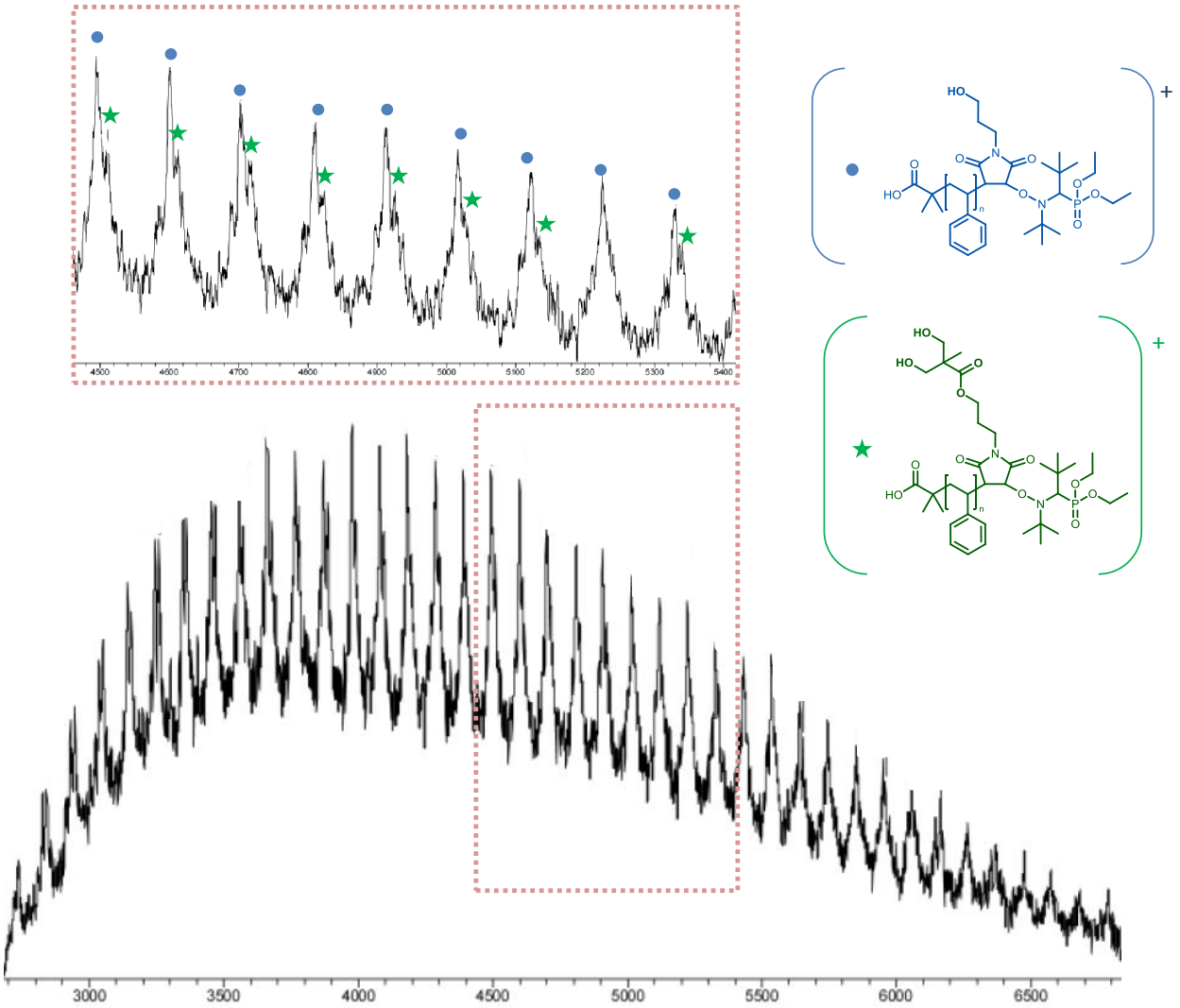


Figure 2.VIII.E.2. Spectre de masse MALDI-Tof du copolymère P(D3-*co*-Sty) enregistré dans le THF avec une matrice dithranol à température ambiante.

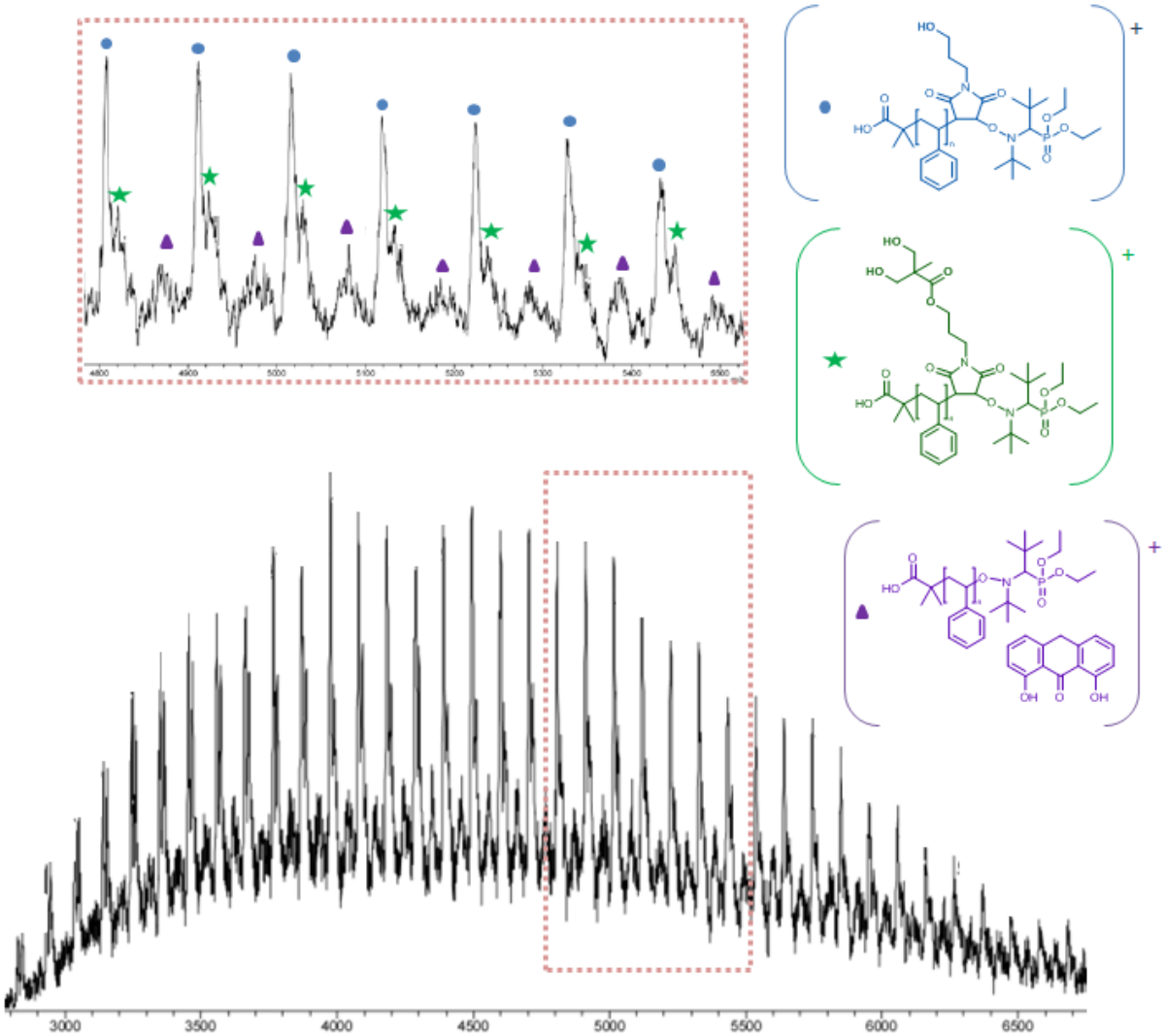


Figure 2.VIII.E.3. Spectre de masse MALDI-Tof du copolymère P(D2-*co*-Sty) enregistré dans le THF avec une matrice dithranol à température ambiante.

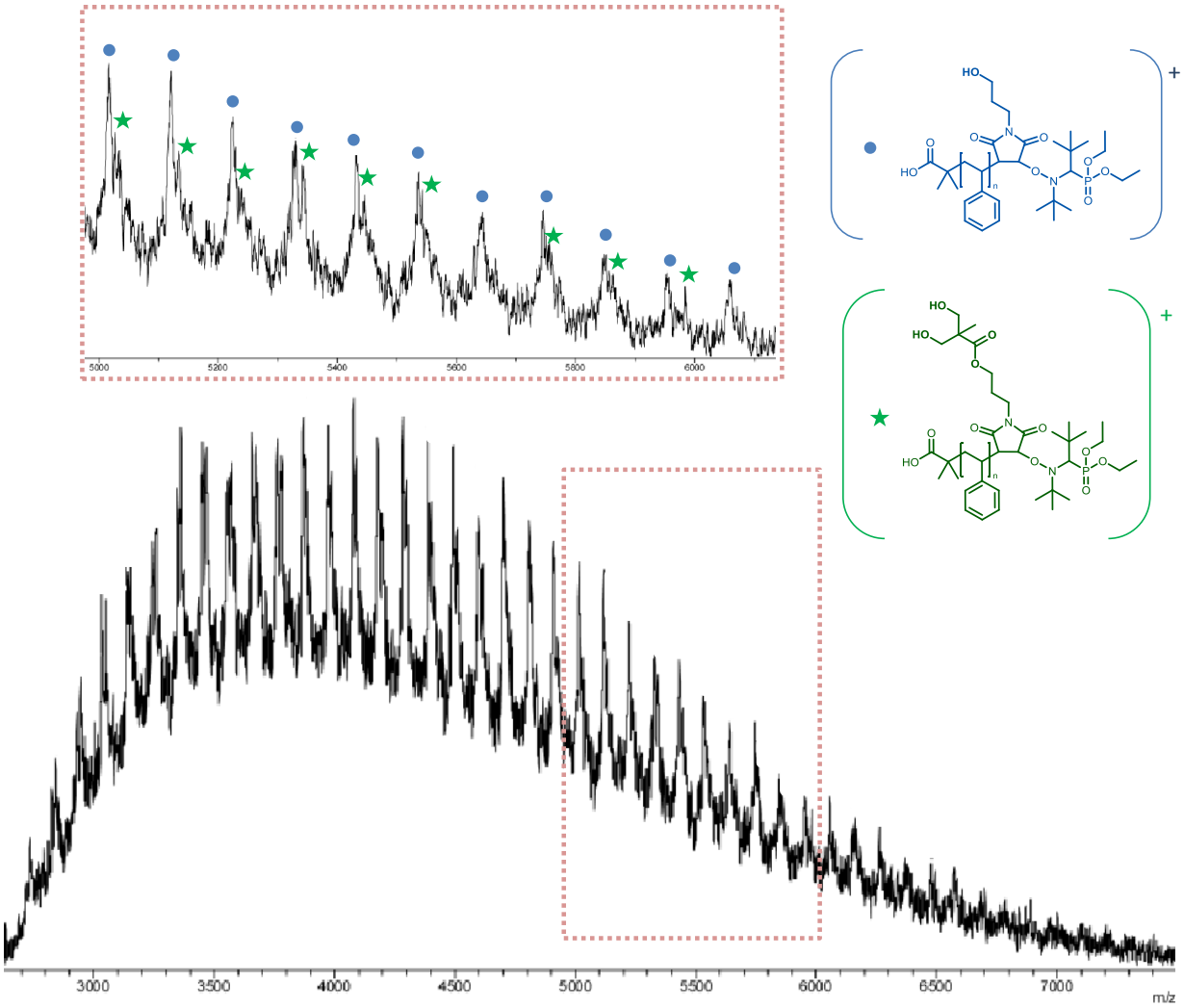


Figure 2.VIII.E.4. Spectre de masse MALDI-Tof du copolymère P(D5-*co*-Sty) enregistré dans le THF avec une matrice dithranol à température ambiante.

IX. Références

(1) Odian, G. *Principles of Polymerization*; 4th ed.; John Wiley & sons: Hoboken, 2004.

(2) Badi, N.; Lutz, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3383.

(3) Lutz, J.-F. *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 55.

(4) McKee, M. L.; Milnes, P. J.; Bath, J.; Stulz, E.; Turberfield, A. J.; O'Reilly, R. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 7948.

(5) Satoh, K.; Ozawa, S.; Mizutani, M.; Nagai, K.; Kamigaito, M. *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 6.

(6) Tong, X.; Guo, B. H.; Huang, Y. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1455.

(7) Hibi, Y.; Ouchi, M.; Sawamoto, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 7434.

(8) Lutz, J. F.; Schmidt, B. V.; Pfeifer, S. *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32*, 127.

(9) Pfeifer, S.; Lutz, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9542.

(10) Pfeifer, S.; Lutz, J. F. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10949.

(11) Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *Polymer* **1992**, *33*, 1507.

(12) Percec, V.; Heck, J. *J. Polym. Sci, Part A: Polym. Chem.* **1991**, *29*, 591.

(13) Freudenberger, R.; Claussen, W.; Schlüter, A.-D. *Polymer* **1994**, *35*, 4496.

(14) Frauenrath, H. *Progr. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 325.

(15) Schlüter, A. D. *Topics Curr. Chem.* **1998**, *197*, 165.

(16) Gauthier, M.; Möller, M. *Macromolecules* **1991**, *24*, 4548.

(17) Tomalia, D. A.; Kirchhoff, P. M.; The Dow Chemical Company: Midland, MI, USA, 1987.

(18) Kaneko, T.; Horie, T.; Asano, M.; Aoki, T.; Oikawa, E. *Macromolecules* **1997**, *30*, 3118.

(19) Neubert, I.; Schlüter, A. D. *Macromolecules* **1998**, *31*, 9372.

(20) Neubert, I.; Klopsch, R.; Claussen, N.; Schlüter, A.-D. *Acta Polym.* **1996**, *47*, 455.

(21) Bo, Z.; Schlüter, A. D. *Macromol. Rapid Commun.* **1999**, *20*, 21.

(22) Bo, Z.; Schlüter, A. D. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3235.

(23) Zhuravel, M. A.; Davis, N. E.; Nguyen, S. T.; Koltover, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9882.

(24) Mynar, J. L.; Choi, T.-L.; Yoshida, M.; Kim, V.; Hawker, C. J.; Fre, J. M. J. *Chem. Commun.* **2005**, 5169.

(25) Yu, H.; Schlüter, A. D.; Zhang, B. *Macromolecules* **2012**, *45*, 8555.

(26) Zhang, B.; Wepf, R.; Fischer, K.; Schmidt, M.; Besse, S.; Lindner, P.; King, B. T.; Sigel, R.; Schurtenberger, P.; Talmon, Y.; Ding, Y.; Kröger, M.; Halperin, A.; Schlüter, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 737.

(27) Shu, L.; Göossl, I.; Rabe, J. P.; Schlüter, A. D. *Macromol. Chem. Phys.* **2002**, *203*, 2540.

(28) Al-Hellani, R.; Schlüter, A. D. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 2745.

(29) Schlüter, A. D.; Rabe, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 864.

(30) Fréchet, J. M. J. *PNAS* **2002**, *99*, 4782.

(31) Kurzbach, D.; Kattnig, D. R.; Zhang, B.; Schlüter, A. D.; Hinderberger, D. *J. Phys. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 1583.

(32) Zhang, A.; Shu, L.; Bo, Z.; Schlüter, A. D. *Macromol. Chem. Phys.* **2003**, *204*, 328.

(33) Das, J.; Yoshida, M.; Fresco, Z. M.; Choi, T.-L.; Fréchet, J. M. J.; Chakraborty, A. K. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 6535.

(34) Hudson, S. D.; Jung, H.-T.; Percec, V.; Cho, W.-D.; Johansson, G.; Ungar, G.; Balagurusamy, V. S. K. *Science* **1997**, *278*, 449.
(35) Barner, J.; Mallwitz, F.; Shu, L.; Schlüter, A. D.; Rabe, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1932.
(36) Prokhorova, S. A.; Sheiko, S. S.; Möller, M.; Ahn, C.-H.; Percec, V. *Macromol. Rapid Commun.* **1998**, *19*, 359.
(37) Percec, V.; Ahn, C.-H.; Barboiu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12978.
(38) Balagurusamy, V. S. K.; Ungar, G.; Percec, V.; Johansson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1539.
(39) Percec, V.; Ahn, C.-H.; Ungar, G.; Yeardley, D. J. P.; Möller, M.; Sheiko, S. S. *Nature* **1998**, *391*, 161.
(40) Shu, L.; Schlüter, A. D.; Ecker, C.; Severin, N.; Rabe, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4666.
(41) Ecker, C.; Severin, N.; Shu, L.; Schlüter, A. D.; Rabe, J. P. *Macromolecules* **2004**, *37*, 2484.
(42) Percec, V.; Holerca, M. N.; Magonov, S. N.; Yeardley, D. J. P.; G. Ungar, H. D.; Hudson, S. D. *Biomacromolecules* **2001**, *2*.
(43) Percec, V.; Holerca, M. N.; Uchida, S.; Yeardley, D. J. P.; Ungar, G. *Biomacromolecules* **2001**, *2*, 729.
(44) Chow, H.-F.; Leung, C.-F.; Wang, G.-X.; Yang, Y.-Y. *C. R. Chim.* **2003**, *6*, 735.
(45) Peleshanko, S.; Tsukruk, V. V. *Prog. Polym. Sci.* **2008**, *33*, 523.
(46) Zaichenko, A.; Mitina, N.; Shevchuk, O.; Hevus, O.; Kurysko, T.; Bukartyk, N.; Voronov, S. *Macromol. Symp.* **2001**, *164*, 25.
(47) Calderon, M.; Monzón, L. M. A.; Martinelli, M.; Juarez, A. V.; Strumia, M. C.; Yudi, L. M. *Langmuir* **2008**, *24*, 6343.
(48) Roeser, J.; Moingeon, F.; Heinrich, B.; Masson, P.; Arnaud-Neu, F.; Rawiso, M.; Méry, S. *Macromolecules* **2011**, *44*, 8925.
(49) Junk, M. J. N.; Li, W.; Schlüter, A. D.; Wegner, G.; Spiess, H. W.; Zhang, A.; Hinderberger, D. *Macromol. Chem. Phys.* **2011**, *212*, 1229.
(50) Kraft, A.; Grimsdale, A. C.; Holmes, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 403.
(51) Grell, M.; Bradley, D. D. C. *Adv. Mater.* **1999**, *11*, 895.
(52) Jiang, J.; Liu, H.; Zhao, Y.; Chen, C.; Xi, F. *Synth. Met.* **2002**, *132*, 1.
(53) Marsitzky, D.; Vestberg, R.; Blainey, P.; Tang, B. T.; Hawker, C. J.; Carter, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6965.
(54) Chou, C.-H.; Shu, C.-F. *Macromolecules* **2002**, *35*, 9673.
(55) Pogantsch, A.; Wenzl, F. P.; List, E. J. W.; Leising, G.; Grimsdale, A. C.; Müllen, K. *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 1061.
(56) Pogantsch, A.; Gadermaier, C.; Cerullo, G.; Lanzani, G.; Scherf, U.; Grimsdale, A. C.; Müllen, K.; List, E. J. W. *Synth. Met.* **2003**, *139*, 847.
(57) Lupton, J. M.; Schouwink, P.; Keivanidis, P. E.; Grimsdale, A. C.; Müllen, K. *Adv. Funct. Mater.* **2003**, *13*, 154.
(58) Krishnamoorthy, K.; Ambade, A. V.; Mishra, S. P.; Kanungo, M.; Contractor, A. Q.; Kumar, A. *Polymer* **2002**, *43*, 6465.
(59) Zhu, B.; Han, Y.; Sun, M.; Bo, Z. *Macromolecules* **2007**, *40*, 4494.
(60) Masuo, S.; Yoshikawa, H.; Asahi, T.; Masuhara, H. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 2471.

(61) Masuo, S.; Yoshikawa, H.; Asahi, T.; Masuhara, H. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 2885.
(62) Li, W.-S.; Jiang, D.-L.; Aida, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2943.
(63) Laurino, P.; Kikkeri, R.; Azzouz, N.; Seeberger, P. H. *Nano. Lett.* **2011**, *11*, 73.
(64) Gössl, I.; Shu, L.; Schlüter, A. D.; Rabe, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6860.
(65) Liang, C. O.; Helms, B.; Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *Chem. Commun.* **2003**, 2524.
(66) Kawaguchi, T.; Walker, K. L.; Wilkins, C. L.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2159.
(67) Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. *Polym. J.* **1985**, *17*, 117.
(68) Newkome, G. R.; Yao, Z.; Baker, G. R.; Gupta, V. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2003.
(69) Newkome, G. R.; Lin, X. *Macromolecules* **1991**, *24*, 1443.
(70) Hawker, C. J.; Frechet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638.
(71) Percec, V.; Heck, J. *Polym. Prepr.* **1989**, *30*, 450.
(72) Setayesh, S.; Grimsdale, A. C.; Weil, T.; Enkelmann, V.; Müllen, K.; Meghdadi, F.; List, E. J. W.; Leising, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 946.
(73) Ihre, H.; Hult, A.; Söderlind, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6388.
(74) Yan, H.; Wong, C.; Chianese, A. R.; Luo, J.; Wang, L.; Yin, J.; Zhong, C.-J. *Chem. Mater.* **2010**, *22*, 5918.
(75) Yam, C. M.; Mayeux, A.; Milenkovic, A.; Cai, C. *Langmuir* **2002**, *18*, 10274.
(76) Buhleier, E.; Wehner, W.; Vögtle, F. *Synthesis* **1978**, *2*, 155.
(77) Frécher, J. M. J.; Jiang, Y.; Hawker, C. J.; Philippides, A. E. *Proc. IUPAC Int. Symp. Macromol. (Séoul)* **1989**, 19.
(78) Ihre, H.; Hult, A. *Macromolecules* **1998**, *31*, 4061.
(79) Malkoch, M.; Malmström, E.; Hult, A. *Macromolecules* **2002**, *35*, 8307.
(80) Goh, S. L.; Francis, M. B.; Fréchet, J. M. J. *Chem. Commun.* **2002**, 2954.
(81) Kose, M. M.; Yesilbag, G.; Sanyal, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2353.
(82) Kose, M. M.; Onbulak, S.; Yilmaz, I. I.; Sanyal, A. *Macromolecules* **2011**, *44*, 2707.
(83) Cowie, J. M. G. *Alternating Copolymers*; Plenum Press: New York, 1985.
(84) Braun, D.; Hu, F. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 239.
(85) Hisano, M.; Takeda, K.; Takashima, T.; Jin, Z.; Shiibashi, A.; Matsumoto, A. *Macromolecules* **2013**, *46*, 7733.
(86) Benoit, D.; Hawker, C. J.; Huang, E. E.; Lin, Z.; Russell, T. P. *Macromolecules* **2000** *33*, 1505.
(87) Chan-Seng, D.; Zamfir, M.; Lutz, J.-F. *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12420.
(88) Chan-Seng, D.; Zamfir, M.; Lutz, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 12254.
(89) Srichan, S.; Chan-Seng, D.; Lutz, J.-F. *ACS Macro Letters* **2012**, *1*, 589.
(90) Zamfir, M.; Lutz, J.-F. *Nat. Commun.* **2012**, *3*, 1138.
(91) Otsu, T.; Matsumoto, A.; Kubota, T.; Mori, S. *Polym. Bull.* **1990**, *23*, 43.
(92) Mueller, A.; Kowalewski, T.; Wooley, K. L. *Macromolecules* **1998**, *31*, 776.
(93) Helms, B.; Mynar, J. L.; Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15020.
(94) Yalcin, T.; Schriemer, D. C.; Liang, L. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1997**, *8*, 1220.
(95) Gruendling, T.; Weidner, S.; Falkenhagen, J.; Barner-Kowollik, C. *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 599.

(96) Deery, M. J.; Jennings, K. R.; Jasieczek, C. B.; Haddleton, D. M.; Jackson, A. T.; Yates, H. T.; Scrivens, J. H. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1997**, *11*, 57.
(97) Schmidt, B. V. K. J.; Fechler, N.; Falkenhagen, J.; Lutz, J.-F. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 234.
(98) Hoyle, C. E.; Bowman, C. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1540.
(99) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
(100) Kade, M. J.; Burke, D. J.; Hawker, C. J. *J. Polym. Sci, Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48*, 743.
(101) Lowe, A. B. *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 17.
(102) Baradel, N.; Gok, O.; Zamfir, M.; Sanyal, A.; Lutz, J.-F. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7280.

Chapitre 3

Synthèse d'un polymère multi-fonctionnalisable par insertion contrôlée séquentielle: l'exemple d'un glycopolymère.

I. Introduction

La multi-fonctionnalisation d'une chaîne polymère linéaire est aujourd'hui un enjeu capital en chimie des polymères pour créer des objets moléculaires fonctionnels synthétiques. Les interactions inter- ou intramoléculaires de ces chaînes macromoléculaires peuvent alors montrer des propriétés micro- et macroscopiques. En science des polymères, deux stratégies peuvent être appliquées afin de positionner des éléments fonctionnels le long d'une chaîne linéaire. Le groupe fonctionnel peut être directement attaché par copolymérisation de l'unité monomère le portant ou alors greffé par post modification de sites de la chaîne (**Figure 3.I.1**). Souvent la première stratégie est employée pour deux ou plus de groupes fonctionnels formant ainsi des chaînes à séquences statistiques ou à blocs.

Figure 3.I.1.Illustration schématique d'une stratégie de fonctionnalisation par post-modification d'un polymère.

Le travail sur support solide, a permis la création de chaînes synthétiques monodisperses contenant des unités fonctionnelles à des endroits précis. Par exemple, les récents travaux de Laura Hartmann et de ses collaborateurs[1] (**Figure 3.I.2.a**) décrivent la synthèse de macromolécules aux séquences de monomères contrôlées sur phase solide. Trois structures de polymère, différant sur le nombre de fonctions alcynes pendantes et sur l'espacement entre celles-ci, ont été conçues. Ces triples liaisons ont par la suite été modifiées par cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (CuAAc) pour constituer des oligomères mono-, di- ou tri-glycosylés. Chacun des groupements alcynes étant équivalent le long de la chaîne, la modification ne peut pas se faire sélectivement. C'est pourquoi tous les sites sont fonctionnalisés dépendamment les uns des autres par du mannose. Ces bio-oligomères

parfaitement monodisperses ont pu facilement être reconnus par les protéines spécifiques aux carbohydrates mannoses. Néanmoins les travaux, réalisés sur phase solide, ne peuvent aboutir le plus souvent qu'à des oligomères, l'encombrement à la surface du support solide devenant un problème pour l'élaboration de macromolécules de hautes masses moléculaires. C'est la raison pour laquelle, d'autres approches ont vu le jour en polymérisation radicalaire contrôlée. Cependant, dans chacune d'entre elles, les zones pré- ou post-fonctionnalisables ne sont pas complétement contrôlées. Les structures présentées sont des copolymères à blocs. Dans un grand nombre de cas, ces polymères sont formés à partir de monomères vinyliques pré-transformés ; de nombreux exemples d'unités styréniques ou méthacrylates ont été décrits[2]. Par exemple, K. Wooley, C. Hawker et leurs collaborateurs[3] ont obtenu par polymérisation radicalaire contrôlée (NMP et RAFT) des polymères complexes tri ou tétrablocs hydrophobes pouvant se replier sous forme de micelles dont le diamètre dépend de la longueur des blocs hydrophobes. L'un des segments, composé de fonctions alcynes pendantes, peut être post-modifié pour accrocher des entités fluorophores permettant après irradiation leurs détections dans une cellule vivante. Plus récemment, une stratégie décrivant l'insertion contrôlée d'unités fonctionnalisées a été présentée par le groupe du professeur D. Haddleton[4] (**Figure 3.I.2.b**). Dans cette étude publiée après nos travaux, un court polymère multi-blocs a été synthétisé à partir de différents monomères propylacrylates glycosylés par polymérisation SET-LRP. Dans cet exemple, les blocs sont composés en moyenne de deux unités fonctionnalisées. L'expérience a été poussée jusqu'à 6 blocs alternant les additions séquentielles de glycomonomères mannose et de glycomonomères glucose. Afin de maîtriser le nombre d'unité insérée, l'addition des monomères se fait en milieu « affamé ». Ces conditions extrêmes permettent en effet un contrôle sur le nombre d'insertion mais est aussi la source de sous-réactions indésirables. Cela se traduit par une augmentation de la polymolécularité. Le polymère hexablocs (de 12 unités) présente un indice de polymolécularité de l'ordre de 1,2. Cette valeur traduit les difficultés à contrôler l'addition de monomère à de très hautes conversions. Le nombre de chaîne irrémédiablement terminées provoque aussi une consommation incomplète des monomères lors des deux dernières étapes.

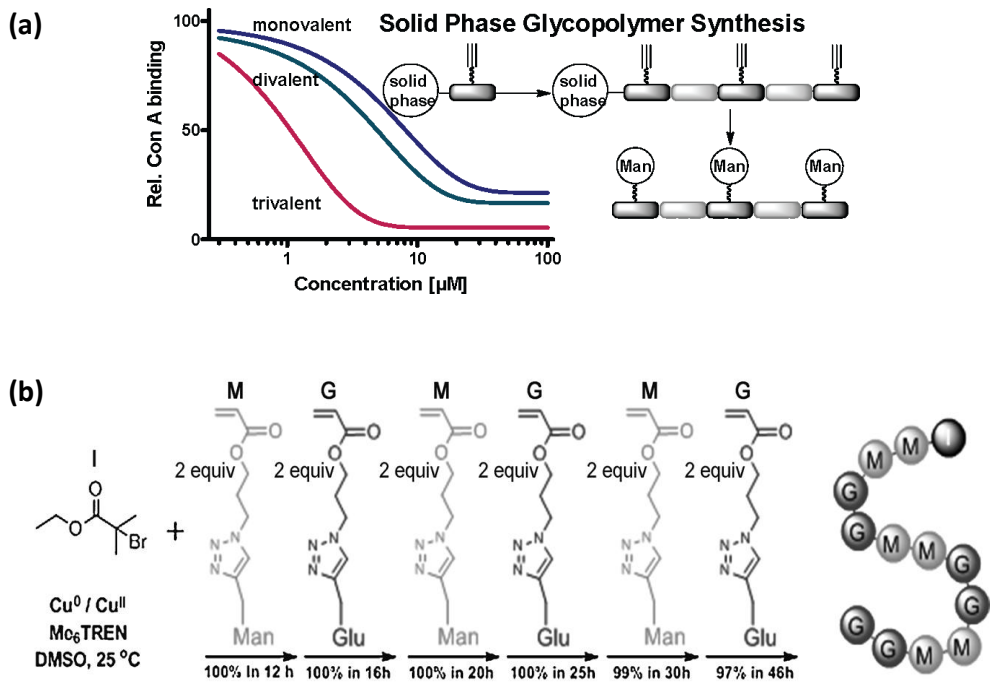


Figure 3.I.2. Synthèse d'oligomères à séquence-contrôlée très bien définies, (a) sur support solide avec post-modifications de sites localisés[1] et, (b) polymérisation SET-LRP à très haute conversion de mini-blocs d'unités pré-fonctionnalisées[4]. Reproduites avec l'autorisation de l'American Chemical Society. Copyright 2010 et l'autorisation de Clearance Center, Inc. Copyright © 2013 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved.

De très nombreux travaux de synthèses de polymères de précision combinent, à des techniques de polymérisation contrôlée/'vivante', des chimies de type « click » (cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (CuAAc), thiol-ène, thiol-yne, etc.)[5]. Ces réactions de couplage simples, rapides, tolérantes à de très nombreuses fonctions et quantitatives sont idéales pour la fonctionnalisation de chaînes polymères. Une réaction thiol-ène a, par exemple, été utilisée pour modifier les groupements de surface d'un dendron localisé sur une chaîne de polystyrène (*cf.* chapitre précédent). Une approche comparable a été étudiée dans ce nouveau chapitre pour concevoir un polymère possédant des sites fonctionnels spécifiquement positionnés le long de la chaîne macromoléculaire et modifiables sélectivement par chimie « click ». Les sites sont tous basés sur la même fonction et ont été protégés sélectivement. La première étape pour la création de tels objets est nécessairement la maîtrise du positionnement de l'élément fonctionnel le long de la chaîne. Notre méthode d'addition contrôlée de maléimides dans une chaîne polystyrène, (utilisée dans le **chapitre 2**), a également été employée dans ce chapitre pour contrôler la formation des sites fonctionnels. N'importe quelle fonction latérale peut être introduite dans la chaîne de polystyrène par l'intermédiaire de cette technique. Mais dans ce travail, il a été choisi d'utiliser trois N-propargyl-maléimides dont les triples liaisons ont été préalablement protégées par des groupements silylés à la labilité variable (Figure 3.I.3). Chacun d'eux a été inséré dans une région bien distincte : un en début de la chaîne, le suivant au milieu et le dernier à la fin. Puis, par un jeu de déprotection sélective, en suivant l'ordre de labilité des groupes protecteurs, chaque zone peut devenir réactive et subir une transformation par le biais d'une chimie simple. La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire a été jugée la plus adaptée pour réaliser ces travaux. En effet son efficacité permet d'atteindre

un haut rendement de fonctionnalisation. Ces macromolécules peuvent être ainsi fonctionnalisées à la carte par des étapes de déprotection-fonctionnalisation successives. Toutes molécules, possédant un groupe azoture, ont la possibilité d'être greffées à une des positions choisies sur la chaîne. Pour cette étude, le concept a, tout d'abord, été validé par le greffage de dérivés azotures commerciaux. Puis dans un second temps, un travail de collaboration avec l'équipe de chimie et biotechnologie des oligosaccharides du CERMAV de Grenoble a abouti à la création de nouveaux glycopolymères synthétiques. Ces objets macromoléculaires uniques, biocompatibles et bio-inertes, sont des modèles simplifiés de glycoprotéines, pouvant être reconnus par des protéines complémentaires, des lectines spécifiques à chacun des sucres de la chaîne.

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication dans la revue Angewandte Chemie International Edition[6].

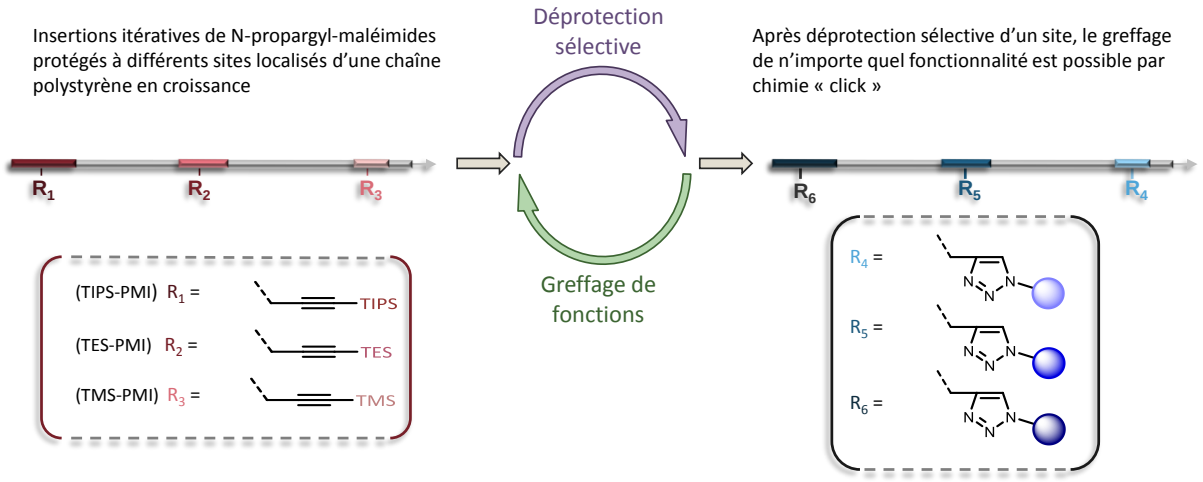


Figure 3.I.3. Stratégie de visant à la conception de nouveaux polymères à séquence contrôlée, fonctionnalisables à la carte.

II. Synthèse des propargyl-maleimides *N*-protégés

A. Choix de la fonction et des protections

Ce projet vise à impliquer un minimum de trois sites fonctionnels le long de la chaîne. Chacun de ces sites, équivalents chimiquement, demande une chimie protective bien maîtrisée pour être fonctionnalisés de manière sélective. La chimie de protection de fonctions réactives classiques (hydroxyles, carboxyles, carbonyles, amines, thiols…)[7] est connue mais leur déprotection est souvent difficile et incomplète. Les déprotections doivent être sélectives. Le clivage sélectif d'un groupe protecteur doit être simple et de bon rendement, sans que l'agent utilisé pour la déprotection n'attaque la fonction réactive. Dans notre travail, le groupe fonctionnel déprotégé doit être modifié efficacement par une réaction complète. C'est pourquoi, pour ce projet, la fonction alcyne a été choisie. Facilement protégeable par des groupes silylés de labilité différentes, cette fonction présente de larges possibilités de post-modifications. Ces fonctions alcynes peuvent être modifiées par des voies bien diverses (**Figure 3.II.A.1**) :

- la chimie click, rapide, efficace et complète qui peut se traduire en deux axes différents comprenant la cycloaddition 1,3-dipolaire (Huisgen addition) bien souvent catalysée par le cuivre (CuAAc) [8,9] d'une part, et d'autre la réaction thiol-yne[10,11].

- Les réactions de couplage C-C, nombreuses et variées, englobant celles de Glaser [12], de Cadiot, d'Eglinton, de Sonogashira[13] ou encore de Heck, toutes catalysées par un complexe à base métaux de transition (souvent le cuivre ou le paladium).

- Des additions de toutes sortes de petites molécules composées d'hétéroatomes, de l'hydratation à l'halogénation en passant par l'hydroboration.

- L'oxidation par le manganèse ($KMnO_4$) ou l'ozonolyse.

- L'hydrogénation simple de la triple liaison par le Platine, le palladium empoisonné ou encore le nickel de Raney.

- Une multitude de réactions de substitution, de réactions d'élimination ou encore d'additions nucléophiles.

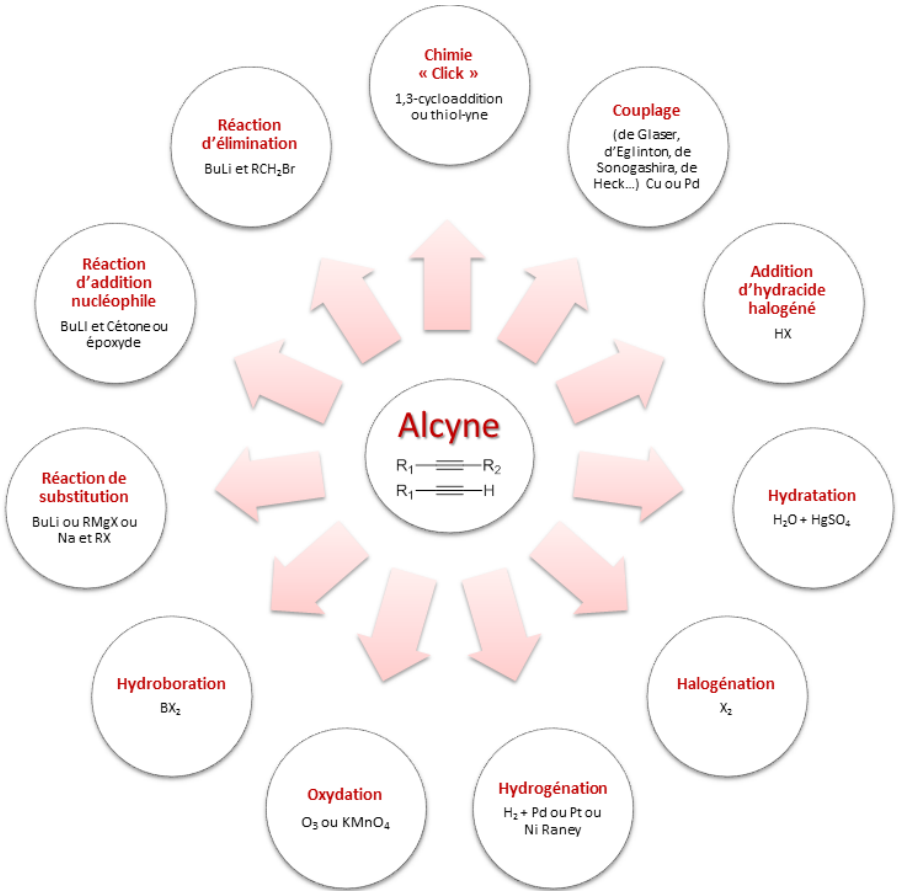


Figure 3.II.A.4.Inventaire non exhaustif des voies de modifications de fonctions alcynes.

Dans ce travail, à l'exemple de beaucoup d'études sur les polymères, la chimie « click » et plus précisément la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre a été choisie pour son efficacité. Cette partie du travail sera discutée ultérieurement dans le **paragraphe V**.

Les groupes silylés de labilités différentes sont, en principe, employés pour la protection des fonctions acétylénique terminales[7]. Le choix s'est directement porté sur les plus communément utilisés : le triméthylsilyl (TMS) et le tri-*iso*propylsilyl (TIPS). Le premier, très labile, est éliminé facilement par des acides ou bases faibles ; alors que le second, très communément adopté, nécessite la présence de sel fluoré pour son élimination. Le troisième a, par contre, été soumis à une plus longue réflexion quant à la différence de labilité relative aux deux premiers. Puis, le groupe triéthylsilyl (TES) a été jugé comme ayant une réactivité suffisamment éloignée des deux autres[7]. Des conditions plus dures que celles pour le TMS sont nécessaires mais celui-ci est assez labile pour ne pas avoir recours aux sels fluorés.

B. Les N-propargyl-maléimides protégés

La synthèse des trois monomères *N*-propargyl-maléimides (PgMI), différemment protégés, a nécessité trois voies de synthèses distinctes. Les procédures de synthèse sont décrites en détails dans la partie expérimentale (**partie X de ce chapitre 3**).

La synthèse du *N*-propargyl-maleimide fonctionnalisé par le groupement TIPS a été réalisée en deux étapes (**Figure 3.II.A.2**). Dans la première, la triple liaison de la propargylamine subit une réaction de substitution par l'action du butyllithium[14] sur le proton acétylénique acide[15] avec un rendement de 91% après purification sur colonne chromatographique. Puis par une réaction d'élimination avec le chlorure de tri-*iso*propylsilyl, la fonction acétyle est protégée par le trialkylsilane. Cette propargylamine silylée est ensuite engagée dans une seconde étape : une réaction de condensation avec l'anhydride maléique par attaque nucléophile puis déshydratation. Un rendement de 54% de produit pur est obtenu après purification par colonne chromatographique.

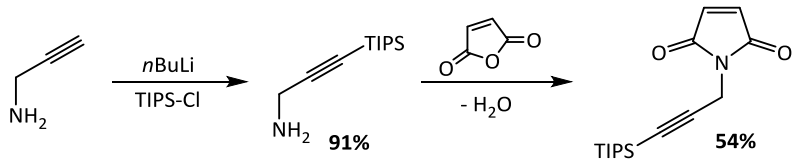


Figure 3.II.A.2. Les deux réactions successives pour la synthèse du *N*-propargyl maléimide protégé du groupe TIPS.

Cette procédure expérimentale a aussi été utilisée pour la *N*-propargyl maléimide protégée par le groupe TES, mais sans grand succès. La protection de la propargylamine se fait difficilement par la même voie de synthèse que pour la TIPS-propargylamine (34% de rendement après purification). Et, la seconde étape ne se finalise pas. Après deux jours, le brut de réaction, analysé par RMN du proton, est composé de l'adduit acide maléique – propargylamine ouvert ainsi que des sous-produits. Si ce brut est remis à chauffer pour forcer la cyclisation, une dégradation de l'adduit est observée sur le spectre RMN ^{1}H. Pour contourner ce problème, une nouvelle synthèse basée sur un brevet de Searle[16] a été testée avec succès (**Figure 3.II.A.3**). La synthèse de la propargylamine protégée reste la même. Par contre, la

condensation de celle-ci avec l'anhydride maléique se fait en deux étapes. Dans la première, l'amine attaque l'acide pour former l'adduit ouvert à 90% de rendement. Puis la déshydratation est faite en présence d'acétate de sodium dans l'acide acétique pour obtenir jusqu'à 70% de TES-PMI pur.

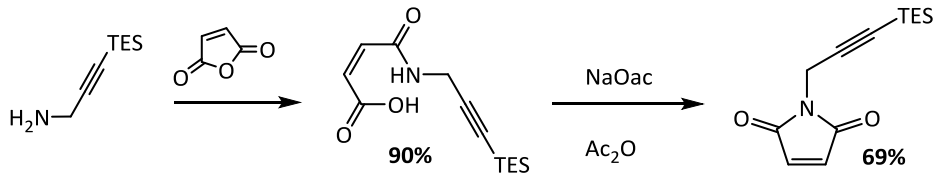


Figure 3.II.a.3. Voie de synthèse du *N*-propargyl maléimide protégé du groupe TIPS basée sur le brevet de Searle.

Le *N*-propargyl maleimide substitué par le TMS a lui été synthétisé en une seul étape par la réaction de Mitsunobu entre le TMS-propargyl alcool et le maleimide (**Figure 3.II.A.4**). Suivant la procédure de Walker[17], le complexe PPh_3*DIAD forme un sel intermédiaire oxaphosphonium dans un premier temps avec l'alcool, qui, activé, subit une réaction de substitution nucléophile d'ordre 2 (SN_2) par le maléimide. Cette réaction donne le TMS-PMI dans un rendement de 25% après purification.

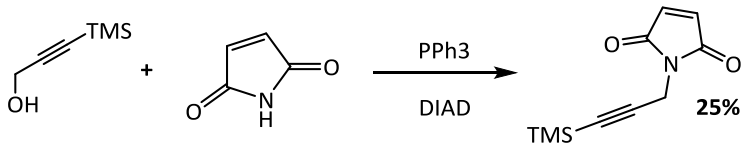


Figure 3.II.A.4. Réaction de Mitsunobu pour la formation du *N*-propargyl maleimides substitué par le TMS.

III. Préparation du polymère multifonctionnalisé

La chaîne polymère, utilisée dans cette étude, peut être définie comme un copolymère linéaire multifonctionnel. Plus exactement, celle synthétisée ici comportent 5 régions différentes. Deux zones, composées d'unités styrène, sont longues et constituent la majorité du squelette de la chaîne alors que les trois autres sont des régions locales qui découlent de la copolymérisation des *N*-propargyl-maléimides protégés (PgMIs) avec du styrène (**Figure 3.III.1**). Le design de telles chaînes est rendu possible par l'application de la stratégie d'insertion locale de maléimides *N*-fonctionnalisés dans une chaîne polystyrène en croissance. Cette méthode a été plus amplement discutée dans le chapitre précédent (**Chapitre 2**). Elle est ici utilisée de façon répétitive afin d'incorporer les trois maléimides à des endroits distincts de la chaîne.

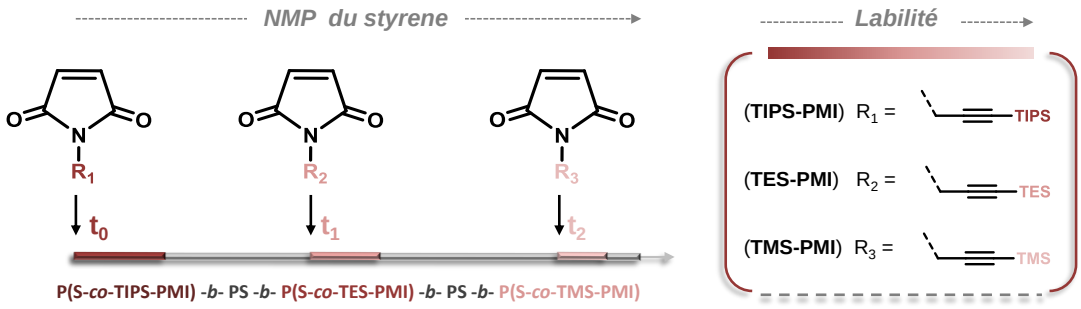


Figure 3.III.1. Insertions ponctuelles de trois différents maléimides dans une chaîne polystyrène synthétisée par polymérisation radicalaire contrôlée.

A. Choix de la technique de copolymérisation

La polymérisation contrôlée par les radicaux nitroxydes persistants (NMP) a été utilisée dans ce chapitre pour sa grande tolérance aux différents groupes fonctionnels présents sur les monomères. En effet, l'utilisation de la polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP) a été testée pour les copolymérisations du styrène avec l'insertion de chacun de nos maléimides protégés en début de chaîne. Dans tous les cas, la vitesse de conversion du styrène, et donc la constante de propagation, est plus basse que lors d'une homopolymérisation du styrène. Au vue du suivi cinétique par RMN ^{1}H, la consommation du styrène, après 6h30, n'est que de l'ordre de 30 à 40% en présence de TMS-PMI ou TIPS-PMI et peut aller jusqu'à 50% pour le TES-PMI (**Figure 3.X.H.1** et **Tableau 3.X.H.2**). En homopolymérisation du styrène, la conversion du monomère, à ce temps de réaction, est de 87%. Le maléimide est également consommé moins vite que d'autres maléimides dans une chaîne de polystyrène par ATRP (généralement 30 minutes)[18]. La consommation est complète après 45 minutes pour les TES- et TMS-PMI mais ne l'est pas encore après 60 minutes pour le TIPS-PMI (80%).

Ces copolymérisations ont également été faites par NMP avec le BlocBuilder comme amorceur. Et dans ces conditions, aucun ralentissement n'est remarqué ; la polymérisation atteint 75 à 90% de conversion du styrène en 4 heures (**Figure 3.X.H.1** et **Tableau 3.X.H.2**). Ces données sont comparables à l'homopolymérisation du styrène. Chacun des maléimides se consomme en un temps raisonnable de 30 minutes durant les copolymérisations soit sur une zone d'incertitude d'environ 25 unités de styrène.

Afin de comparer les deux techniques de polymérisation radicalaire contrôlée, les rapports de réactivité du styrène ont été calculés simplement par la méthode de Jaacks[19] pour chaque processus de polymérisation et chaque PgMIs protégés. Cette méthode ne peut être appliquée que quand l'un des monomères (par exemple A) est largement en excès par rapport à l'autre (par exemple B) (dans notre cas est le styrène en excès et le MI est déficient). Il est alors considéré que la propagation de la chaîne radicalaire B* est négligeable face à la propagation de A*. Et dans ce cas, la copolymérisation est définie par seulement deux constantes de propagation k_{AA} et k_{AB}, comme suit :

$$---A^{\cdot} + A \xrightarrow{k_{AA}} ---A^{\cdot} \qquad \frac{-d[A]}{dt} = k_{AA}[A][A^{\cdot}] \qquad \text{(eq. 1)}$$

$$---A^{\cdot} + B \xrightarrow{k_{AB}} ---B^{\cdot} \qquad \frac{-d[B]}{dt} = k_{AB}[B][A^{\cdot}] \qquad \text{(eq. 2)}$$

$$r_A = \frac{k_{AA}}{k_{AB}}$$

Il est alors possible de soustraire de cette situation, l'équation de copolymérisation :

$$\frac{d[A]}{d[B]} = \frac{k_{AA}[A]}{k_{AB}[B]} = r_A \frac{[A]}{[B]} \qquad \text{(eq. 3)}$$

qui permet de déduire facilement le rapport de réactivité du monomère A en fonction de la concentration des deux comonomères dans le système à un instant donné.

Pour toutes les copolymérisations ayant été effectuées avec un rapport de comonomères Sty :MI de 100 :1 à t_0, le suivi des conversions des deux comonomères a été réalisé par spectroscopie RMN ^{1}H. La marge d'erreur sur les concentrations instantanées des deux monomères est estimée autour de 10 à 15% pour les maléimides car les signaux sont petits et larges mais reste autour de 5% pour le styrène en excès. A partir de ces données expérimentales, les courbes semi-logarithmiques du styrène en fonction du semi-logarithme de la fraction molaire du MI considéré ont été tracées pour les premiers instants de la copolymérisation (**Figure 3.III.A.1**). Le rapport de réactivité du styrène, dépendant du maléimide a été ainsi déduit de la pente de la courbe tracée pour chaque expérience (en NMP et en ATRP). Le **Tableau 3.III.A.2** fait le récapitulatif des rapports de réactivités du styrène obtenus dans chaque situation. Les différents rapports de réactivité du styrène sont un peu près équivalents quelle que soit la technique de copolymérisation employée (NMP ou ATRP). Les données obtenues sont également équivalentes aux rapports de réactivité trouvés dans la littérature pour des copolymérisations de styrène-maléimide[2,20,21] (r_S autour de 0,05 à 0,07).

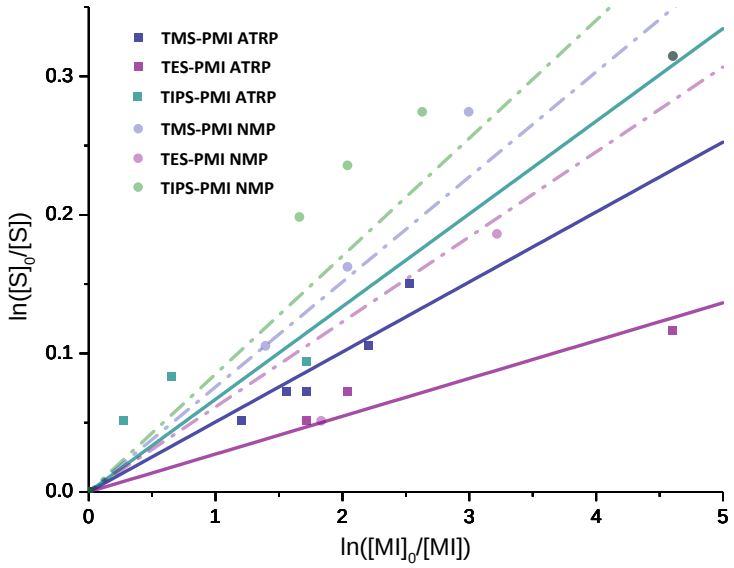


Figure 3.III.A.1.Courbes de Jaacks, semi-logarithmiques de la conversion du styrène en fonction de la conversion du maléimide pour une copolymérisation par ATRP ou NMP dans les conditions expérimentales A : Sty : MI = 1 : 100 : 1, en masse à respectivement 110 ou 120°C. A est l'amorceur.

Tableau 3.III.A.2. Tableau récapitulatif des données extraites des courbes semi-logarithmiques de la **Figure 3.III.A.1.** σ est le facteur de corrélation de Pearson qui définit la covariance entre les points expérimentaux et la courbe reliée. r_S est le ratio de réactivité du styrène dans la copolymérisation avec le maléimide, calculé à partir de la pente de la courbe.

PMI	technique		σ	r_S
TMS-PMI	ATRP	y=0,051x+0,00315	0,9904	0,051
TES-PMI	ATRP	Y=0,027x+0,00214	0,9909	0,027
TIPS-PMI	ATRP	y=0,067x+0,01725	0,913	0,067
TMS-PMI	NMP	y=0,076x+0,0049	0,9918	0,076
TES-PMI	NMP	y=0.061x+0,0068	0,9819	0,061
TIPS-PMI	NMP	y=0,085x+0,0106	0,9705	0,085

Le comportement de la cinétique de ces copolymérisations par ATRP pourrait être dû à la présence du cuivre. En effet, la triple liaison, forte en densité électronique peut se coordiner à l'atome métallique du complexe, celui-ci étant alors moins disponible pour jouer son rôle d'activateur de la chaîne. L'usage du cuivre est aussi quelque peu délicat en vue de certains des groupes silylés protégeant les *N*-propargyl-maléimides[22]. En effet, l'expérience a déjà montré que un catalyseur Cuivre/PMDETA pouvait facilement déprotéger le groupe TMS[22]. Cet aspect sera plus amplement discuté dans la **partie VI**.

B. Copolymérisation de la chaîne tri-fonctionnalisée

La copolymérisation a donc été faite à partir de l'amorceur alcoxyamine BlocBuilder®, communément utilisé dans la technique NMP. Les réactions ont toutes été conduites à 120°C dans l'anisole. Dans chacune des expériences, 100 équivalents de styrène et 2 ou 4 équivalents de chaque maléimide ont été utilisés. Les trois maléimides acétyléniques protégés ont été introduits dans le milieu de copolymérisation à trois temps distincts afin d'obtenir trois régions fonctionnelles indépendantes en début, milieu et fin de chaîne polymère. Le choix de l'ordre d'incorporation a simplement suivi la sensitivité des groupes protecteurs silylés (TIPS- < TES- < TMS-). Le monomère le moins labile, *N*-propargyl-maléimide protégé par le groupement tri-isopropyl-silyl (TIPS-PMI), a ainsi été inséré en début de chaîne au temps t_0, suivi ensuite par le TES-PMI en milieu de chaîne (≈ 50% de conversion du styrène), alors que le maléimide protégé par le groupe le plus labile, le TMS-PMI a lui été introduit en fin de chaîne (≈ 75% de conversion du styrène) (**Tableau 3.II.b.3**).

Tableau 3.III.B.1. Caractérisation des copolymères P_1 et P_2 synthétisés par NMP (condition: anisole, 120°C, amorceur BlocBuilder).

	$[S]_0$ (eq.)	$[MI]_0$ (eq.)	$t_{add.}$ (min)	$Conv_S$[a] (%) à t_{add}	t_{MI} (min)	$Conv_{MI}$[a] (%)	t_{end} (min)	$Conv_S$[a](%) à t_{end}	M_n[b] (g.mol^{-1})	PDI[b]
P_1	100	2 TIPS-MI	0	0	30	100	260	79	11600	1.23
		2 TES-MI	90	51	120	95				
		2 TMS-MI	220	74	260	100				
P_2	100	4 TIPS-MI	0	0	30	100	260	80	13700	1.24
		4 TES-MI	75	48	105	100				
		4 TMS-MI	215	72	245	97				

[a] Les conversions du styrène ($conv_S$) ont été mesurées au temps d'addition des maleimides (t_{add}) ou à la fin du temps de réaction (t_{end}) et les conversions des maleimides ($conv_{MI}$) ont été mesurées au temps t_{MI}. Ces données ont été obtenues par RMN ^{1}H. [b] Mesurées par SEC dans le THF.

Les 2 ou 4 unités de maléimide mettent environ 30 minutes à être consommées après leur introduction dans le milieu de copolymérisation et cela quel que soit le groupement protecteur porté par la triple liaison. Les courbes semi-logarithmiques de la conversion des monomères en fonction du temps ont été tracées afin de suivre la cinétique de copolymérisation. La **Figure 3.III.B.2** représente celle du copolymère P_1, mais la courbe faite pour le copolymère P_2 est similaire. Ces courbes de cinétique confirment bien l'insertion précise des différents maléimides le long de la chaîne de polystyrène. Il est intéressant de remarquer que plus le maléimide est incorporé tard, plus il sera précisément localisé dans la microstructure de la chaîne polymère. En effet, plus la conversion du styrène avance ; plus le rapport de monomères donneur/accepteur est petit lors de l'injection du maléimide et cela permet de réduire la région statistique d'incorporation du maléimide.

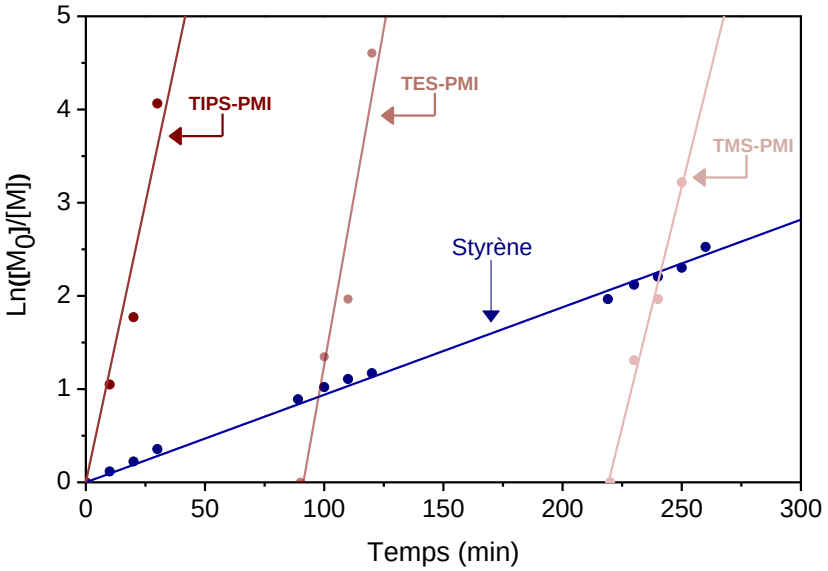


Figure 3.III.B.2. Courbe semi-logarithmique des conversions de monomères en fonction du temps du suivi de la copolymérisation d'une large quantité de styrène (S, 100 eq.) avec le TIPS-PMI (2 eq.), le TES-PMI (2 eq.) et le TMS-PMI (2eq.) pour la formation du copolymère P_1 par NMP dans l'anisole à 120°C.

Après purification par précipitation, les copolymères formés ont été analysés par spectroscopie RMN ^{1}H et par chromatographie d'exclusion stérique (SEC) (**Figure 3.III.B.3**). Les résultats d'analyse sont semblables pour les deux polymères. Le spectre RMN du proton dévoile trois signaux larges, caractéristiques des chaînes alkyle de groupes silylés dans la région située entre 1,1 et -0,2 ppm. Le signal à 0,05 ppm est caractéristique du CH_3 du groupe trimethylsilyl. Celui à 0,44 ppm est attribué au CH_2 en α du silicium du groupe triethylsilyl. Et le pic à 0,87 ppm correspond lui aux 21 protons du tri-isopropylsilyl ainsi qu'aux CH_3 du TES. Aucun signal n'a été observé au déplacement chimique qui pourrait correspondre au proton d'un alcyne terminal (2,5 à 3 ppm). Tous ces éléments confirment par conséquent la présence des trois différentes fonctions alcynes protégées dans la structure moléculaire

des copolymères P_1 et P_2. Les analyses SEC ont montré que des polymères bien définis avec une masse molaire moyenne et un indice polymolécularité contrôlés ont été synthétisés (M_w/M_n ~ 1,2) (**Tableau 3.III.B.1**).

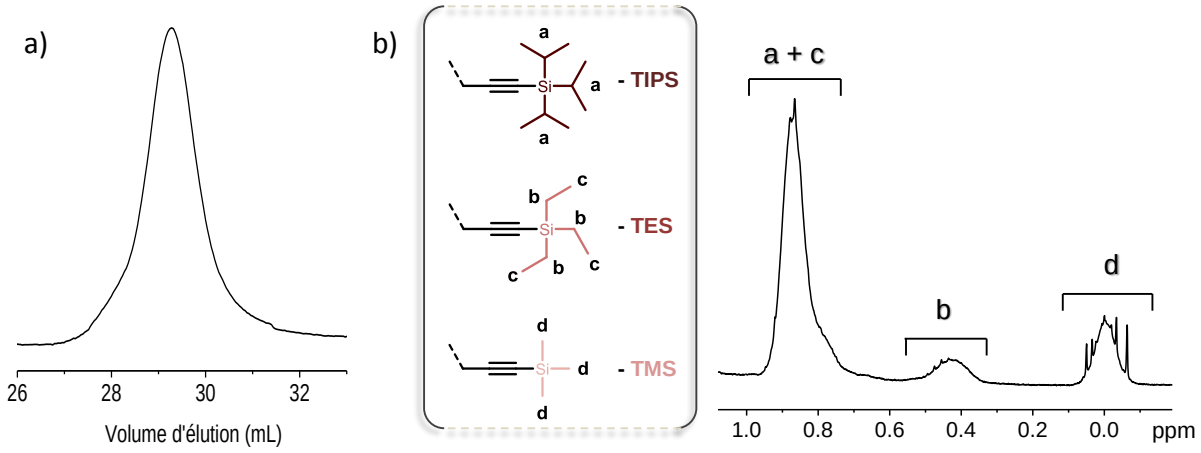


Figure 3.III.B.3.Caractérisation du polymère purifié par (a) chromatographie d'exclusion stérique (SEC) effectué dans le THF et (b) spectroscopie ^{1}H-RMN dans $CDCl_3$ (zoom de la région -0,1-1,1 ppm).

IV. Déprotection orthogonale des groupes silanes acétylénique

Par la suite, la déprotection sélective des sites alcynes a été étudiée. Cette transformation est souvent une étape sensible, en particulier quand la molécule contient de multiples groupes protecteurs, et d'autant plus si ceux-ci sont structurellement proches. Dans notre travail, cette sélectivité doit être effective entre trois groupes trialkylsilyl dont la labilité (sa stabilité et son mode de déprotection) dépend de la longueur et de la morphologie des chaînes alkyles liées à l'atome de silicium[23]. Ces silanes peuvent ainsi être classés par ordre croissant de labilité (**Figure 3.IV.1**). Pour cette étude, les trois silanes tri-substitués choisis sont le groupe triméthylsilyl (TMS), le groupe triéthylsilyl (TES) et le groupe tri-isopropylsilyl (TIPS). Les sites devront être fonctionnalisés dans ce même ordre (TMS<TES<TIPS), respectant ainsi la suite logique des déprotections orthogonales du plus au moins labile. Le premier et le dernier sont deux groupes très fréquemment utilisés, seuls ou simultanément. Par contre, le TES est lui bien plus rarement manipulé. Il est d'ailleurs appréciable de noter que les groupes TMS et TES sont relativement similaires structurellement et nécessitent, en conséquence, des conditions de déprotection sélectives d'une basicité équivalente ou proche. C'est la raison majeure pour laquelle le groupe TES est peu employé seul et ne le sera pratiquement jamais orthogonalement à son analogue methylé. Cependant, même si cela est délicat, le clivage orthogonal de ces deux groupes est réalisable, comme il le sera montré par la suite.

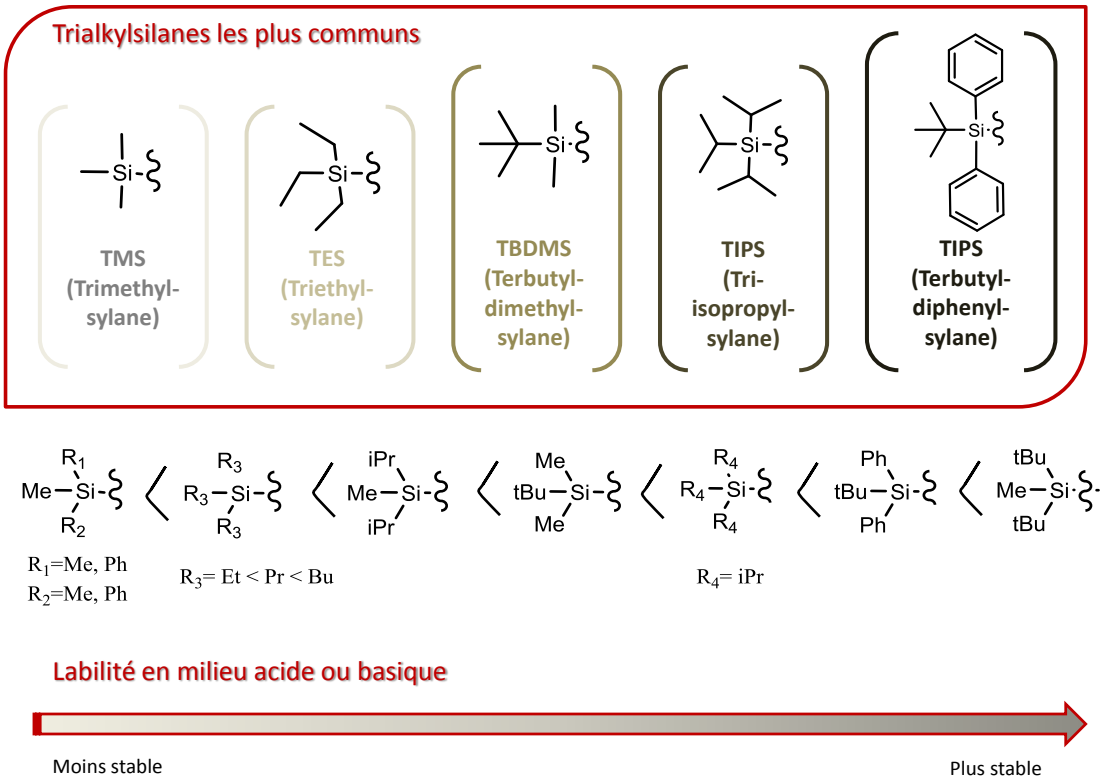


Figure 3.IV.1. Classement en fonction de leurs labilités des groupes silanes les plus communs.

Ces deux groupes (TMS et TES) sont éliminés dans des conditions basiques similaires en présence d'une base faible. De nombreux exemples sont répertoriés dans la littérature[7,24]. Dans notre cas, des tests sur les chaînes polystyrènes portant juste un des maléimides protégés en début de chaîne (mentionnés dans la **partie III.A** pour le travail sur les rapports de réactivité) ont été réalisés pour trouver les meilleures conditions (**Tableau 3.IV.2**). Ainsi, le triméthylsilane et le triéthylsilane ont été décrits comme pouvant être clivés sélectivement par une solution de carbonate de potassium (K_2CO_3) dans un mélange de méthanol/eau/THF (2/1/5) mais à des températures et durées de réaction différentes. Le TMS a été traité dans cette solution à 40°C pendant 7h[24,25], alors que le TES nécessite 89h d'agitation à 60°C[24,26]. Ces conditions sont hétérogènes car faites dans un mélange contenant en partie du méthanol, de l'eau et du THF, ayant été ajouté pour solubiliser un peu le polystyrène hydrophobe. Le tri-isopropyl silane a, lui, été soustrait en dernier avec une solution de fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF) dans le THF à température ambiante en une nuit. Ces conditions de déprotection pourraient être utilisées pour chacun des groupes mais le clivage ne serait pas sélectif, les trois sites polymériques deviendraient équivalents, or ce n'est pas le but recherché. C'est pourquoi, les groupes protecteurs doivent être clivés successivement dans l'ordre croissant de labilité. Pour garder la spécificité de chaque site, la fonctionnalisation par cycloaddition 1, 3-dipolaire catalysée par le cuivre (CuAAc) de l'alcyne terminal fraichement formé, est faite avant toutes autres étapes de déprotection. Le greffage par CuAAc est discuté dans le paragraphe suivant.

Tableau 3.IV.2. Conditions de déprotections sélectives des groupes protecteurs silylés.

Entrée	Groupe à cliver	Base utilisée	Equivalent de Base	Solvant	Température (°C)	Temps de réaction
1	TMS	K_2CO_3	21 eq./TMS	MeOH/H_2O/THF 2/1/5	40	7h
2	TES	K_2CO_3	37 eq./TES	MeOH/H_2O/THF 2/1/5	60	89h
3	TIPS	TBAF	5 eq./TIPS	THF	r.t.	nuit

Conformément aux spectres RMN ^{1}H des polymères purifiés, ces déprotections orthogonales semblent sélectives. En effet, lors du clivage du TMS, par exemple, les signaux caractéristiques du TES et du TIPS restent inchangés. Cependant, les fractions d'alcynes protégées dans le polymère sont petites et des erreurs dans l'intégration de ces signaux peuvent par conséquent intervenir. Il ne peut pas être totalement exclus que quelques groupes TES et TIPS ne sont pas clivés durant la déprotection du TMS. Il en est de même lors de celle du TES pour le TIPS. Mais si cette déviation existe, elle est au-delà des limites de détection de la spectroscopie RMN ^{1}H utilisée. L'évolution des spectres RMN est présentée dans la **Figure 3.V.1**.

V. Post-modifications orthogonales par chimie "Click"

Après chaque étape de déprotection, le site ciblé (acétylène fraichement déprotégé) est directement réagit avec un azoture organique par une réaction de CuAAc[8,9] . Cette réaction de chimie « click » a été choisie pour son efficacité et sa rapidité. Elle est un outil de conjugaison[27-32], devenue incontournable dans la post-modification de composés organiques[33], de molécules médicinales actives[34,35], de polymères[36-39], des dendrimères[40], des monocouches auto-assemblées[41,42], et des surfaces bio-actives[43], etc. En effet, cette technique est devenue une des méthodes combinatoires les plus communément utilisée, permettant de lier régiosélectivement un azoture organique et un acétylène terminal quelles que soit les autres fonctionnalités présentes. Sa facilité de mise en œuvre, son haut rendement, sa sélectivité, sa large application, sa non-sensibilité à la source de cuivre utilisé (degrés d'oxydation, ligands…) ou au solvant font de cette réaction un outil de synthèse incontournable[44-46].

En chimie des polymères, cette technique est utilisée en post-polymérisation ou en « click-polymérisation »[47,48]. Ces procédés sont très répandues car ils offrent de nombreuses possibilités de fonctionnalisation[5] ou des approches simples pour obtenir des architectures macromoléculaires originales[49]. Il est en effet facile d'incorporer un ou des groupements azotures ou acétyléniques sur une chaîne par des stratégies telles que la transformation d'une amine portée par une unité monomère polymérisée[50], la substitution nucléophile d'un bromure terminal formé par ATRP[51,52] ou encore des fonctions acétylènes contenues dans les monomères insérés[53]. Et quel que soit l'emplacement de ces fonctions sur la chaîne, cette réaction est souvent quantitative.

Dans notre cas, les fonctions acétylènes sont donc déprotégées sélectivement avant d'être impliquées dans des réactions de cycloaddition. L'objectif de ce projet étant la préparation de microstructures fonctionnelles sur la chaîne polymère, les cycloadditions orthogonales doivent être localisées seulement sur les alcynes terminaux récemment déprotégés. Afin de ne pas interagir avec les autres acétylènes protégés, ces cycloadditions ont été réalisées à température ambiante avec des rapports $CuBr(dNbipy)_2$:azoture :alcyne terminal de 1 :1 :1. Les deux premières ont été agitées durant 6h alors que la dernière est restée une nuit dans de la DMF (à 99%). Pour valider le concept, le travail a, en premier lieu, été effectué avec des azotures commerciaux de petites masses moléculaires: le 1-azidoadamantane, l'azidomethyl phenyl sulfide et le 11-azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amine. Ils ont été insérés dans l'ordre sus-cité sur la chaîne. La fonctionnalisation séquentielle de la chaîne a été suivie par l'analyse RMN du proton des polymères purifiés dans $CDCl_3$ à température ambiante (**Figure 3.V.1**).

Les spectres permettent de suivre la disparition des signaux correspondant aux groupes protecteurs à chaque étape comme il a été décrit dans le paragraphe précédent. Mais ils montrent aussi l'apparition de signaux caractéristiques des azotures organiques greffés à la chaîne. Après la première étape, un signal à 4,4 ppm apparaît, correspondant au CH_2 en α du cycle triazole, et celui-ci s'amplifie au fur et à mesure de la formation de ces triazoles à chaque site. Après le deuxième greffage, le pic du CH_2 en α du souffre confirme l'attachement du groupe methyl phenyl sulfide au squelette polymère. Alors que les hydrogènes de la chaîne pégylée se manifestent en un très large signal à 3,6 ppm après l'addition du 11-azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amine. Les intégrations des signaux suggèrent des fonctionnalisations quantitatives, dans la limite de détection de la spectroscopie RMN du proton. Le spectre RMN ^1H du copolymère final (**P_f**) purifié montre les signaux des trois composés modèles ainsi que la disparition totale des signaux des groupes protecteurs. Tout semble donc indiquer que la stratégie de fonctionnalisation sélective des sites est viable.

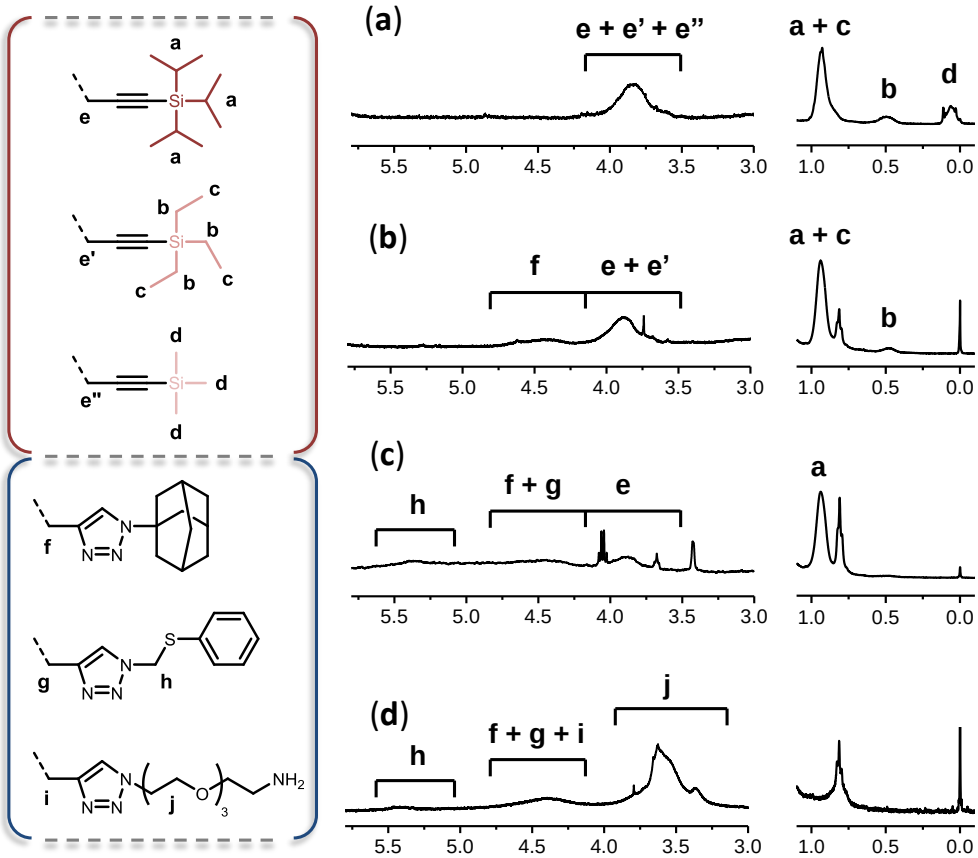


Figure 3.V.1. Spectres RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ à température ambiante (zoom des régions -0,1-1,1 ppm et 3,0-5,8 ppm, présentés avec des intensités d'axes y différentes pour plus de lisibilité) enregistrés après différentes étapes de modifications du polymère $\mathbf{P_1}$: (a) état initial, (b) après clivage du groupe TMS et greffage de la fonction adamantyle (polymère $\mathbf{P_4}$), (c) après clivage du groupe TES et greffage du groupe methyl phenyl sulfide (polymère $\mathbf{P_6}$), (d) après clivage du groupe TIPS et modification finale en polymère $\mathbf{P_f}$.

VI. Déprotection-fonctionnalisation orthogonale *in situ* des sites TMS et TES

Lors d'expérience de reproductibilité, il a été remarqué que le groupe TMS n'était parfois pas complétement éliminé après l'étape de déprotection. Il subsistait quelque fois un signal faible correspondant aux protons méthylés en spectroscopie RMN ^{1}H. Mais ce signal disparaît totalement lors de la fonctionnalisation du site par la réaction CuAAc, alors que les signaux des autres groupes (TES et TIPS) ne sont pas modifiés. Il a alors été conclu que les conditions en présence de catalyseur de cuivre pouvaient déprotéger et fonctionnaliser cet alcyne protégé du groupement TMS en une même étape. Cette constatation a donné lieu à des travaux pour des étapes de déprotection-fonctionnalisation *in situ* des sites portant le TMS et le TES.

La déprotection *in situ*, c'est-à-dire directement dans le milieu de réaction de couplage, a déjà été démontré mais toujours en présence de base faible[54,55] ou de dérivé d'argent[56,57]. D'autres études très intéressantes ont montré le clivage *in situ* en présence de cuivre halogéné mais seulement dans des solvants polaires aprotiques[58,59]. Une étude récente de notre équipe[22] a aussi montré la possibilité de

« click-polymérisation »[47] efficace à partir d'alcynes protégés par le TMS en présence d'un système bromure de cuivre (I)/ 4,4'-di-(5-nonyl)-2,2'-bipyridine pouvant catalyser une polymérisation ATRP comme une CuAAc[60]. Cependant tous ces travaux ont été réalisés sur des molécules protégées par le triméthyl silane. Dans aucun cas, le groupe TES n'est mentionné.

Cependant après nos premières observations sur le groupe TMS, d'autres tests ont été menés afin de voir le comportement de ces deux groupes structurellement similaires dans ces conditions. Pour ces expérimentations, un petit polymère P(TESPMI-*co*-S-*co*-TMSPMI) avec un faible degré de polymérisation (DP=30) a été préparé par NMP avec le BlocBuilder comme amorceur. Quatre unités de chaque maléimide ont été insérées à chaque extrémité de la chaîne de polystyrène (30 eq.). Le TES-PMI, moins sensible, a été introduit en premier alors que le TMS-PMI a été incorporé à la fin de la polymérisation (à 75% de conversion de styrène calculé par spectroscopie RMN ^{1}H) (**Tableau 3.VI.1**).

Tableau 3.VI.1. Caractérisation du copolymère P(TESPMI-*co*-PS-*co*-TMSPMI) synthétisé par NMP (condition: anisole, 120°C, amorceur BlocBuilder). Les acronymes S, TES-PMI et TMS-PMI sont pour le styrène, le TES-propargyl-maléimide et le TMS-propargyl-maléimide respectivement.

	$[S]_0$ (eq.)	$[MI]_0$ (eq.)	$t_{add.}$ (min)	$conv_{Sadd}$ [a] (%)	$T_{end.}$ (min)	$conv_S$ [a] (%)	$Conv_{MI}$ [a] (%)	$t_{MI,}$ (min)	$M_{n.conv}$ [a] ($g.mol^{-1}$)	M_n [b] ($g.mol^{-1}$)	DPI [b]
P	30	4 TES-PMI	0	0	185	82	99.9	30	4427	5100	1.21
		4 TMS-PMI	151	75			99.9	180			

[a] Les conversions du styrène ($conv_S$) ont été mesuré au temps d'addition des maleimides (t_{add}) ou à la fin du temps de réaction (t_{end}) et les conversions des maleimides ($conv_{MI}$) ont été mesurées au temps t_{MI}. Ces données ont été obtenues par RMN ^{1}H dans $CDCl_3$. [b] Mesurées par SEC dans le THF.

Le choix d'une chaîne polymère courte est guidé par le besoin d'accroitre la lisibilité des pics caractéristiques dans les analyses RMN ^{1}H. En effet, l'aire spécifique des groupes protecteurs (-0,2 à 1,1 ppm) permet de visualiser les déprotections sélectives catalysées par le complexe CuBr(I)/dNbipy, utilisé aussi pour les réactions CuAAc dans la DMF[36,60]. Une déprotection sélective entre le TES et le TMS est possible en variant la température et la durée de la réaction. Mais, la pureté du solvant est aussi un facteur très important. Seule l'utilisation de la DMF, pure à 99,9% (CHROMASOLV Plus, pour HPLC de Sigma-Aldrich) permet d'obtenir de hauts rendements. Mais la nature du contaminant dans le solvant DMF classique, empêchant le bon déroulement de la réaction, n'a pas été déterminée. Dans chaque cas, l'expérience a été réalisée avec un ratio $CuBr(dNbipy)_2$:alcyne protégé de 1 :1 qui correspond aux conditions standards des réactions CuAAc. Donc par l'addition d'un organo-azoture à la solution, dans la même stœchiométrie que les alcynes ciblés, une cycloaddition 1,3-dipolaire peut se produire. Ces réactions de déprotection/CuAAc *in situ* ont été suivies par spectroscopie RMN ^{1}H dans la DMF-d_7. Et la sélectivité entre les deux sites en fonction de la température a bien été observée. L'expérience montre qu'une heure à température ambiante suffit à cliver le groupe TMS en touchant très superficiellement au TES. Dès que la température est augmentée, cette sélectivité disparait. Mais, un chauffage de la solution à 50°C pendant 2h est requis pour aboutir à une totale élimination du TES. Pour les tests de cycloaddition simultanés, les mêmes azotures commerciaux que précédemment ont été choisis : l'azoture phenyl sulfure, placé en premier sur le site portant le TMS, et l'azoture PEG-aminé, greffé aux sites du TES. Les spectres RMN du proton des polymères purifiés montrent bien la fonctionnalisation des

sites ciblés (**Figure 3.VI.2**). Après la première étape de déprotection-cycloaddition *in situ*, le large signal des protons du TMS à 0,13 ppm, s'est transformé en un fin singulet à 0 ppm du groupe TMS libre. Et deux nouveaux signaux, larges, apparaissent : un à 5,4 ppm correspondant au CH_2 en α du phenyl sulfure, et un à 4,3 ppm résultant des deux protons en α du triazole formé. Ceux-ci émergent rapidement durant l'étape, ce qui pourrait signifier une réaction directe des alcynes fraîchement déprotégés. Le signal du CH_2 en α des liaisons triples protégées a significativement diminué, ne représentant alors plus que les signaux en α des alcynes protégés du TES. Celui-ci disparait entièrement à la fin de la seconde étape de fonctionnalisation du polymère. Les pics des protons du TES disparaissent également en fin de cette étape. Ces larges signaux attribués au CH_2 à 0,5 ppm et au CH_3 à 0,9 ppm évoluent, respectivement, en quadruplet et triplet du groupe libre bromotriethylsilane lors du suivi cinétique. Un faible signal à 0,4 ppm correspondant au proton de l'amorceur subsiste dans cette zone du spectre final. Le signal du CH2 en α du triazole augmente à 4,3 ppm et les protons de la chaîne éthylène glycol greffée sont observés en un très large pic irrégulier à 3,6 ppm.

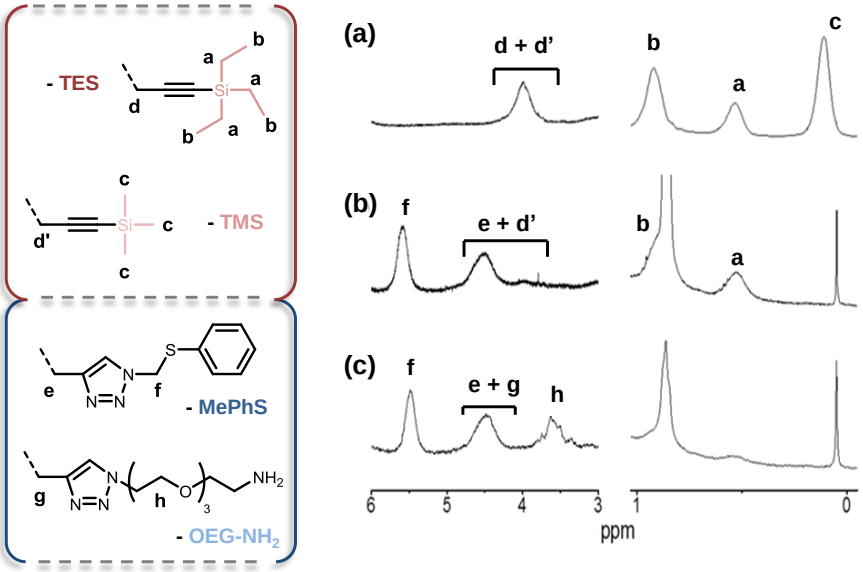


Figure 3.VI.2. Spectres RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ à température ambiante (zoom des régions -0,1-1,1 ppm et 3,0-6 ppm, présentés avec des intensités d'axes y différentes pour plus de lisibilité) enregistrés après différentes étapes de la modification du polymère modèle **:** (a) état initial, (b) après clivage du groupe TMS et greffage *in situ* de la fonction du groupe methyl phenyl sulfide, (c) après clivage du groupe TES et greffage *in situ* de la chaîne pégylée.

Les mécanismes de ces étapes ne peuvent évidemment pas être affirmés sans études additionnelles. Toutefois, il semble raisonnable de penser que la première étape consiste en la préparation d'un réactif organo-cuivré[61,62]. Un transfert de la fonction alcyne silylée au cuivre pourrait conduire à la formation d'un complexe-π entre le tralkylacétylène et le bromure de cuivre CuBr[63]; Puis cet acétylure de cuivre aurait la possibilité de réagir facilement avec l'azoture organique pour former le 1,2,3-triazole 1,4 di-substitués (**Figure 3.VI.3**). Les cinétiques, suivies par spectroscopie RMN, semblent appuyer ce mécanisme hypothétique puisque, comme il a été mentionné précédemment, les signaux

larges correspondant aux azotures greffés apparaissent très tôt lors de la réaction. Néanmoins, cette hypothèse devrait être plus amplement étudiée de sorte à infirmer ou confirmer un tel mécanisme.

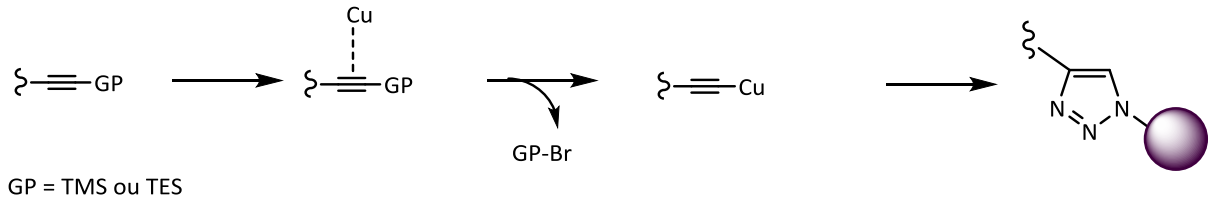


Figure 3.VI.2. Mécanisme hypothétique de la réaction de déprotection-cycloaddition d'un alcyne *in situ* en présence d'un catalyseur au cuivre.

VII. La synthèse de glycopolymères: un challenge

Ce concept a en particulier été imaginé pour la formation de chaînes polystyrènes contenant des biomolécules précisément positionnées (*e.g.* oligonucléotides, oligosaccharides ou peptides). De telles structures biohybrides sont d'un intérêt fondamental en biotechnologie pour leurs interactions fortes et spécifiques avec des systèmes biologiques. Ces macromolécules synthétiques n'atteignent évidemment pas la complexité des biopolymères qu'elles miment mais peuvent être utiles pour des applications en diagnostique (*e.g.* identification de pathogènes) ou encore en biocatalyse (immobilisation d'enzyme, copie synthétique d'enzyme). De tels matériaux pourraient être ainsi préparés sur des biopolymères (polypeptides ou polynuctéotides), mimant plus fidèlement les protéines ou l'ADN, mais le choix d'une chaîne polystyrène non naturelle est plus pertinent industriellement et technologiquement. En effet, il est facile de synthétiser de très longues chaînes de polystyrènes par des polymérisations en chaîne. De plus, celles-ci ont aussi des propriétés très intéressantes car elles sont bio-inertes et non toxiques[64,65].

Dans le cadre de ce projet, une collaboration a été menée avec l'équipe de chimie et biotechnologie des oligosaccharides du CERMAV de Grenoble dirigée par Sébastien Fort. Des azido-hexoses, synthétisés par nos collaborateurs, ont été greffés suivant la même stratégie que précédemment, aux trois différents sites de la chaîne pour aboutir à la formation d'un tri-glycopolymère hybride bien défini. Dans cette approche, le positionnement des sucres pendants sur la chaîne est aisément modifiable. Les glycopolymères, créés selon notre concept, peuvent être modulés sur mesure en changeant la densité et le nombre de carbohydrates, leurs emplacements ou leurs ordres relatifs sur la chaîne. En effet, les maléimides peuvent être insérés à n'importe quel emplacement dans la chaîne, mais aussi dans un nombre prédéfini par la quantité d'équivalents ajoutés au milieu de la copolymérisation. Quant aux sites de greffage, ils peuvent être fonctionnalisés par n'importe lequel des hexoses, à définir selon l'application visée.

Pour démonstration, notre stratégie de modification sélective des sites a amené à la bio-fonctionnalisation de $\mathbf{P_1}$ et $\mathbf{P_2}$ (respectivement 2 et 4 fonctionnalisations par site) avec trois azido-hexoses : azidoethyl-α-D-mannopyranoside, azidoethyl-β-D-galactopyranoside and azidoethyl-*N*-acetyl-β-D-glucosaminide. Cette synthèse a été réalisée sur le modèle des conditions tests utilisées avec succès pour la validation du concept avec les azotures commerciaux de faibles masses. Les groupes protecteurs (dans l'ordre respectif TMS, TES et TIPS) ont été clivés sélectivement dans les conditions discutées

précédemment au **paragraphe IV**. Et un des différents hexoses a été greffé par CuAAc sur chaque site directement après la formation d'alcyne terminal sur celui-ci. Dans la plupart des synthèses, les hexoses ont été attachés sur la chaîne dans l'ordre qui suit : le mannose (sur le site occupé précédemment par le groupe TMS), le galactose (site antérieurement du TES) et le glucose (qui a pris place sur le site anciennement du TIPS). Bien évidemment, cet agencement n'est qu'arbitraire et peut être modifié à souhait, tout comme le choix des carbohydrates. De même que précédemment, des spectres RMN du proton ont été enregistrés après la purification du polymère par précipitation dans le méthanol (**Figure 3.VII.1**). Par contre, ces analyses ont été menées dans le DMSO-d_6 pour des raisons de solubilité du produit. Les premières étapes pouvaient l'être dans le chloroforme deutéré mais plus le nombre de sucres greffés sur la chaîne augmente, plus la solubilité du polymère décroit dans ce solvant jusqu'à devenir nulle pour les chaînes tri-fonctionnalisées.

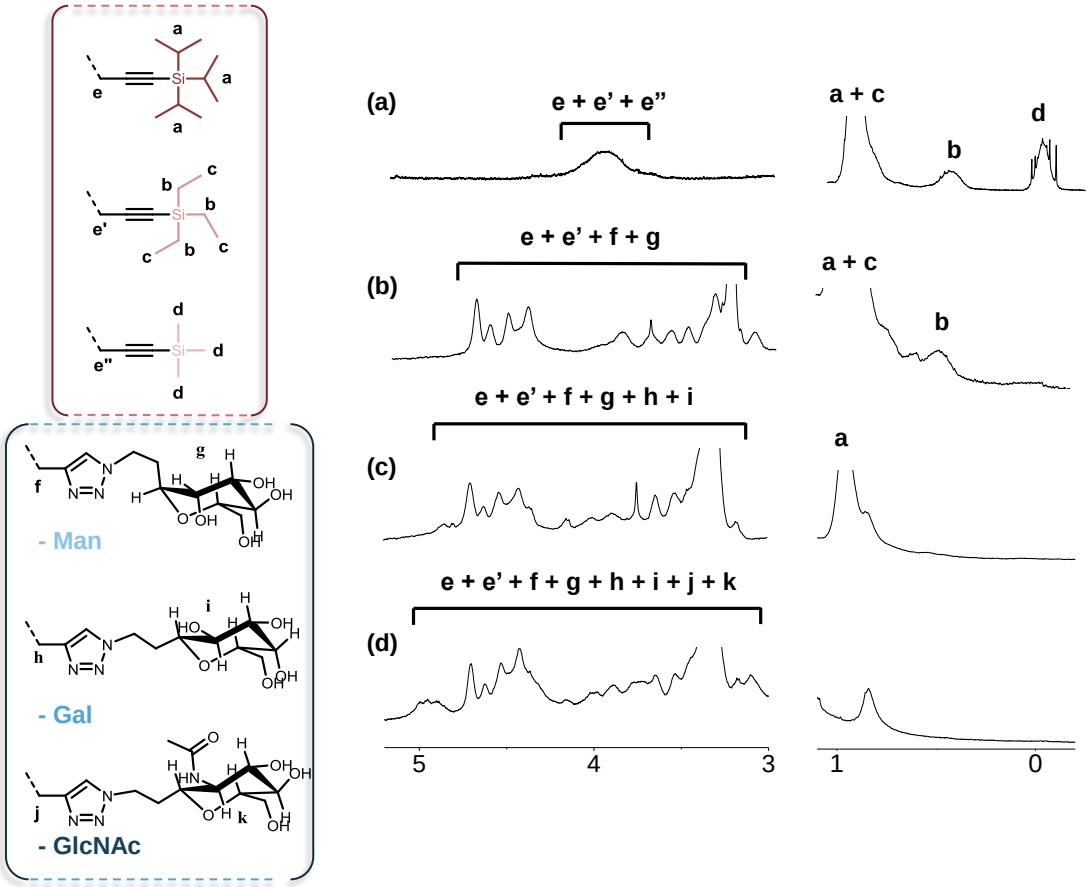


Figure 3.VII.1. Spectres RMN ^{1}H dans DMSO-d_6 à température ambiante (zoom des régions -0,2-1,1 ppm et 3,0-5,7 ppm, présentés avec des intensités d'axes y différentes pour plus de lisibilité) enregistrés après différentes étapes de la modification du polymère **P_2** : (a) état initial, (b) après clivage du groupe TMS et greffage de l'azidoethyl-α-D-mannopyranoside (polymère **P_9**), (c) après clivage du groupe TES et greffage de l'azidoethyl-β-D-galactopyranoside (polymère **P_{10}**), (d) après clivage du groupe TIPS et greffage de l'azidoethyl-*N*-acetyl-β-D-glucosaminide polymère **P_5**.

Les spectres RMN ^{1}H de cette suite de réactions montrent très bien, comme discuté antérieurement, les déprotections sélectives par la disparition des signaux des groupes silanes. Par contre l'observation du greffage quantitatif des hexoses sur les sites distincts est plus compliquée. Les

signaux du mannose sont facilement observés dans la région de 3,1-4,7 ppm. Cependant, les pics sont larges et il est compliqué, si ce n'est impossible, à définir exactement. La tâche est encore plus compliquée après le greffage des deux autres sucres. Les signaux s'étalent de 3,1 à 5,0 ppm et se superposent. L'intensité de cette zone augmente progressivement à chaque greffage, et ne permet pas de certifier un ajout quantitatif des sucres. Pour tenter de s'en assurer, un spectre RMN HSQC en 2D du polymère final (**P_s**) a également été enregistré dans le DMSO deutéré à température ambiante (**Figure 3.VII.2**). La zone spectrale caractéristique des glucides montrent bien une apparition de signaux mais difficilement attribuables. Ces différentes techniques RMN semblent indiquer la modification séquentielle de la chaîne macromoléculaire. De plus, selon les résultats obtenus pour les modèles, l'hypothèse d'une fonctionnalisation totale et distincte des différents sites semble viable.

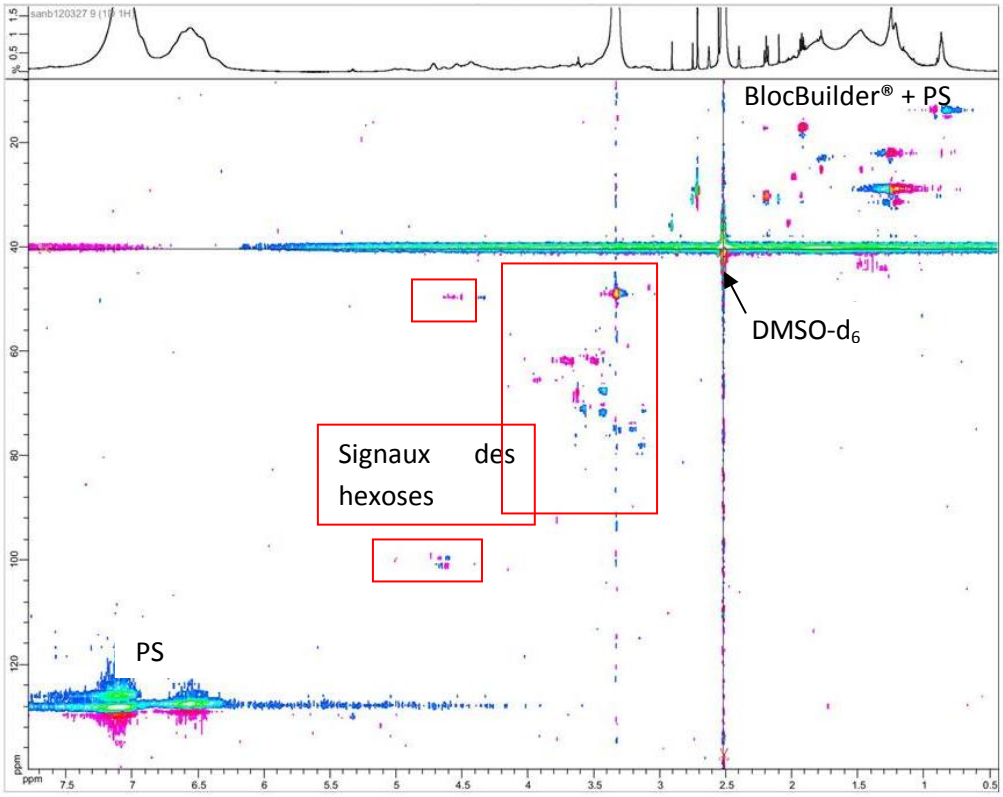


Figure 3.VII.2. Spectres RMN HSQC 2D, dans DMSO-d_6 à température ambiante, du polymère tri-bio-fonctionnalisé **P_s** montrant la présence des principaux pics des hexoses

VIII. Reconnaissance du glycopolymère par des protéines biologiques spécifiques

De tels glycopolymères hybrides ont des applications intéressantes à condition que les carbohydrates greffés sur la chaîne gardent leurs propriétés biologiques actives. Pour le vérifier, l'un des tests les plus simples est de faire reconnaitre ces hexoses par leurs protéines complémentaires (ou lectines). Ces reconnaissances font partis des processus biologiques naturels et sont hautement spécifiques. Chaque lectine se lie spécifiquement à un hexose (**Figure 3.VIII.1**). Dans notre cas, les protéines ont donc été sélectionnées en fonctions des hexoses introduits sur la chaîne :

- La Concanavalin A de graine d'haricot provenant de *Canavalia ensiformis* (Con A, FITC conjugué, type IV, poudre lyophilisée), qui reconnait le mannose.

- L'agglutinine d'arachide provenant de *Arachis hypogaea* (PNA, FITC conjugué, poudre lyophilisée), qui a la propriété de se lier au β-galactose.

- L'agglutinine de germe de blé du *Triticum vulgaris* (WGA, FITC conjugué, poudre lyophilisée), connue pour ses interactions avec le glucose-*N*-acétylamide.

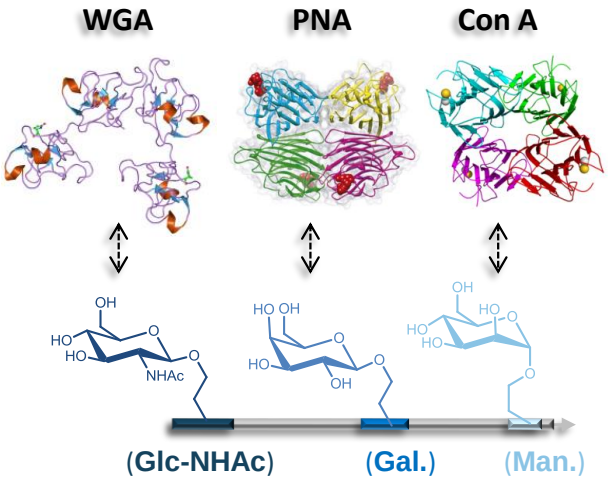


Figure 3.VIII.1. Reconnaissance de chacun des hexoses, à un site distinct de la chaîne, par une lectine spécifique.

Comme toutes les protéines, les lectines sont dénaturées dans des solvants organiques ou à haute température. Seules des conditions proches de celles biologiques (milieu aqueux et température ambiante) peuvent donc convenir. Or ces polymères sont construits sur des squelettes de polystyrène, insolubles dans une solution aqueuse. Il a donc fallu trouver une méthode pour observer les interactions entre ses lectines et la chaîne polymère. Et c'est une procédure utilisant une microbalance à quartz avec un suivi de dissipation (QCM-D) qui a été élaborée. Le polymère hydrophobe peut être déposé sur la surface d'or des cristaux de quartz qui seront alors exposé aux différentes solutions aqueuses tampon contenant les lectines.

Pour ces expériences, une expérience témoin, avec le polymère précurseur tri-protégé $\mathbf{P_1}$, a été réalisée en parallèle pour vérifier que les lectines ne s'absorbent pas simplement à la surface des cristaux. Les deux expérimentations subissent la même procédure simultanément. Les graphiques, représentant la différence de fréquence ou de dissipation en fonction du temps, ont été tracés dans chacun des cas afin de suivre les interactions polymère-cristal et lectines-hexoses. Le **graphique 3.VIII.2** illustre l'expérience mettant en jeu le glycopolymère et les lectines alors que le **graphique 3.X.H.3** correspond à l'expérience témoin.

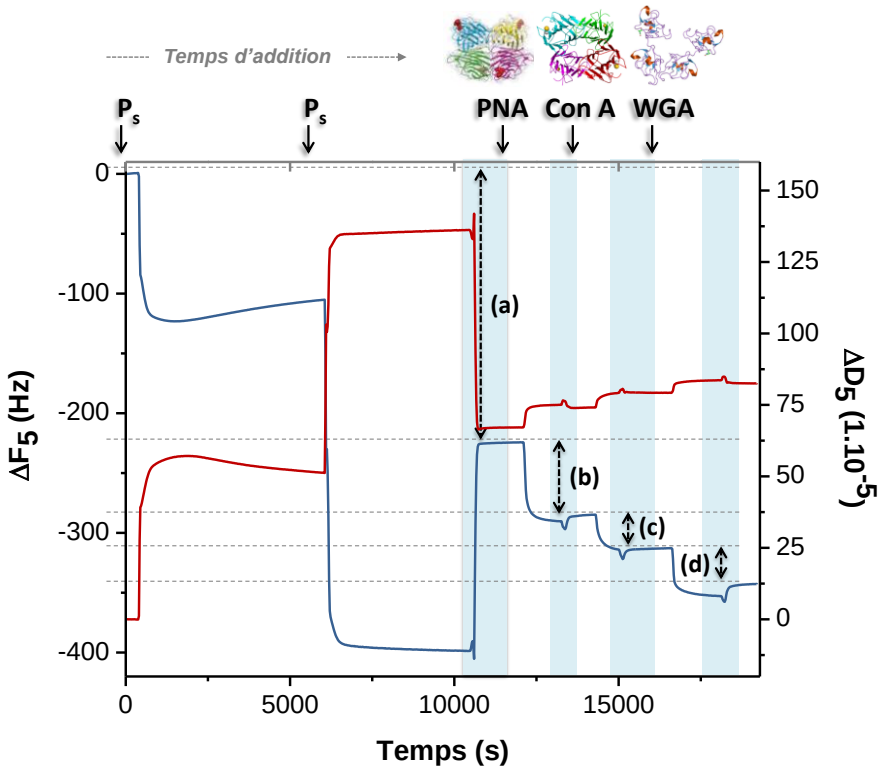


Figure 3.VIII.2. Courbe des variations de fréquence du cristal (rouge) et de dissipation (noir) en fonction du temps, calculée par QCM-D lors du dépôt du polymère $\mathbf{P_s}$ et de la reconnaissance de ces hexoses par les différentes lectines spécifiques. Les zones bleues claires indiquent les temps de rinçage du système à l'eau osmosée.

Dans un premier temps, les chambres contenant les cristaux ont été purifiées à l'eau osmosée sous un flux constant de 5 µL/min. Ce lavage permet également de stabiliser la ligne de base. Puis un volume de 100 µL de solution légèrement hétérogène de polystyrène dissout dans un mélange DMF :H_2O (3 :1 v/v) a été injecté dans la chambre. Pour s'assurer d'un dépôt suffisant de polymères sur les cristaux, un deuxième volume de 100 µL est réinjecté. Cette précaution est prise pour contrer la susceptible faiblesse des interactions hydrophobes impliquées dans cette absorption. Après 110 minutes, le système est rincé à l'eau osmosée avec un flux constant de5 µL/min. Cela permet d'éliminer le DMF mais pas seulement. Le cristal vibre différemment selon le solvant dans lequel il se trouve. C'est pourquoi, la différence de fréquence, relative à la masse déposée, doit être calculée entre deux lignes de base obtenue dans le même solvant. Ici, ce solvant est le solvant de rinçage : l'eau osmosée. Tous les temps d'absorption ainsi que les variations de fréquence sont relevés dans le **Tableau 3.VIII.3** pour l'expérience impliquant le glycopolymère. Ensuite un volume (100 µL) de la solution de PNA (0,2 $mg.mL^{-1}$) dans une solution tampon saline au phosphate (PBS) est injecté dans la chambre et laissée ainsi pendant 25 minutes. La chambre est ensuite rincée à l'eau osmosée à flux constant pendant quelques minutes. Une diminution de la fréquence montre l'interaction de la lectine aux galactoses du glycopolymère, d'autant plus que l'expérience témoin ne montre aucun dépôt sur le polymère non sucré. Le rinçage à l'eau tente à affirmer que ces interactions hexoses-lectines non-covalentes sont relativement fortes. Les mêmes observations ont été relevées après les ajouts successifs dans la chambre des solutions contenant les lectines Con A et WGA. Dans tous les cas, le polymère précurseur

se révèle être un control négatif dans le sens ou aucune des lectines n'interagissent ou se déposent sur le polymère ou le cristal.

Tableau 3.VIII.3. Temps d'absorption et variation de fréquence enregistrés durant l'immobilisation du glycopolymère $\mathbf{P_s}$ et les lectines à la surface d'une électrode (cristal à quartz) en QCM-D.

Solution	Temps d'absorption (min)	Différence de fréquence (Hz)	Masse de polymère absorbé ou de lectines au cm^2 ($ng.cm^{-2}$)
Bio-copolymère	110	255	903
PNA	25	63	223
Con A	20	30	107
WGA	25	32	114

A partir des variations de fréquence mesurées lors de l'expérience, les masses du polymère absorbé sur le cristal et celles des différentes lectines déposées par reconnaissance des hexoses, peuvent être calculées (**Tableau 3.VIII.3)** avec la formule de Sauerbrey[66]:

$$\Delta m = \frac{-C.\Delta f_Z}{z}$$

où Δm est la variation de masse du cristal avec le dépôt, C est une constante dépendante des caractéristiques matérielles du cristal (dans notre cas C =17,7 $ng.cm^{-2}.Hz^{-1}$), Δf_Z est la variation de fréquence enregistrée et z est l'harmonique de fréquence (z=5).

Les données obtenues ne montrent pas une reconnaissance quantitative de tous les hexoses de la chaîne. Cependant, cette technique confirme clairement la reconnaissance des carbohydrates par leurs lectines spécifiques. Mais, l'adsorption des chaînes polymères sur une surface hydrophobe ne permet peut être pas l'accès des lectines à tous les sucres. De plus, les lectines, possédant toutes quatre sites de reconnaissances d'un hexose, peuvent reconnaitre simultanément plusieurs chaînes.

IX. Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, la technique développée par notre équipe pour l'insertion locale de maléimides dans une chaîne polystyrène a été utilisée afin de construire un copolymère tri-fonctionnalisable « à la carte ». Des unités fonctionnelles ont été positionnées à trois sites distincts de la chaîne, dont l'emplacement et le nombre sont ajustables. Ces sites présentent des fonctions réactives (ici des alcynes), protégés dissemblablement par des groupes protecteurs aux labilités graduelles. Et, un jeu de successives déprotections et de greffages de molécules fonctionnelles par une chimie quantitative et qualitative (ici la CuAAc) a été mis en place pour assurer une modification complète de chacun des sites des chaînes. Les fonctions désirées peuvent ainsi être assurément apportées de façon covalente au polymère en fonction des applications auxquelles il est destiné.

Dans le cadre d'une collaboration avec le laboratoire de Chimie et Biotechnologie des Oligosaccharides du CERMAV (Grenoble, France), des greffages d'hexoses ont été appliqués pour mener à un biopolymère hybride bien défini. Le choix des hexoses est modifiable à souhait tout comme l'ordre relatif des carbohydrates sur la chaîne. De plus, ces biohybrides sont, par les propriétés de la chaîne principale de polystyrène bio-inertes. Ces polymères ont par ailleurs été naturellement reconnus par les lectines spécifiques aux sucres choisis comme le seraient des macromolécules biologiques naturelles. Il est alors possible d'imaginer de nombreuses applications biologiques telles que dans des diagnostiques thérapeutiques, des biocatalyses ou encore des systèmes de piégeage de virus ou de toxines bactériennes.

De telles chaînes polymères, multi-fonctionnalisées à souhait, peuvent être également imaginées d'une complexité grandissante avec un nombre de sites de greffage plus important, multipliant ainsi les points de reconnaissance ou d'interaction avec le milieu. L'optimisation des conditions de déprotections et greffages simultanées *in situ*, décrites dans ce chapitre, pourraient également être accélérer par l'automatisation de la fonctionnalisation de ces nombreux sites. Mais, il peut certainement être aussi intéressant de varier les chimies, par un placement de différentes fonctions réactives le long de la chaîne. Par exemple, un site pourrait être pourvu d'un dendron aux fonctions alcènes périphériques, un autre le serait avec un alcyne et un dernier avec une amine ou un époxyde. Cependant, une chimie quantitative sera toujours plébiscitée afin d'obtenir un mélange polymère fonctionnalisé de façon homogène.

X. Partie expérimentale

A. *Produits chimiques*

Propargylamine (Alfa Aesar, 98 %), *n*-Buthyllithium (*n*BuLi, Aldrich, 1.6 M dans l'hexane), chlorotriethylsilane (TES-Cl, Alfa Aesar, 98 %), triphénylphosphine (Alfa Aesar, >99 %), DIAD (Aldrich, 98 %), 3-(triméthylsilyl)prop-2-yn-1-ol (Aldrich, 99 %) acétate de sodium anhydre (Aldrich), acétone (Sigma-Aldrich, >99,5%), anhydride maléique (Alfa Aesar, >99 %), tri-isopropylsilyl chloride (TIPS-Cl, Aldrich, 97 %), Bromure de zinc anhydre ($ZnBr_2$, Alfa Aesar, 98 %), Hexamethyldisilanaze (HMDS, Alfa Aesar, 98 %), 1-azidoadamantane (Sigma-Aldrich, 97 %), azidomethyl phenyl sulfide (Aldrich, 95 %), 11-azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amine (TCI, >93 %), methyl-2-bromopropionate (MBP, Aldrich, 98 %) 4,4'-di-*n*-nonyl-2,2'-bipyridine (dNbipy, Alfa Aesar, 97 %), carbonate de potassium (K_2CO_3, Prolabo) et l'amorceur *N*-(2-methylpropyl)-*N*-(1-diethylphosphono-2,2-dimethylpropyl)-*O*-(2-carboxylprop-2-yl)hydroxylamine (BlocBuilder®, Arkema, 99 %) sont utilisés sans traitement. Styrène (S, Sigma-aldrich, 99 %) a été distillé sur de l'hydrure de Calcium (CaH_2) et bromure de cuivre (I) (Sigma-aldrich, 98 %) a été lavé à l'acide acétique. Tetrahydrofurane anhydre (THF) a été séché sur un mélange sodium/benzophénone et distillé avant utilisation. Tous les solvants, *N*,*N*-dimethylformamide (DMF, Sigma-Aldrich, ≥99% et DMF, CHROMASOLV Plus, pour HPLC de Sigma-Aldrich) et anisole (Sigma-Aldrich, 99 %), ont été dégazés sous atmosphere inerte. 1-azidoadamantane (Sigma-aldrich, 97 %), azidomethyl phenyl sulfide (Aldrich, 95 %), 11-azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amine (TLC, technique, >93 %), 4,4'-di-n-nonyl-2,2'-bipyridine (dNbipy, Alfa Aesar, 97 %) ont également été utilisés sans aucun traitement. Les azidoethylhexoses ont été synthétisés selon des protocoles préalablement décrit dans la littérature [67-70] par nos collaborateurs. L'agglutinine d'arachide provenant de *Arachis hypogaea* (PNA, FITC conjugué, poudre lyophilisée, Aldrich), Concanavalin A provenant de *Canavalia ensiformis* (Con A, FITC conjugué, type IV, poudre lyophilisée, Aldrich) et l'agglutinine de germe de blé du *Triticum vulgaris* (WGA, FITC conjugué, poudre lyophilisée, Aldrich) ont été utilisées comme reçue. Une solution tampon au sel de phosphate (PBS, 0.01 M) à pH 7.4 a été préparée par dissolution de tablettes pré-calibrées (Aldrich) dans l'eau distillée. Les différents hexoses ont été synthétisés par nos collaborateurs.

B. *Synthèse des (Trialkylsilyl)-N-propargyl maleimides.*

N-propargyl maléimides protégés par les groupes TIPS et TMS (TIPS-PMI and TMS-PMI) ont été préparés suivant les synthèses décrites par Schmidt *et al*.[71].

a) *Synthèse du (Triméthylsilyl)-N-propargyl maleimide (TMS-PMI).*

La triphénylphosphine (9,44 g, 36 mmol, 1,1 eq.) a été dissout dans 110 mL de THF distillé sous atmosphère inerte. La solution a alors été refoidie à -78°C pour que le DIAD (7,2 mL, 36 mmol, 1,1 eq.) y soit ajouté doucement. Après 10 minutes, le 3-(triméthylsilyl)prop-2-yn-1-ol (5,1 mL, 34,4 mmol, 1 eq.) a été ajouté à la seringue. Après 5 minutes, le maléimide (3,5 g, 36 mmol, 1,1 eq.) dissout dans un minimum de THF anhydre est ajouté à la solution. Et après 10 minutes d'agitation supplémentaire à cette température, la solution a été agitée une nuit à température ambiante. Le mélange a été

concentré au maximum afin d'être purifié par chromatographie sur colonne de silice (Ø=3 cm, l=29 cm, éthyle acétate :hexane de 1 :1 à 1 :0) pour donner le TMS-PMI (1,854 g, 25%). RMN ^{1}H (CDCl3), δ (ppm): 0,13 (9 H, s, Si-C$\underline{H}_3$), 4,26 (2 H, m, CH_2), 6,74 (2 H, s, CH=CH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$), δ (ppm): 0,16 (s, Si-$\underline{C}H_3$), 27,96 (s, CH_2), 88,39 (s, Si-C≡$\underline{C}$), 98,4 (s, Si-$\underline{C}$≡C), 134,57 (s, CH=CH), 169,43 (s, C=O).

b) Synthèse du (Triméthylsilyl)-N-propargyl maleimide (TIPS-PMI).

Synthèse de la 3-(tri-isopropyl)prop-2-yn-1-amine (TIPS-propargylamine). Dans un ballon sous atmosphere inerte ont été mélangés 50 mL de THF distillé et la propargylamine (1 mL, 15,6 mmol, 1 eq.). La solution a été refroidie à -78°C, puis nBuLi (12,7 mL, 1,6 M dans l'hexane, 20,33 mmol, 1,3 eq.) a été ajouté. Sous agitation, la solution a été remontée à une température de 0°C afin que le TIPS-Cl (3,97 mL, 18,7 mmol, 1,2 eq.) soit ajouté. Puis la solution a été agitée à température ambiante pendant 2h. Une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ (20 mL) a été ajouté, puis l'amine a été extraite à l'éthyle acétate (3 x 25 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur Na_2SO_4, filtrées et le solvant évaporé au minimum. La TIPS-propargylamine (3,1 g, 91 %) a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (Ø=3 cm, l=23 cm, éthyle acétate :hexane de 19 :1 à 1 :19). RMN ^{1}H (CDCl3), δ (ppm): 1,02 (21 H, m, Si-C$\underline{H}$($C\underline{H}_3$)$_2$), 1,69 (2 H, br. s, NH_2), 3,43 (2 H, s, CH_2).

Synthèse du 1-(3-(tri-isopropylsilyl)prop-2-ynyl)-1H-pyrrole-2,5-dione (TIPS-PMI) La TIPS-propargylamine (3 g, 14,19 mmol, 1 eq.) a été dissout dans 40 mL de toluène dégazé sous atmosphere inerte. Une solution dégazée d'anhydride maléique (1,39 g, 14,19 mmol, 1 eq.) dans 50 mL de toluène a été ajoutée à la seringue au milieu. Le mélange a été agité pendant 1h30 à température ambiante. $ZnBr_2$ (3,2 g, 14,2 mmol, 1 eq.) a été ensuite ajouté. Puis pendant que la température de la solution monte à 80°C, une solution de HMDS (4,5 mL, 21,3 mmol, 1,5 eq.) dans 40 mL de toluène a été additionnée doucement (environ 20 minute à la seringue). Le mélange a été agité pendant 3,5h à 80°C avant d'être refroidi à température ambiante. 100 mL d'une solution aqueuse d'HCl (0,5 M) a été utilisée pour acidifier le mélange, puis une extraction à l'éthyle acétate (3 x 60 mL) a été faite. La phase organique a été lavée avec une solution aqueuse de $NaHCO_3$ (4 x 100 mL). La phase organique a ensuite été séchée sur Na_2SO_4, filtrée et le solvant évaporé au minimum. L'huile brune obtenue a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (Ø=3 cm, l=21 cm, éthyle acétate :hexane de 1 :10 à 10 :1) pour obtenir le TIPS-PMI (2,23 g, 54 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ (ppm): 1,01 (21 H, m, Si-C$\underline{H}$($C\underline{H}_3$)$_2$), 4,29 (2 H, s, CH_2), 6,72 (2 H, m, CH=CH) . Rf: 0,6 (éthyle acétate/ hexane: 1/10).

c) Synthèse du (Triethylsilyl)-N-propargyl maleimide (TES-PMI).

La synthèse de ce TES-MI a été adaptée de la littérature[24,72-74].

Synthèse de la 3-(triethylsilyl)prop-2-yn-1-amine (TES-propargylamine).[24,73] Propargylamine (2,23 mL, 34 mmol, 1,5 eq.) a été solubilisée dans du THF distillé (40 mL) et le mélange a été refroidi à -78°C sous atmosphère inerte. Après 15 minutes d'agitation, une solution de *n*BuLi (28 mL, 1,6 M dans l'hexane, 44,9 mmol, 1,3 eq.) est ajoutée goutte à goutte à la seringue. Puis, le mélange jaune clair obtenu a été maintenu à une température de 0°C le temps d'ajouter doucement à la seringue le chlorotriethylsilane (TES-Cl) (3.86 mL, 23 mmol, 1 eq.). Ensuite, la mixture a été agitée à température ambiante (r.t.)

pendant 20h. Le mélange résultant est quenché avec une solution aqueuse de NH_4Cl (20 mL). Le solvant (THF) a été évaporé, et la solution aqueuse a été acidifiée avec de l'acide chlorhydrique (HCl, 1 M, 50 mL). La phase aqueuse a été extraite avec de l'éthyle acétate (3 x 20 mL) et son pH a été ajusté à 10 avec une solution aqueuse de $NaHCO_3$ saturée (20 mL). La phase aqueuse a été à nouveau extraite avec de l'éthyle acétate (3 x 20 mL), et a été combinée aux autres fractions organiques déjà récoltées. Ces fractions ont été séchées sous Na2SO4, filtrées et concentrées sous vide. Le concentré a été purifié par chromatographie sur colonne de silice (Ø=3 cm, l=22 cm, DCM) pour donner le 3-(triethylsilyl)prop-2-yn-1-amine sous forme d'huile jaune (1.992 g, 11.8 mmol, 51%). RMN ^{1}H (CDCl3), δ (ppm): 0,55-0,57 (6 H, m, Si-(CH_2-CH_3)$_3$), 0,93-0,95 (9 H, m, Si-(CH_2-CH_3)$_3$), 1,88 (2 H, br. s, NH_2), 3,4 (2 H, s, CH_2). Rf: 0,11 (DCM/ hexane: 1/1), 0,2 (DCM/MeOH: 24/1).

Synthèse du 1-(3-(triethylsilyl)prop-2-ynyl)-1H-pyrrole-2,5-dione (TES-PMI). Ce composé a été synthétisé à partir de l'acide maléique anhydre et de la TES-propargylamine en deux étapes.

1st Etape:[72] L'anhydride maléique (298 mg, 2,95 mmol, 1 eq.) a été dissout dans l' acétone (2 mL) sous atmosphère inerte et chauffé à reflux. Une solution de TES-propargylamine (500 mg, 2,95 mmol, 1 eq.) dans l'acétone a été ajoutée à la seringue à la solution d'anhydride maléique au reflux. Après 3h, le solvant a été évaporé pour obtenir un solide brun (0,71 g, 2,655 mmol, 90%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6), δ (ppm): 0,57 (6 H, m, Si-($\underline{CH_2}$-CH_3)$_3$), 0,95 (9 H, m, Si-(CH_2-$\underline{CH_3}$)$_3$), 3,31 (1 H, br. s, NH), 4,05-4,06 (2 H, m, CH_2), 6,27-6,31 (2 H, m, CH=CH), 9,15 (1 H, br. s, OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$), δ (ppm): 4,15 (s, Si-($\underline{CH_2}$-CH_3)$_3$), 7,32 (s, Si-(CH_2-$\underline{CH_3}$)$_3$), 31,14 (s, CH_2), 87,52 (m, Si-C≡$\underline{C}$), 99,56 (s, Si-$\underline{C}$≡C), 131,17 (s, CH=CH), 136,38 (s, CH=CH), 165,72 (s, C=O).

2ème Etape [74]: L'adduit formé (710 mg, 2.655 mmol, 1,6 eq.) et de l'acétate sodium (136 mg, 1,659 mmol, 1 eq.) ont été dissouts dans de l'acide acétique anhydre (15 mL) sous atmosphère inerte. La solution a été agitée à 50°C pendant 15,5 h, refroidie à température ambiante (r.t.) et agitée à nouveau pendant 6,5 h. La réaction a été quenchée avec de l'eau (20 mL) et extraite avec du toluène (3 x 50 mL). La phase organique a été séchée sur Na_2SO_4, filtrée et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie sur silice (Ø= 3 cm, l= 20 cm, ethyl acetate/*n*hexane: 1/4) pour donner le 1-(3-(triethylsilyl)prop-2-ynyl)-1H-pyrrole-2,5-dione sous l'état d'huile brune (346 mg, 1,39 mmol, 52 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$), δ (ppm): 0,57 (6 H, m, Si-($\underline{CH_2}$-CH_3)$_3$), 0,95 (9 H, m, Si-(CH_2-$\underline{CH_3}$)$_3$), 4,3 (2 H, s, CH_2), 6,74 (2 H, s, CH=CH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$), δ (ppm): 4,32 (s, Si-($\underline{CH_2}$-CH_3)$_3$), 7,46 (s, Si-(CH_2-$\underline{CH_3}$)$_3$), 28,04 (s, CH_2), 85,98 (s, Si-C≡$\underline{C}$), 99,60 (s, Si-$\underline{C}$≡C), 131,17 (s, CH=CH), 169,43 (s, C=O).

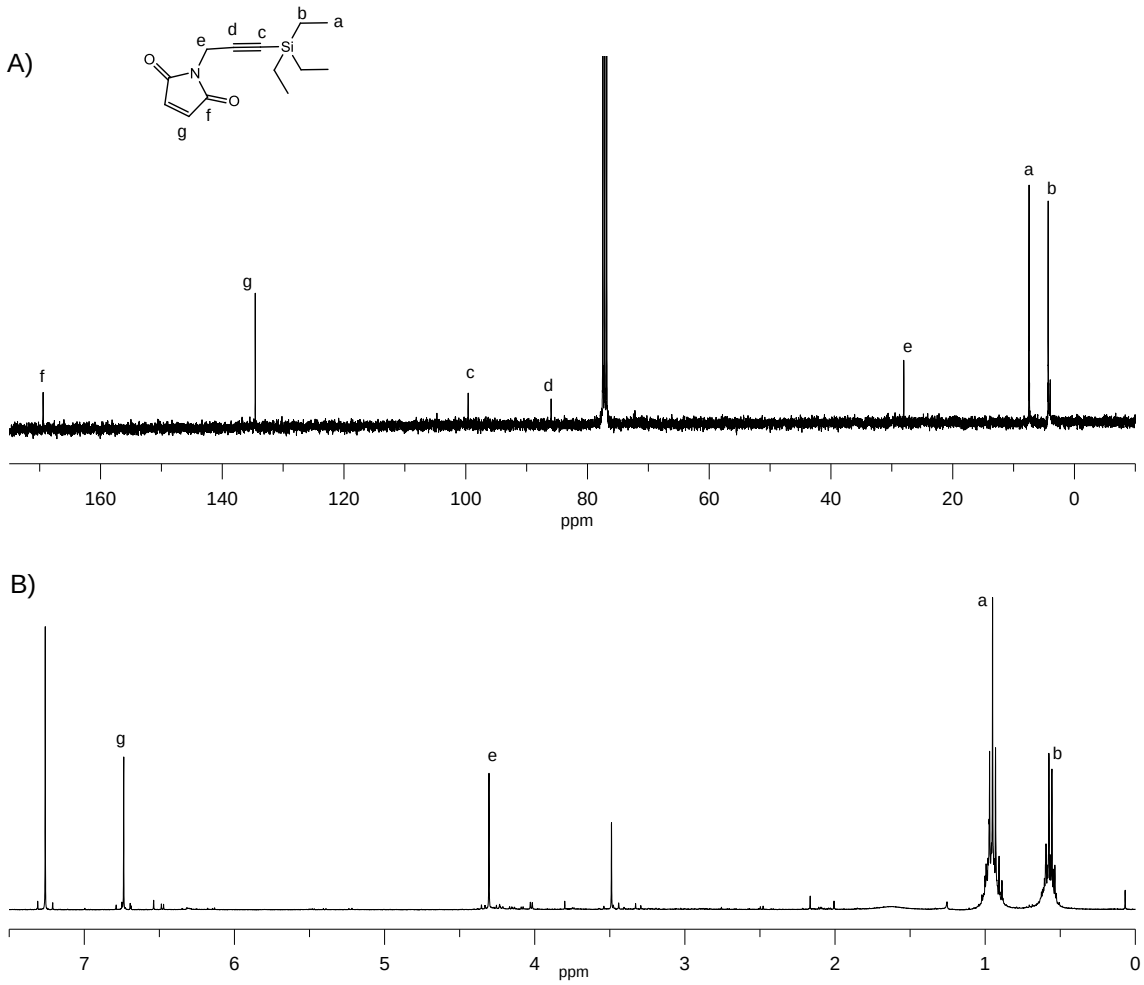


Figure 3.X.B.b.1. Spectres RMN ^{1}H (B) et ^{13}C (A) du TES-PMI, enregistrés dans $CDCl_3$ à température ambiante.

E. Exemple de synthèse d'un polymère avec un N-propargyl-maléimide protégé en début de chaîne par NMP et ATRP

Par ATRP. La dNBipy (2 eq.), le bromure de cuivre(I) (1 eq.) et le N-propargyl-maléimide protégé (1 eq.) sont introduits dans un ballon, scellé avec un septum et purgé sous atmosphere inerte pendant 30 minutes. Puis le styrène dégazé (100 eq.) et le methyl-2-bromopropionate (1 eq.) ont été ajoutés à la seringue. Le mélange est immergé dans un bain d'huile préalablement chauffé à 110°C pendant 410 minutes. Durant la polymérisation, des échantillons de brute de réaction ont été prélevés à la seringue dégazée pour faire un suivi cinétique de l'incorporation du maléimide et de la conversion du styrène. A la fin de la polymérisation, le mélange visqueux a été refroidi, dilué dans un minimum de THF et le polymère est précipité dans le méthanol froid.

Par NMP. Le BlocBuilder® (1 eq.) et le N-propargyl-maléimide protégé (1 eq.) ont été introduits dans un ballon, scellé avec un septum et purgé sous atmosphere inerte pendant 30 minutes. Puis le styrène dégazé (100 eq.) a été ajouté à la seringue. Le mélange est immergé dans un bain d'huile préalablement

chauffé à 120°C pendant 240 minutes. Durant la polymérisation, des échantillons de brut de réaction ont été prélevés à la seringue dégazée pour faire un suivi cinétique de l'incorporation du maléimide et de la conversion du styrène. A la fin de la polymérisation, le mélange visqueux a été refroidi, dilué dans un minimum de THF et le polymère a été précipité dans le méthanol froid.

F. Exemple de synthèse du polymère précurseur par NMP

Exemple de P_2. Le BlocBuilder® (100 mg, 0,26 mmol, 1 eq.) et le TIPS-PMI **1** (305 mg, 1,05 mmol, 4 eq.) ont été additionnés dans un ballon, scellé avec un septum et purgé à l'argon pendant 30 minutes. Puis, 3 mL de styrène dégazé (26,2 mmol, 100 eq.) et 1,4 mL d'anisole dégazé ont été ajoutés à la seringue également dégazée. Le mélange a été immergé dans un bain d'huile préchauffé à 120°C. Après 75 minutes de polymérisation, une solution dégazée de 261 mg TES-PMI **2** (1,05 mmol, 4 eq.) dans 0,8 mL d'anisole a été ajoutée avec une seringue purgée. Puis, après 215 minutes de polymérisation, une solution dégazée de 261 mg TMS-PMI **3** (1,05 mmol, 4 eq.) dans 0,6 mL d'anisole a été ajoutée avec une seringue purgée. Durant la polymérisation, des échantillons du brut de solution ont été prélevés avec des seringues purgées pour suivre la cinétique d'incorporation de **1**, **2** et **3** dans la chaîne polymère en croissance par spectroscopie ^{1}H-RMN. Après 4,5 heures de polymérisation, le mélange de réaction a été refroidi à température ambiante, dilué dans une petite quantité de THF et précipité dans un large excès de méthanol froid. Le copolymère précipité a été filtré, lave avec du méthanol (3 x 10 mL) et séché à température ambiante. SEC: M_n= 13700 g.mol^{-1}; M_w/M_n= 1,24. Cette procédure permet la formation des copolymères $\mathbf{P_1}$ et $\mathbf{P_2}$ contenant 2 ou 4 équivalents d'alcynes protégés par site, respectivement (**Tableau 3.VI.1**).

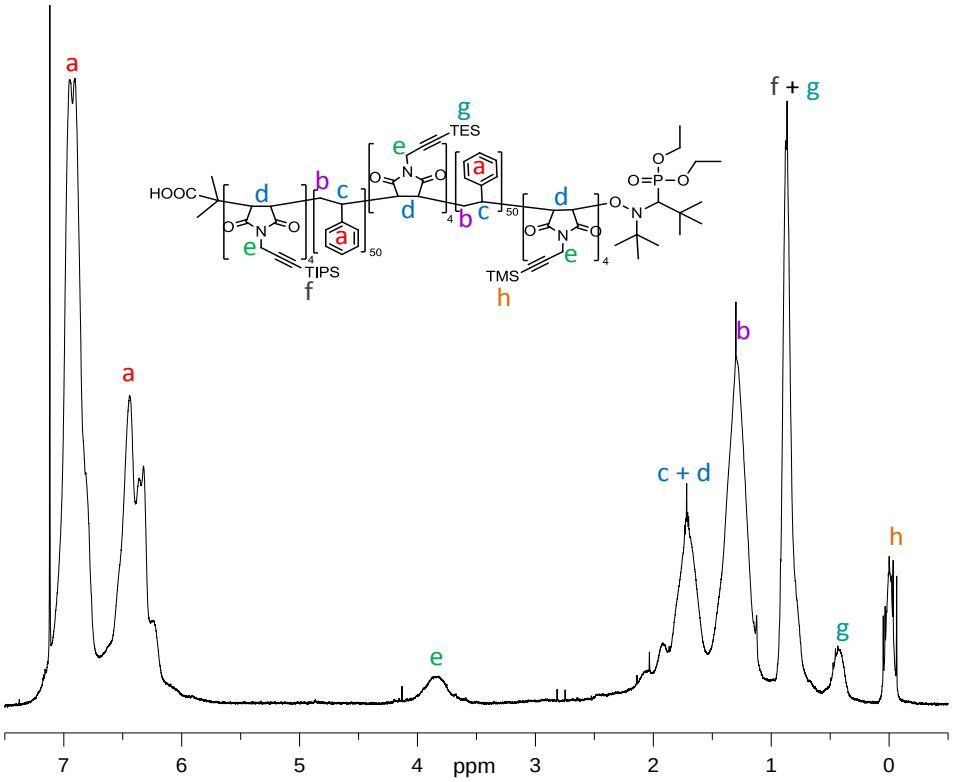
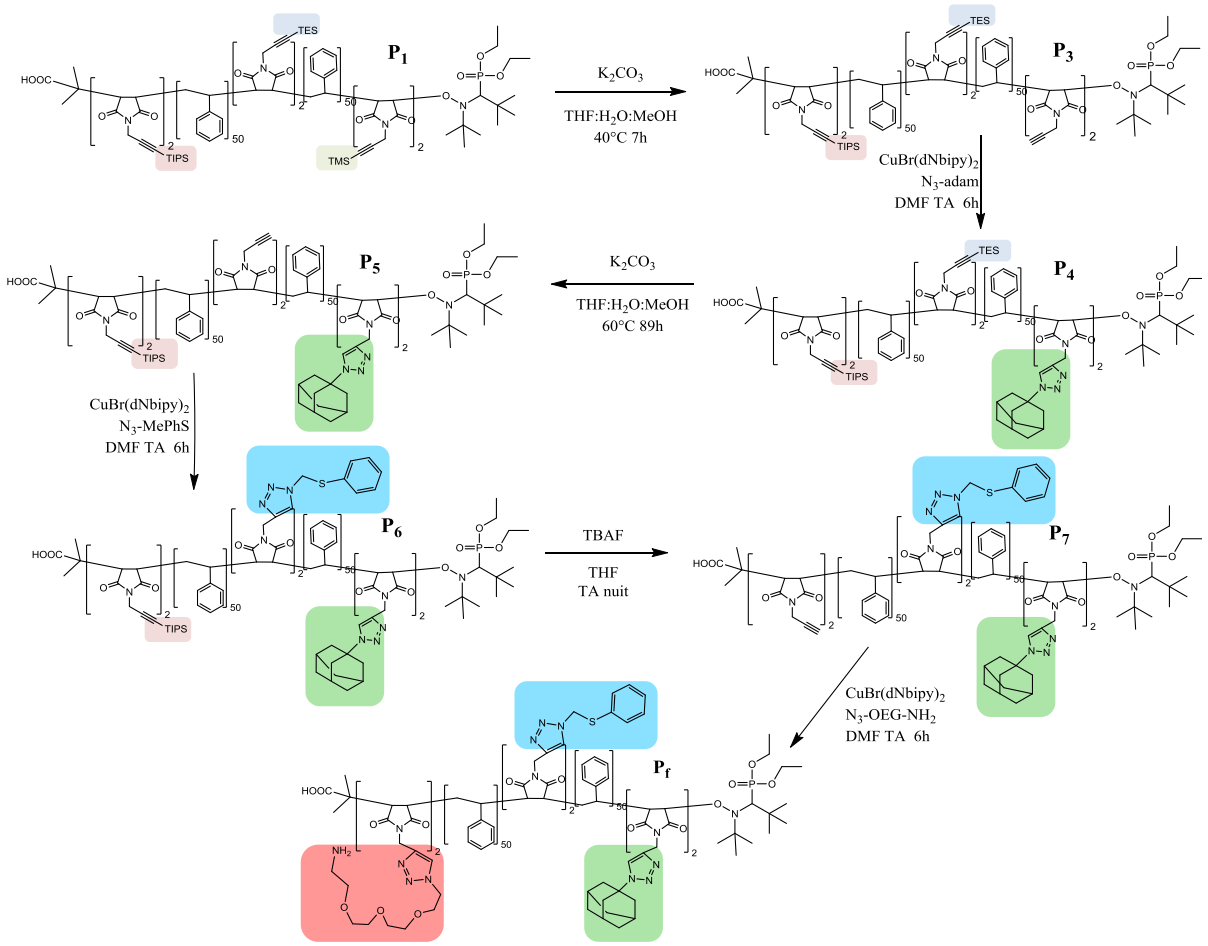


Figure 3.X.D.1. Spectre RMN ^{1}H polymère précurseur tri-fonctionnalisé **P_2**, enregistrés dans $CDCl_3$ à température ambiante.

G. Exemple de synthèse des copolymères tri-fonctionnalisés par les azotures modèles.



a) Déprotection des groupes protecteurs trimethylsilyl (TMS) en présence d'une base faible.

Le copolymère **P_1** protégé des groupes TIPS, TES, et TMS (300 mg, 25,9 µmol, 1 eq.) a été dissout dans 15 mL de THF. Une solution de 150 mg de K_2CO_3 (1,1 mmol, 21 eq./groups protecteurs TMS) dans 9 mL d'un mélange MeOH/H_2O: 2/1 a été ajouté, et le système a été agité à 40°C pendant 7h. Les solvants ont été évaporés et le polymère a été dissout dans un minimum de THF. Puis, le polymère a été précipité dans une grande quantité de méthanol froid, filtré et séché. Cette procédure conduit à la formation du copolymère **P_3**. L'analyse RMN ^{1}H du copolymère purifié, dans $CDCl_3$, indique une déprotection quantitative du groupement TMS.

*b) Réaction CuAAc entre azidoadamantane et et les fonctions alcynes terminales du copolymère **P_3**.*

Le CuBr (2,5 mg, 17,6 µmol, 2 eq.), la dNbipy (14,4 mg, 35,2 µmol, 4 eq.), le 1-azidoadamantane (3,1 mg, 17,6 µmol, 2 eq.), et le polymère **P_3** (100 mg, 8,78 µmol, 1 eq.) ont été ajoutés dans un ballon, purgé à l'argon pendant 30 minutes. 3 mL de DMF dégazée ont été ajoutés et le mélange a été agité à température ambiante pendant 6h. Par la suite, le polymère a été précipité dans du méthanol, filtré et séché. Le copolymère **P_4** fonctionnalisé par des groupements adamantane a ainsi été obtenu. Les analyses RMN ^{1}H du copolymère purifié, dans $CDCl_3$, montre l'apparition d'un nouveau signal à 4,4 ppm correspondant au CH_2 en α du cycle triazole formé.

*c) Déprotection du groupe triethylsilyl (TES) protégeant quelques fonctions alcynes du polymère **P_4** en présence d'une base faible.*

Le copolymère **P_4** (100 mg, 8,5 µmol, 1 eq.) a été dissout dans 10 mL de THF. Une solution de 87 mg de K_2CO_3 (0,97 mmol, 37 eq./groups protecteurs TES) dans 6 mL d'un mélange MeOH/H_2O: 2/1 ont été ajoutés au système qui a alors été agité à 60°C pendant 89h. Les solvants ont été évaporés, et le polymère a été dissout dans un minimum de THF. Puis, le polymère a été précipité dans du méthanol froid, filtré et séché. Cette stratégie conduit à la formation du copolymère **P_5** fonctionnalisé par des groupements adamantane, des alcynes terminaux et des alcynes protégés de groupes TIPS. Les analyses RMN ^{1}H, du copolymère purifié, dans $CDCl_3$, confirment la déprotection quantitative du groupe TES.

*d) Réaction CuAAc entre azidomethyl phenyl sulfide et les fonctions alcynes terminales du copolymère **P_5**.*

Le CuBr (1,5 mg, 10,4 µmol, 2 eq.), la dNbipy (8,5 mg, 20,8 µmol, 4 eq.) et le copolymère **P_5** (60mg, 5,19 µmol, 1 eq.) ont été introduits dans un ballon et dégazés à l'argon pendant 30 minutes. 3 mL de DMF dégazée ont été ajoutés suivi par l'addition de 1,5 µL de azidomethyl phenyl sulfide (10,4 µmol, 2 eq.). La mixture a été agitée à température ambiante pendant 6h. Puis, le polymère a été précipité dans du méthanol froid, filtré et séché. Ce protocole permet la formation du copolymère **P_6** fonctionnalisé de groupements methyl phenyl sulfide et adamantane. L'analyse RMN ^{1}H du copolymère purifié, dans $CDCl_3$, indique l'introduction d'un nouveau signal à 5,4 ppm attribué au CH_2 en α du groupe sulfide et un grossissement du signal à 4,4 ppm correspondant au CH_2 en α du cycle triazole.

*e) Déprotection du groupe triisopropylsilyl (TIPS) protégeant quelques fonctions alcynes du copolymère **P_6**.*

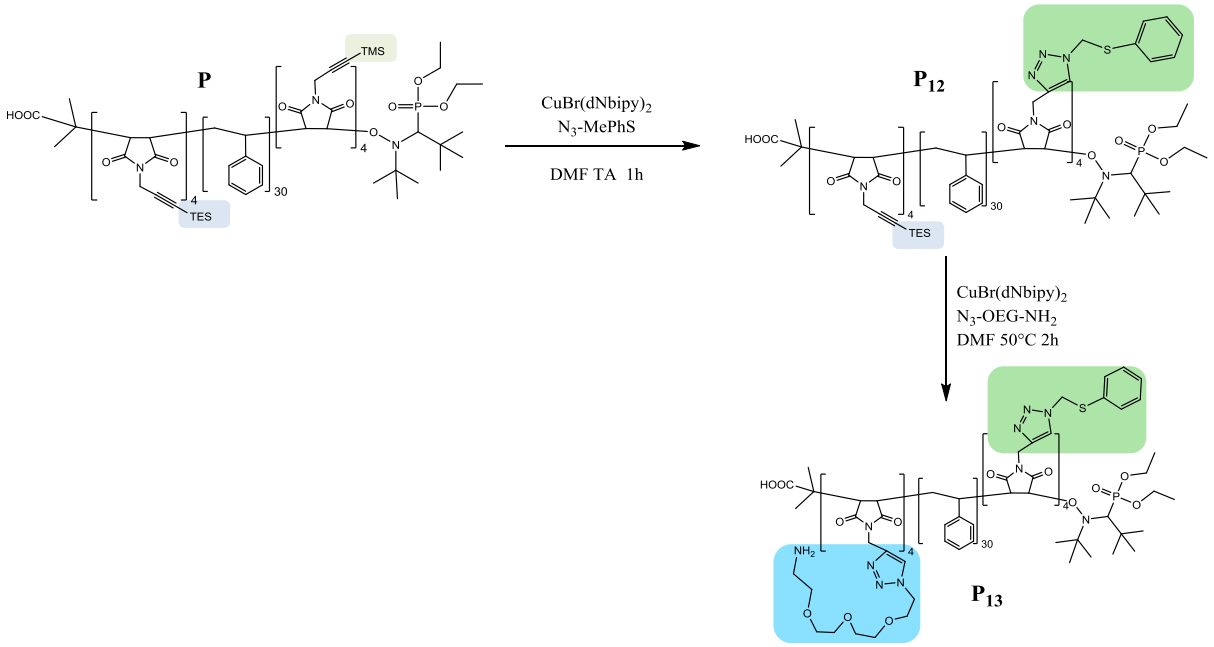
Le copolymere **P_6** (150 mg, 8,77 µmol, 1 eq.) a été ajouté dans un ballon, dégazé avec de l'argon avant l'addition de 3 mL de THF distillé. Le tetra-n-butyl ammonium fluoride (TBAF, 1M dans THF, 87.5 µL, 87.5 µmol, 5 eq./groupes protecteurs TIPS) y a été ajouté, et la mixture a été agitée à température ambiante toute une nuit. La solution a été concentrée, et le polymère a été précipité dans une large quantité de méthanol froid, filtré et séché. Cette procédure conduit à la formation du copolymère **P_7** portant des

fonctions alcyne terminales. L'analyse RMN ^{1}H du copolymère purifié, dans $CDCl_3$, indique la déprotection quantitative des groupes TIPS.

*f) Réaction CuAAc entre 11-azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amine et les fonctions alcynes terminales du copolymère **P_7**.*

Le CuBr (2,6 mg, 18,2 µmol, 2 eq.), la dNbipy (14,9 mg, 39,6 µmol, 4 eq.), et le polymère **P_7** (150 mg, 9,11 µmol, 1 eq.) ont été introduits dans un ballon et dégazés sous atmosphère inerte pendant 30 minutes. 3 mL de DMF dégazé ont été ajoutés, suivi par l'addition du 11-azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amine (3,61 µL, 18,2 µmol, 2 eq.). Le mélange a été agité à température ambiante pendant une nuit (13h). Puis, le polymère a été précipité dans du méthanol froid, filtré et séché. Ce protocole conduit à la formation du copolymère tri-fonctionnalisés **P_f**. L'analyse RMN ^{1}H du copolymère purifié, dans $CDCl_3$, indique la croissance du signal à 4,4 ppm correspondant au CH_2 en α du cycle triazol et l'apparition d'un nouveau signal à 3,6 ppm correspondant au CH_2 des unités éthylène glycol.

H. Exemple de synthèse du copolymère bi-fonctionnalisés par protection-greffage in situ.



*a) Exemple de synthèse du précurseur bi-fonctionnel **P***

268 mg BlocBuilder® (0,71 mmol, 1 eq.) et 704 mg de TES-PMI **2** (2,82 mmol, 4 eq.) ont été introduits dans un ballon, scellé avec un septum et purgé sous atmosphere inerte pendant 30 minutes. 2 mL de styrène dégazé (21,6 mmol, 30 eq.) and 1 mL anisole dégazée ont été ajoutés à la seringue purgée. Le mélange limpide a été immergé dans un bain d'huile préchauffé à 120°C. Après 125 minutes de polymérisation, une solution dégazée de 585 mg TMS-PMI **3** (2,82 mmol, 4 eq.) dissout dans 0,3 mL anisole dégazé a été introduite dans le milieu de polymérisation. Durant la polymérisation, des échantillons de brut de réaction ont été prélevés à la seringue dégazée pour faire un suivi cinétique de

l'incorporation du maléimide **2** et **3** dans la chaîne polymère en croissance. Après 156 minutes de polymérisation, le mélange de réaction a été refroidi, dilué dans un minimum de THF et le polymère a été précipité dans un grand volume de méthanol. Le copolymère précipité **P** (1,685 g) a été analysé par RMN ^{1}H et SEC: M_n= 5153 g.mol^{-1}; M_w/M_n= 1,21.

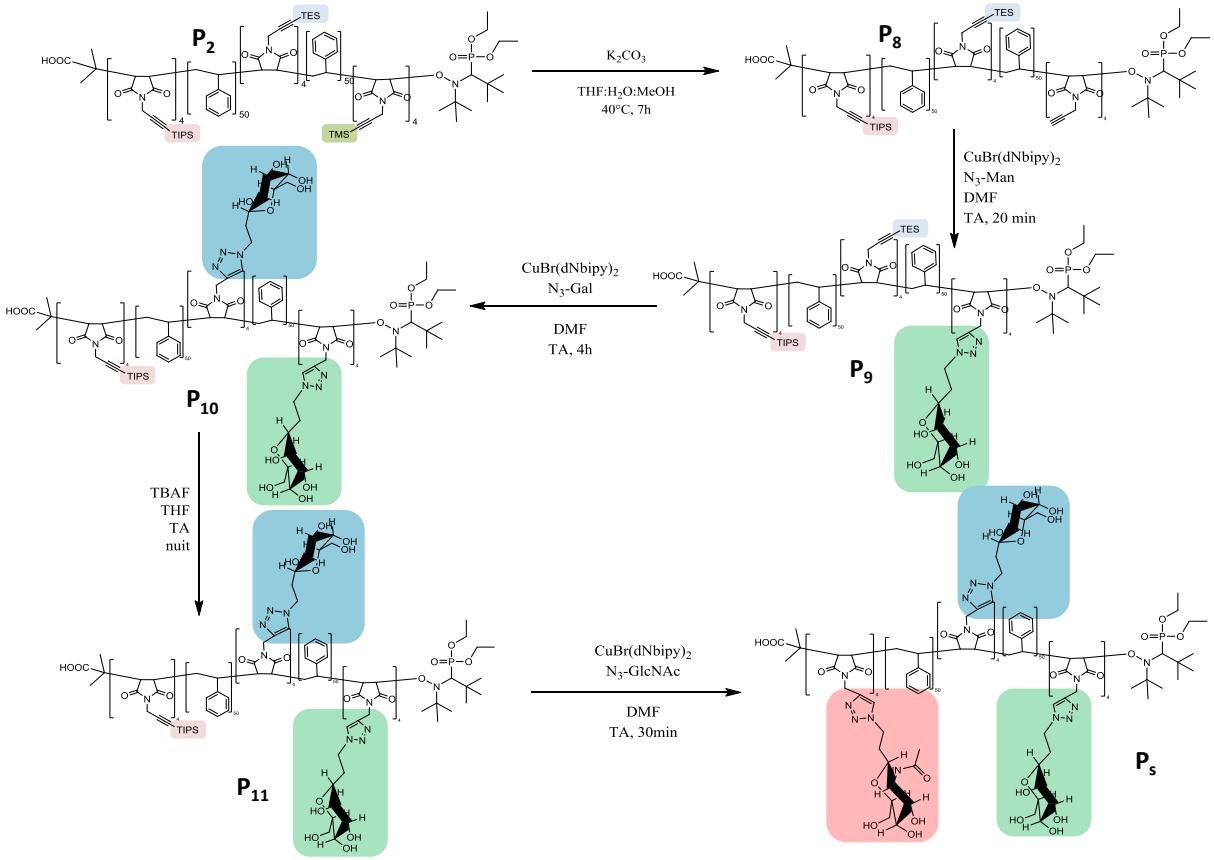
*b) Déprotection du groupement TMS et réaction CuAAc avec azidomethyl phenyl sulfide in situ du copolymère **P**.*

2,8 mg CuBr (19,4 μmol, 4 eq.), 15,8 mg dNbipy (38,8 μmol, 8 eq.), et 25 mg du copolymère **P** (4,85 μmol, 1 eq.) ont été introduits dans un ballon purgé sous atmosphere inerte pendant 30 minutes. 0,75 mL de DMF-d_7 dégazée, puis 3,2 μL azidomethyl phenyl sulfide (19,4 μmol, 4 eq.) ont été ajoutés et le mélange a été agité pendant une heure à température ambiante. Lors de la réaction, des échantillons de brut de réaction ont été prélevés toutes les 10 minutes afin de suivre la déprotection du groupe TMS et la 1,3-cycloaddition entre l'azoture et l'alcyne. Ensuite, le polymère a été précipité dans du méthanol froid, lavé et séché. Le polymère mono-fonctionnalisé $\mathbf{P_{12}}$ a été analysé par RMN ^{1}H à temperature ambiante dans $CDCl_3$. La transformation du signal large à 0,13 ppm du TMS protégeant l'alcyne du polymère est devenu un pic fin du TMS-Br libre à 0 ppm. L'analyse montre aussi l'apparition d'un nouveau signal à 5,43 ppm correspondant au CH_2 en α du sulfide, et du signal à 4.32 ppm des protons du CH_2 en α du cycle triazole.

c) Déprotection du groupement TES et réaction CuAAc avec le 11-azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amine in situ du copolymère $\mathbf{P_{12}}$.

5,2 mg CuBr (36,2 μmol, 4 eq.), 29,6 mg dNbipy (72,4 μmol, 8 eq.), et 50 mg copolymère $\mathbf{P_{12}}$ (9,1 μmol, 1 eq.) ont été introduits dans un ballon purge sous atmosphere inerte pendant 30 minutes. 0,75 mL de DMF-d_7 dégazée, et 8,7 μL du 11-azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amine (36,2 μmol, 4 eq.) ont été ajoutés et le mélange a été agité à 50°C pendant 2h. Au cours de la réaction, des échantillons de brut de réaction ont été prélevés, toutes les 20 minutes pendant la première heure puis toutes les 15 minutes la dernière heure, afin de suivre la déprotection du groupe TES et la 1,3-cycloaddition entre l'azoture et l'alcyne Ensuite, le polymère a été précipité dans du méthanol froid, lavé et séché Le polymère di-fonctionnalisé $\mathbf{P_{13}}$ a été analysé par RMN ^{1}H à temperature ambiante dans $CDCl_3$. Le suivi cinétique de la réaction permet d'observer la transformation des larges signaux du groupement TES en quadruplet à 0,46 ppm correspondant aux CH_2 du TES-Br et en multiplet à 0,9 ppm des CH_3 du TES-Br, ceux-ci disparaissant sur le spectre du polymère purifié. Le signal à 4,32 ppm correspondant aux CH_2 en α du cycle triazole a également doublé. Et un large signal entre 3,35 et 3,63 ppm est apparu et correspond aux protons de la chaîne pégylée, greffée sur la chaîne.

G. *Exemple de synthèse d'un copolymère tri-biofonctionnalisé avec des hexoses.*



d) Déprotection des groupes protecteurs trimethylsilyl (TMS)du polymère précurseur en présence d'une base faible.

Le copolymère **P_2** tri-protégé des groups TIPS-, TES-, TMS- (500 mg, 43,1 µmol, 1 eq.) a été dissout dans 10 mL de THF. Une solution de 500 mg de K_2CO_3 (3,6 mmol, 21 eq./groupe protecteur TMS) dans 8 mL d'un mélange MeOH/H_2O: 3/1 a été ajoutée, et le système hétérogène a été agité à 40°C pendant 7h. Les solvants ont été évaporés puis le polymère a été dissout dans du THF pour être précipité dans du méthanol, filtré et séché. Cette procédure conduit à la formation du copolymère **P_8** portant des fonctions alcynes protégées par les groupes TIPS, TES et les alcynes terminaux fraichement formés. La spectroscopie RMN ^{1}H du copolymère purifié, enregistré dans $CDCl_3$, indique le clivage quantitatif du groupe protecteur TMS.

e) Réaction CuAAc entre l'Azido-Man et l'alcyne terminal du copolymère P_8.

Le CuBr (16,6 mg, 116 µmol, 4 eq.), la dNbipy (94,8 mg, 232 µmol, 8 eq.), l'azido-Man (28,9 mg, 116 µmol, 4 eq.) et le copolymère **P_8** (400 mg, 29 µmol, 1 eq.) ont été ajoutés dans un ballon qui a ensuite été purgé sous atmosphère inerte (Ar) pendant 30 minutes. 3 mL de DMF dégazée ont été ajoutés et la solution a été agitée à température ambiante pendant 20 minutes. Le polymère est purifié par

précipitation dans une grande quantité de méthanol, filtré et séché. Cette procédure conduit à la formation du copolymère **P_9** fonctionnalisé de mannoses pendants. L'analyse RMN ^{1}H, dans DMSO-d_6, du copolymère purifié montre l'apparition de nouveaux signaux entre 3,1 et 4,7 ppm correspondant aux différents protons du mannose.

*f) Déprotection des fonctions TES protégeant des alcynes et réaction CuAAc de l'Azido-Gal in situ sur le copolymère **P_9***

Le CuBr (12,6 mg, 88 µmol, 4 eq.), la dNbipy (72 mg, 0,18 mmol, 8 eq.), l'azido-Gal (22 mg, 88 µmol, 4 eq.) et le copolymère **P_9** (319 mg, 22 µmol, 1 eq.) ont été ajoutés dans un ballon qui a ensuite été purgé sous atmosphère inerte pendant 30 minutes. Un volume de 3 mL de DMF dégazé a été ajouté et la solution a été agitée à température ambiante pendant 4h. Le polymère est purifié par précipitation dans une grande quantité de méthanol froid, filtré et séché. Cette procédure conduit à la formation du copolymère **P_{10}** fonctionnalisés de mannoses et galactoses pendants. L'analyse RMN ^{1}H, dans DMSO-d_6, du copolymère purifié montre la disparition du large signal du groupe TES à 0,43 ppm, mais égalemnt l'apparition de nouveaux signaux entre 3,1 et 5,0 ppm correspondant aux protons du galactose (mais ces signaux se supperposent avec ceux des protons du mannose).

*g) Déprotection desalcyne protégé par le groupe triisopropylsilyl (TIPS) sur le copolymère **P_{10}**.*

Le copolymère **P_{10}** (137 mg, 9,1 µmol, 1 eq.) a été ajouté dans un ballon, dégazé avec de l'argon avant l'addition de 3 mL de THF distillé et de 20 µL de TBAF (1M dans THF, 0,18 mmol, 5 eq./groupes protecteurs TIPS). La mixture a été agitée à température ambiante toute une nuit. La solution a été concentrée, et le polymère a été précipité dans une large quantité de méthanol froid, filtré et séché. Cette procédure conduit à la formation du copolymère **P_{11}** portant des fonctions alcynes terminales. L'analyse RMN ^{1}H du copolymère purifié, dans DMSO-d_6, indique la déprotection quantitative des groupes TIPS.

*h) Réaction de cycloaddition CuAAc de l'azido-GlcNAc et des alcynes terminaux du copolymère **P_{11}**.*

Le CuBr (4,1 mg, 29 µmol, 4 eq.), la dNbipy (24 mg, 58 µmol, 8 eq.), l'azido-GlcNAc (7 mg, 29 µmol, 4 eq.) et le copolymère **P_{11}** (104 mg, 7,2 µmol, 1 eq.) ont été introduits dans un ballon purgé sous atmosphere inerte pendant 30 minutes. 3 mL of DMF dégazée ont été ajoutés et la solution a été agitée à température ambiante pendant 30 minutes sous pression réduite. Cette procédure conduit à la formation du copolymère tri-biofonctionnalisé **P_s**. L'analyse RMN ^{1}H du copolymère purifié, dans DMSO-d_6, montre l'accroissement des signaux dans la zone comprise entre 3,1 et 5,0 ppm caractéristiques des protons des trois différents hexoses.

H. Données et Figures

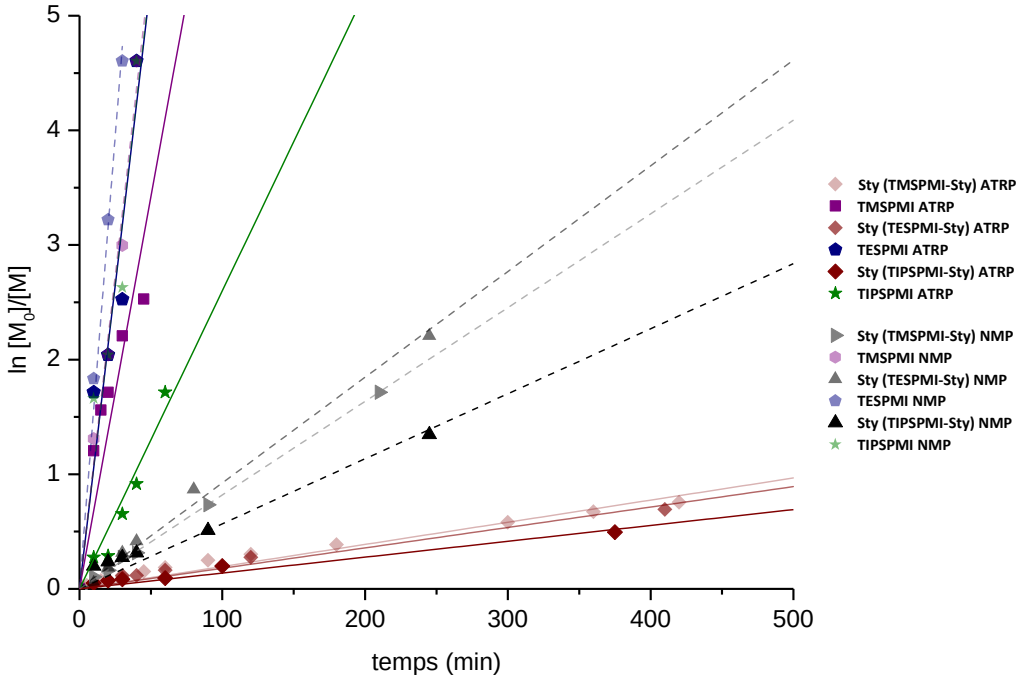


Figure 3.X.H.1. Courbe semi-logarithmique des conversions de monomères en fonction du temps du suivi de la copolymérisation d'une large quantité de styrène (S, 100 eq.) avec le *N*-propargyl-maléimide protégé (1 eq.) introduit en début de chaîne par NMP ou ATRP pour les tests de polymérisation discutés à la **partie 3.III.A**.

Tableau 3.X.H.2. Tables récapitulatives des données cinétiques calculées par spectroscopie RMN 1 H pour les copolymérisations du styrène avec une unité de *N*-propargyl-maléimide en début de chaîne. Les rapports de réactivité du styrène ont été calculés par la méthode de Jaacks **(cf. partie 3.III.A**) pour chaque polymérisation.

(TMS-PMI)-co-PS-Br ATRP						
Temps (min)	$[S]_t$	$[TMS\text{-}PMI]_t$	$Ln([S]/[S]_0)$	$Ln([MI]/[MI]_0)$	$r_S(_{TMS\text{-}PMI})$	$r_S(_{TMS\text{-}PMI})$ moyen
10	0,95	0,3	0,0513	1,204	0,043	
15	0,93	0,21	0,0726	1,5606	0,047	
20	0,93	0,18	0,0726	1,7148	0,042	0,0478
30	0,9	0,11	0,1054	2,2073	0,048	
45	0,86	0,08	0,1508	2,5278	0,059	
(TES-PMI)-co-PS-Br ATRP						
Temps (min)	$[S]_t$	$[TES\text{-}PMI]_t$	Ln([S]/[S]0)	Ln([MI]/[MI]0)	$r_S(_{TES\text{-}PMI})$	$r_S(_{TES\text{-}PMI})$ moyen
10	0,95	0,18	0,0513	1,4178	0,036	
20	0,93	0,13	0,0726	2,0402	0,036	0,036
30	0,89	0,08	0,1165	2,5258	0,046	
40	0,89	0,01	0,1165	4,6052	0,025	
(TIPS-PMI)-co-PS-Br ATRP						
Temps (min)	$[S]_t$	$[TIPS\text{-}PMI]_t$	Ln([S]/[S]0)	Ln([MI]/[MI]0)	$r_S(_{TIPS\text{-}PMI})$	$r_S(_{TIPS\text{-}PMI})$ moyen
10	0,95	0,76	0,0513	0,2744	0,187	
20	0,93	0,75	0,0726	0,2877	0,252	0,155
30	0,92	0,52	0,0834	0,6539	0,127	
60	0,91	0,18	0,0943	1,7148	0,055	
(TMS-PMI)-co-PS-SG1 NMP						
Temps (min)	$[S]_t$	$[TMS\text{-}PMI]_t$	Ln([S]/[S]0)	Ln([MI]/[MI]0)	$r_S(_{TMS\text{-}PMI})$	$r_S(_{TMS\text{-}PMI})$ moyen
10	0,9	0,27	0,1054	1,3093	0,081	
20	0,85	0,13	0,1625	2,0402	0,079	0,08
30	0,76	0,05	0,2744	2,9957	0,091	
40	0,73	0,01	0,3147	4,6052	0,068	
(TES-PMI)-co-PS-SG1 NMP						
Temps (min)	$[S]_t$	$[TES\text{-}PMI]_t$	Ln([S]/[S]0)	Ln([MI]/[MI]0)	$r_S(_{TES\text{-}PMI})$	$r_S(_{TES\text{-}PMI})$ moyen
10	0,95	0,16	0,0513	1,8326	0,028	
20	0,83	0,04	0,1863	3,2189	0,058	0,051
30	0,73	0,01	0,3147	4,6052	0,068	
(TIPS-PMI)-co-PS-SG1 NMP						
Temps (min)	$[S]_t$	$[TIPS\text{-}PMI]_t$	Ln([S]/[S]0)	Ln([MI]/[MI]0)	$r_S(_{TIPS\text{-}PMI})$	$r_S(_{TIPS\text{-}PMI})$ moyen
10	0,82	0,19	0,1985	1,6607	0,119	
20	0,79	0,13	0,2357	2,0402	0,116	0,102
30	0,76	0,07	0,2744	2,6593	0,103	
40	0,73	0,01	0,3147	4,6052	0,068	

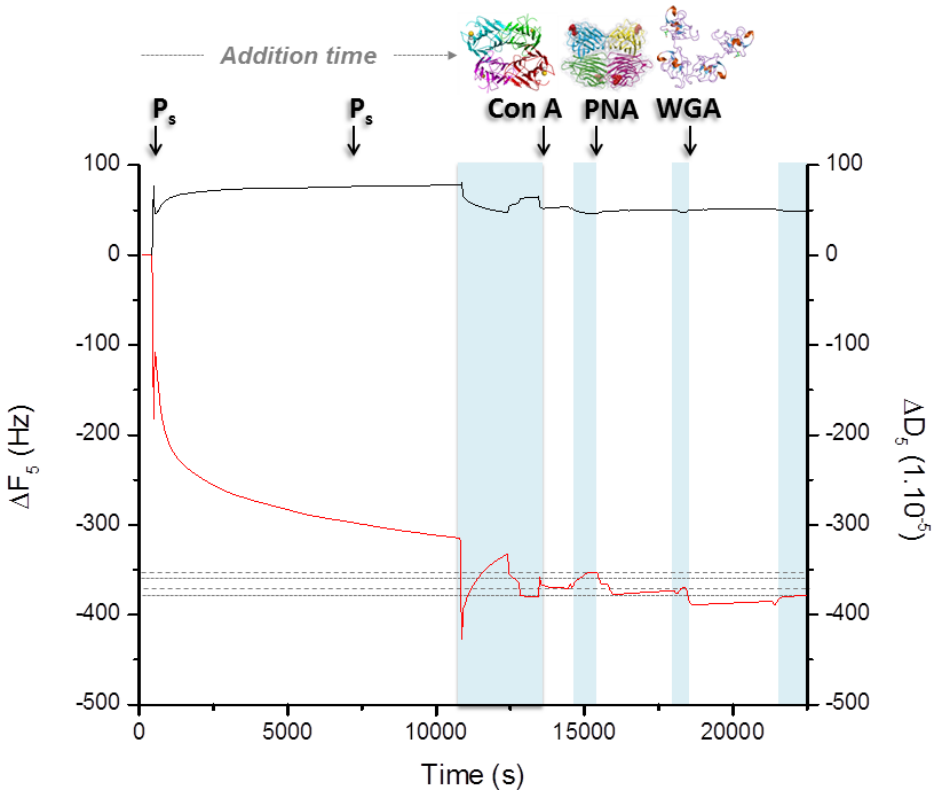


Figure 3.X.H.3. Courbe des variations de fréquence du cristal (rouge) et de dissipation (noir) en fonction du temps, calculée par QCM-D lors du dépôt du polymère témoin $\mathbf{P_1}$ ne portant aucun hexose. La courbe des variations de fréquence, n'évoluant pas en présence des lectines montre la non absorption de celles-ci sur le cristal et la non reconnaissance du polymère témoin. De même l'absence de fluctuation de la courbe de différence de dissipation confirme aussi que les lectines n'interagissent pas avec le polymère.

XI. References.

(1) Ponader, D.; Wojcik, F.; Beceren-Braun, F.; Dernedde, J.; Hartmann, L. *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 1845.

(2) *Polymer Handbook*; 4th ed.; Wiley & Sons: Hardcover, USA, 2005; Vol. 2 Volumes Set.

(3) O'Reilly, R. K.; Joralemon, M. J.; Hawker, C. J.; Wooley, K. L. *Chemistry* **2006**, *12*, 6776.

(4) Zhang, Q.; Collins, J.; Anastasaki, A.; Wallis, R.; Mitchell, D. A.; Becer, C. R.; Haddleton, D. M. *Angew Chem Int Ed Engl* **2013**, *52*, 4435.

(5) Mansfeld, U.; Pietsch, C.; Hoogenboom, R.; Becer, C. R.; Schubert, U. S. *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 1560.

(6) Baradel, N.; Fort, S.; Halila, S.; Badi, N.; Lutz, J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2335.

(7) Greene;, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; 4° Edition ed.; John Wiley & Sons: New Jersey, 2007.

(8) Rostovtsev;, V. V.; Green;, L. G.; Fokin;, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2599.

(9) Tornøe;, C. W.; Christensen;, C.; Meldal, M. *j. org. chem.* **2002**, *67*, 3057.

(10) Massi, A.; Nanni, D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3791.

(11) Lowe, A. B.; Hoyle, C. E.; Bowman, C. N. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 4745.

(12) Brückner, R. *Reaktionsmechanismen* 2nd Edition ed.; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg-Berlin, Germany, 2003.

(13) Chinchilla;, R.; Najera, C. *chem rev* **2007**, *107*, 874.

(14) Davidsohn;, W. E.; Henry, M. C. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 73.

(15) Palmer;, C. J.; Casida, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2857.

(16) Searle, N. E. 1948; Vol. U. S. Patent 2 444 536.

(17) Walker, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5352.

(18) Pfeifer, S.; Lutz, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9542.

(19) Jaacks, V. *Makromol. Chem.* **1972**, *161*, 161.

(20) Zhao, Y.; Li, H.; Liu, P.; Liu, H.; Jiang, J.; Xi, F. *J. Appl. Polym. Sci.* **2002**, *83*, 3007.

(21) Soykan, C.; Erol, İ. *J. Appl. Polym. Sci.* **2004**, *91*, 964.

(22) Berthet, M.-A.; Zarafshani, Z.; Pfeifer, S.; Lutz, J.-F. *Macromolecules* **2010**, *43*, 44.

(23) Chalifoux, W. A.; Ferguson, M. J.; Tykwinski, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 1001.

(24) Valverde, I. E.; Delmas, A. F.; Aucagne, V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7597.

(25) Cai, C.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 732.

(26) Alzeer, J.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 177.

(27) Liang, L.; Astruc, D. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933.

(28) Jin, T.; Yan, M.; Yamamoto, Y. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 1217.

(29) Zhang, X.; Zhang, Y. *Molecules* **2013**, *18*, 7145.

(30) Avti, P. K.; Maysinger, D.; Kakkar, A. *Molecules* **2013**, *18*, 9531.

(31) Fuaad, A. A. H. A.; Azmi, F.; Skwarczynski, M.; Toth, I. *Molecules* **2013**, *18*, 13148.

(32) Haque, M. M.; Peng, X. *Sci. China Chem.* **2014**, *57*, 215.

(33) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Maarseveen, J. H. v. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 51.

(34) Lia, C.; Hea, X.-P.; Zhanga, Y.-J.; Lia, Z.; Gaob, L.-X.; Shia, X.-X.; Xiec, J.; Lib, J.; Chena, G.-R.; Tang, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4212.
(35) Droumaguet, C. L.; Wang, C.; Wang, Q. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1233.
(36) Johnson, J. A.; Finn, M. G.; Koberstein, J. T.; Turro, N. J. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1052.
(37) Sumerlin, B. S.; Vogt, A. P. *Macromolecules* **2010**, *43*, 1.
(38) Binder, W. H.; Sachsenhofer, R. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 952.
(39) Lutz, J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018.
(40) Nandivada, H.; Jiang, X.; Lahann, J. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2197.
(41) Hudalla, G. A.; Murphy, W. L. *Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids* **2009**, *25*, 5737.
(42) Wendeln, C.; Ravoo, B. J. *Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids* **2012**, *28*, 5527.
(43) Lutz, J.-F.; Zarafshani, Z. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2008**, *60*, 958.
(44) Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; D'az, D. D. a.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12705.
(45) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
(46) Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302.
(47) Qin, A.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *Macromolecules* **2010**, *43*, 8693.
(48) Liang, L.; Astruc, D. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 23.
(49) Fournier, D.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1369.
(50) Binder, W. H.; Sachsenhofer, R. *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 15.
(51) Coessens, V.; Matyjaszewski, K. *J. Macromol. Sci., Part A.* **1999**, *36*, 667.
(52) Coessens, V.; Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. *Prog. Polym. Sci.* **2001** *26*, 337.
(53) Helms, B.; Mynar, J. L.; Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15020.
(54) Aucagne, V.; Leigh, D. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4505.
(55) Fletcher, J. T.; Bumgarner, B. J.; Engels, N. D.; Skoglund, D. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 5430.
(56) Öberg, E.; Geng, X.-L.; Santoni, M.-P.; Ott, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6246.
(57) Schmidt, R.; Thorwirth, R.; Szuppa, T.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Hopf, H. *Eur. J. Chem.* **2011**, *17*, 8129.
(58) Ito, H.; Arimoto, K.; Sensul, H.-o.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *38*, 3977.
(59) Chen, Q.; Kuriyama, M.; Soeta, T.; Hao, X.; Yamada, K.-i.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4439.
(60) Lutz, J.-F.; Börner, H. G.; Weichenhan, K. *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, *26*, 514.
(61) Krause, N. *Modern Organocopper Chemistry*; whiley-VCH: Hardcover, 2003.
(62) Rappoport, Z.; Marek, I. *The Chemistry of Organocopper Compounds*; John Wiley & Sons: Hardcover, 2009.
(63) Macomber, D. W.; Rausch, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5325.
(64) Aillon, K. L.; Xie, Y.; El-Gendy, N.; Berkland, C. J.; Forrest, M. L. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2009**, *61*, 457.
(65) Kagan, V. E.; Bayir, H.; Shvedova, A. A. *Nanomed.: Nanotechnol., Biol. Med.* **2005**, *1*, 313.
(66) Sauerbrey, G. *Phys.* **1959**, *155*, 206.
(67) Gu, L.; Luo, P. G.; Wang, H.; Meziani, M. J.; Lin, Y.; Veca, L. M.; Cao, L.; Lu, F.; Wang, X.; Quinn, R. A.; Wang, W.; Zhang, P.; Lacher, S.; Sun, Y.-P. *Biomacromolecules* **2008**, *9*, 2408.

(68) Furneaux, R. H.; Gainsford, G. J.; Lynch, G. P.; Yorke, S. C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9605.
(69) Cai, Y.; Ling, C.-C.; Bundle, D. R. *Organic Letters* **2005**, *7*, 4021.
(70) Norberg, O.; Deng, L.; Aastrup, T.; Yan, M.; Ramström, O. *Analytical Chemistry* **2010**, *83*, 1000.
(71) Schmidt, B. V. K. J.; Fechler, N.; Falkenhagen, J.; Lutz, J.-F. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 234.
(72) Mader, H. S.; Link, M.; Achatz, D. E.; Uhlmann, K.; Li, X.; Wolfbeis, O. S. *Chemistry* **2010**, *16*, 5416.
(73) Weiss, J.; Laschewsky, A. *Macromolecules* **2012**, *45*, 4158.
(74) Searle, N. E. *US Patent 2.444.536* **1948**.

Chapitre 4

Mono-insertions itératives de monomères peu homopolymérisables en PRC : une première piste.

I. Introduction

Depuis les débuts du domaine de la chimie macromoléculaire de précision, un intérêt grandissant a été porté à la mono-insertion. L'insertion stricte et itérative de monomères les uns après les autres semblent être l'une des voies les plus pertinentes pour réguler la microstructure de polymères synthétiques. Cependant, dans des conditions classiques de laboratoire, cet objectif n'est pas simple. Un grand nombre de paramètres expérimentaux doivent être gérés. La chimie employée doit être quantitative et sélective afin d'insérer une unité monomère à la fin de chaque chaîne présente dans le milieu. Les conditions de réaction mais aussi de purification doivent ainsi être complétement maîtrisées. Les réactions secondaires doivent être éliminées ou tout au moins limitées au maximum afin de ne pas engendrer un mélange trop disparate de macromolécules.

Généralement, la constitution d'une macromolécule possédant une séquence ordonnée de comonomères est réalisée par synthèse sur phase solide. L'utilisation d'une résine polymère insoluble facilite les étapes de purification. Cette approche repose sur la présence d'une seule fonction réactive dans les conditions précises de réaction. Ainsi, lors de l'étape de couplage, la réaction est terminée après l'insertion d'un seul monomère. Toutefois, cette nouvelle unité, insérée en fin de chaîne, possède une autre fonction réactive qui peut être activée par déprotection avant une nouvelle étape d'addition. Un tel jeu de protection-déprotection permet de n'insérer qu'une unité par étape et de maîtriser les potentielles réactions secondaires. Cependant cette technique de polymérisation par étape ne peut être employée que pour la préparation de courtes séquences d'oligomères (l'exemple commun des oligopeptides : cinquantaine d'unités peptidiques).

Récemment, des alternatives à la chimie en phase solide ont été étudiées. Parmi ces approches, la mono-insertion dans une polymérisation en chaîne est une stratégie intéressante. La **partie IV** du **chapitre 1** permet de se rendre compte de l'étendu des travaux par voie radicalaire déjà effectués dans ce domaine au cours de ces dernières années. Cet intérêt est dû en particulier à la simplicité de la mise en place de ces polymérisations radicalaires contrôlées. Leur processus reposant sur des équilibres entre espèces dormantes et actives, permettant la croissance simultanée de toutes les chaînes du milieu,

établit une possibilité d'insérer une unité précisément sur toutes les chaînes sans avoir recours à des chimies compliquées de type protection-déprotection. Mais ces travaux de régulation des microstructures par de tels mécanismes n'en sont qu'à leurs balbutiements. Les mécanismes de ces mono-insertions dépendent fortement des conditions d'addition qui sont relatives à la technique utilisée mais aussi des réactivités propres à chaque monomère vinylique. Il faut aussi maîtriser les cinétiques de réaction et les possibles réactions secondaires, qui sont souvent importantes.

Pendant ces travaux de thèse, une approche visant à maîtriser les insertions de chacune des unités ajoutées à l'extrémité de la chaîne a été étudiée. Afin de contrôler plus précisément la microstructure des polymères (oligomères) synthétisés, des conditions permettant l'insertion d'unités monomères sur un support soluble de polystyrène ont été examinées. Pour rendre notre approche la plus universelle possible (c'est-à-dire applicable à un grand nombre de monomères et de processus de polymérisation radicalaire contrôlée), il a été imaginé de se placer dans des conditions de croissance de type «affamées». Ces conditions bien particulières peuvent être simplement obtenues en utilisant un excès d'un comonomère peu enclin à homopolymériser. Le but est alors de favoriser l'insertion d'une seule unité monomère à la fin de la chaîne en croissance. Cette addition d'une unité se fait alors à l'extrémité de la chaîne. Et après purification, l'homopolymérisation d'un autre bloc (a) ou l'addition d'une autre unité dans des conditions similaires (b) peuvent être faites (**Figure 4.I.1**). La succession de plusieurs étapes d'insertion et homopolymérisation de bloc mène à des polymères à séquences régulées, similaires à ceux produits par la méthode utilisée dans les **Chapitres 2** et **3**. Cependant dans ce cas-ci, la localisation de l'unité fonctionnelle est bien plus précise sur la chaîne. Quant à l'itération d'insertions successives d'unités monomères fonctionnelles, elle permet de créer des séquences oligomères ordonnées sur un support soluble.

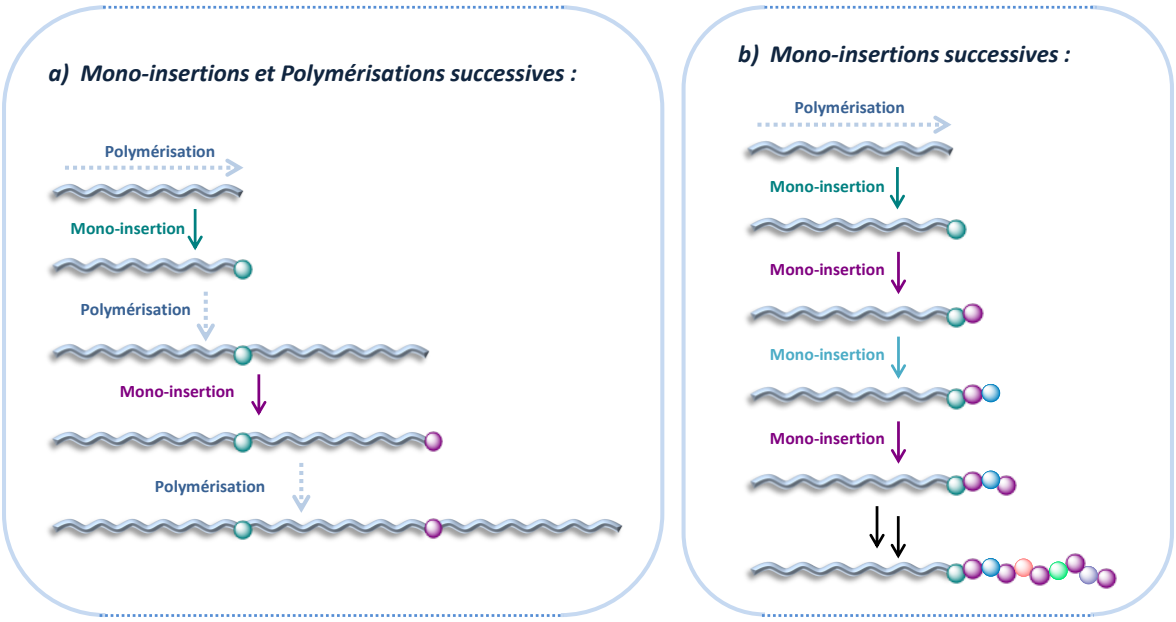


Figure 4.I.2. Stratégie générale pour la synthèse de polymères à séquences régulées par (a) mono-insertions et homopolymérisations successives et (b) par mono-insertions itératives.

II. Insertion en fin de chaîne en conditions dites « affamées »

A. Utilisation de conditions « affamées » pour contrôler la mono-insertion

L'insertion contrôlée d'une seule unité sur un support macromoléculaire, par voie radicalaire, nécessite des conditions bien particulières. En effet, les mécanismes d'une telle addition doivent être dépourvus de réactions secondaires qui sont souvent difficilement contrôlables en milieu radicalaire. Comme il a été montré précédemment avec les différentes stratégies déjà envisagées et discutées dans la littérature, ces additions par voie radicalaire sont bien souvent faites dans des conditions propres à un monomère ou une technique de polymérisation particulière. Pour remédier à ce problème, nous avons imaginé un concept pouvant s'appliquer à différents monomères et, en principe, à toutes les techniques de polymérisation radicalaire contrôlée. Cette approche repose sur le contrôle d'une insertion unique dans des conditions dites « affamées ». Pour les créer, la polymérisation est conduite en présence d'un excès de monomère peu enclin à homopolymériser. L'hypothèse étant qu'après l'insertion d'une unité, l'inactivité du nouveau radical dans une réaction de propagation avec une unité analogue, la polymérisation est momentanément stoppée par une désactivation de la chaîne dans ce système. Cette inhibition des chaînes, après mono-addition, devrait également permettre de minimiser les réactions de couplage (**Figure 4.II.A.1**). Cette stratégie est donc dépendante de la nature non-homopolymérisable du monomère à ajouter et de sa vitesse d'addition sur la chaîne support. Il existe un certain nombre de monomères donneurs et accepteurs peu enclin à homopolymériser qui copolymérisent facilement[1]. C'est le cas de l'anhydride maléique, des maléimides *N*-substitués ou encore des éthers vinyliques qui ont été utilisés pour ces travaux.

Cette nouvelle stratégie permet en théorie une mono-insertion sans avoir recours à des étapes de protection-déprotection. C'est pourquoi, la purification à chaque étape est indispensable pour une nouvelle croissance de la chaîne par la mono-insertion suivante ou homopolymérisation par un autre monomère. Et la présence des réactions secondaires de terminaison, par élimination de l'agent de contrôle apportant le caractère vivant aux chaînes, inévitable dans de telles conditions, a été observée.

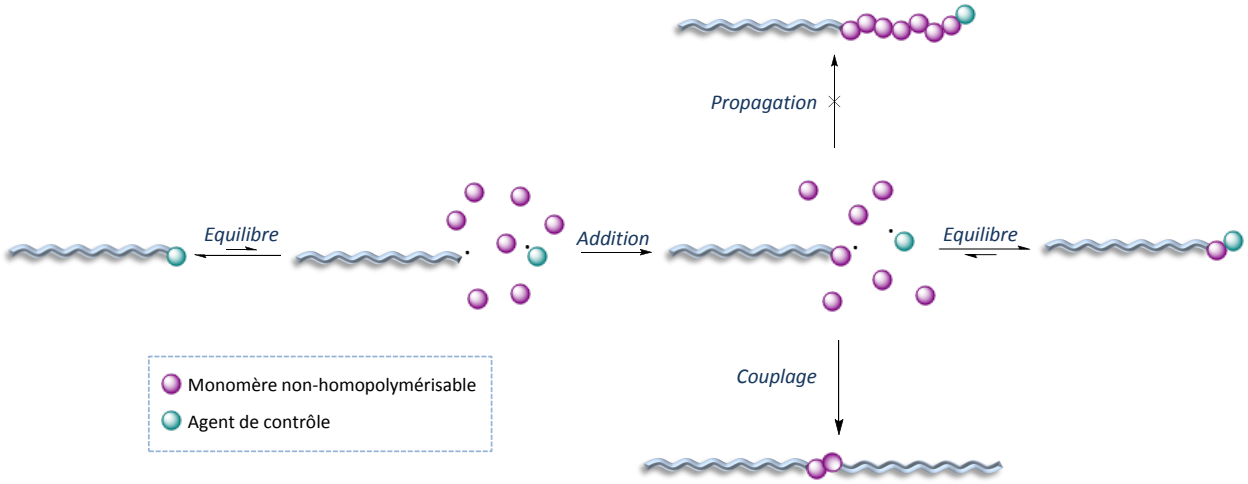


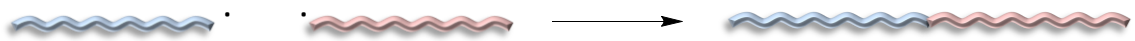
Figure 4.II.A.1. Stratégie de mono-insertions en simulant des conditions de hautes conversions par l'utilisation d'un monomère non homopolymérisable.

B. *Réactions secondaires compromettant le caractère vivant des chaînes en conditions affamées*

Dans un certain nombre de cas, les conditions affamées choisies pour ces polymérisations incitent le système radicalaire, ne pouvant pas se propager, à des réactions secondaires nuisibles. Quelle que soit la technique de polymérisation radicalaire contrôlée, la plupart des réactions de terminaison se font par recombinaison de chaînes ou par dismutation (**Figure 4.II.B.1**). La recombinaison (ou couplage) entre deux chaînes va être limitée dans cette stratégie. Après la mono-addition, les chaînes ne devraient pas être enclines à additionner un monomère homologue ou un radical de même nature à l'extrémité d'une autre chaîne. Par contre, les réactions de dismutations seront, elles, possibles. D'autres réactions de terminaison propres à chaque technique de polymérisation peuvent également avoir lieu et vont être discutées dans les paragraphes suivants.

Réactions de terminaison classiques :

Recombinaison (couplage)



Dismutation

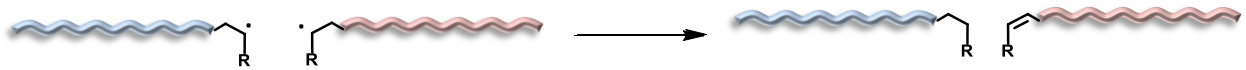


Figure 4.II.B.1. Réactions classiques de terminaison lors des mécanismes de polymérisation radicalaire contrôlée.

a) Réactions de terminaison en NMP

Dans de nombreuses études visant à comprendre et à optimiser les mécanismes de la polymérisation radicalaire contrôlée par les nitroxydes[2], il a été noté que l'efficacité de la NMP est souvent affectée et même parfois dominée par les réactions de terminaison menant à des chaînes « mortes »[3,4]. Les réactions de terminaison touchant les chaînes radicalaires en croissance peuvent être possibles mais sont souvent minimisées par une combinaison du macroradical avec le radical nitroxyde cinétiquement plus favorable[4-6]. Mais bien d'autres voies de terminaison intra- ou bi-moléculaires, liées à des facteurs et conditions pas toujours clairement établis, peuvent avoir lieu dans des proportions variables (**Figure 4.II.B.a.1**). Certaines de ces réactions secondaires indésirables (tels que l'homolyse N-OR de l'alkoxyamine[7], les transferts de chaîne avec le solvant ou le monomère[6] ou l'élimination de l'agent de contrôle sous haute température[8] peuvent être éliminées par une optimisation des conditions de réactions[9]. Mais d'autres réactions de terminaison par dismutation intervenant entre la chaîne polymère et le nitroxyde sous forme intramoléculaire (chaîne désactivée) ou bi-moléculaire (radicaux) sont de plus en plus communément considérées dans les perturbations du contrôle de la polymérisation menant à une augmentation de la polymolécularité des polymères[10,11]. Les mécanismes de ce transfert de proton entre les deux espèces mènent à la formation d'une chaîne insaturée et d'une hydroxylamine.

Ils sont encore sujets à discussion aujourd'hui et deux voies de transfert sont proposées quelle que soit la nature activée ou désactivée des chaînes :

- Elimination de type Cope[12,13]: Le nitroxyde et la fin de chaîne retrouve, à priori dans un état de transition sur un cycle à 5 qui se décompose pour former une liaison insaturée à l'extrémité et un *N*-oxide. Ce dernier, instable se réarrange très rapidement en hydroxylamine.

- Elimination du proton en β du centre carboné radicalaire ou de la liaison C-ON[10,14-17]: un couplage croisé se produit dans un état de transition sur un cycle à 4 menant à un alcène et une hydroxylamine directement.

Généralement, cette réaction inopportune est jugée insignifiante dans les polymérisations NMP conduites par l'agent de contrôle SG1[18,19]. Des équipes, dont celle de Fischer[10,17,20], ont montré théoriquement[18,21] et expérimentalement que ces réactions indésirables ne se produisent, en principe, qu'à hauteur de 0,5% et n'influencent ainsi pas le caractère vivant de la NMP. Cependant, cette réaction de dismutation dépend fortement des conditions de réaction. Dans le cas de radicaux styryles, elle est négligeable[5,22], mais est favorisée pour la polymérisation d'acrylates ou de méthacrylates[5] et de maléimides *N*-substitués en conditions « affamées »[23]. Les autres paramètres des conditions expérimentales sont aussi très importants et jouent sur toutes les constantes de ces réactions[24]. Il est a noter que la plupart des observations sont faites dans des conditions « normales » de polymérisation. Des conditions à haute conversion ou « affamées » vont augmenter l'impact de ces réactions secondaires de terminaison sur le contrôle de la masse molaire et de la polymolécularité du polymère. Il semblerait également que d'aussi rudes conditions mènent à d'autres réactions de terminaison[25]. Mais les produits de toutes ces réactions sont bien difficiles à déterminer[26], ce qui rend compliqué la validation des mécanismes mis en cause.

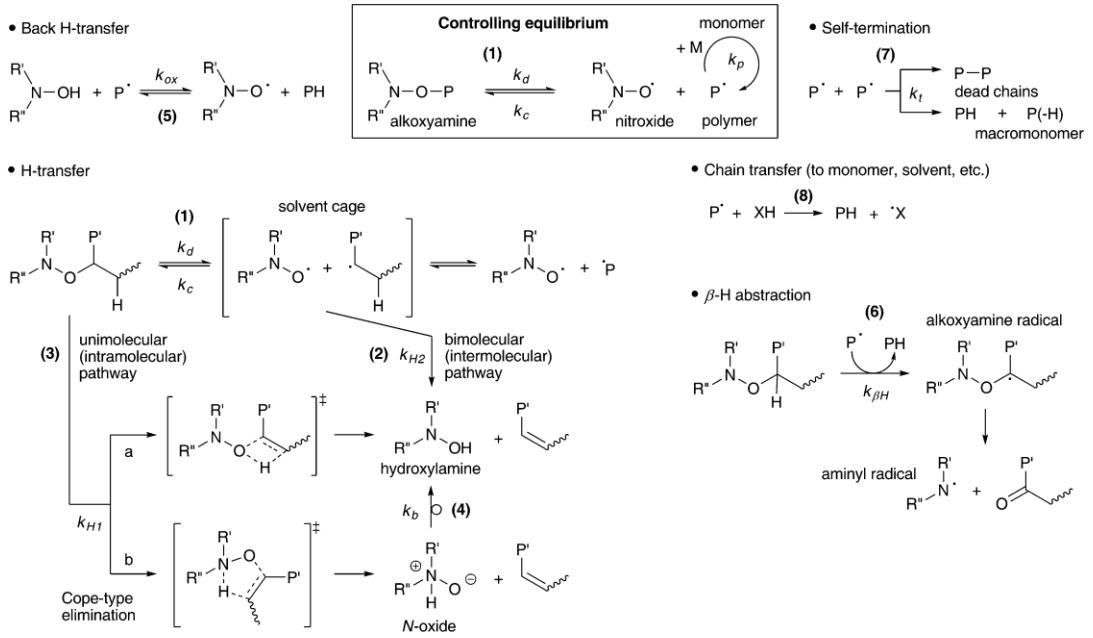


Figure 4.II.B.a.1. Réactions indésirables de terminaison observées en processus de polymérisation contrôlée par les nitroxydes (NMP)[3]**.** Reproduite avec l'autorisation de la Société royale de Chimie (RSC).

b) Réactions de terminaison en RAFT

La polymérisation RAFT est souvent considérée comme la moins « vivante » des polymérisations radicalaires contrôlées. Cette réputation est liée à la nécessité d'utiliser un amorceur radicalaire conventionnel externe tel que l'AIBN. Il est supposé que le nombre de chaînes irréversiblement terminées par dismutation est égal au nombre de chaînes initiées à partir de cet amorceur externe. La diminution de la concentration initiale de cet amorceur réduit ainsi la quantité de chaînes mortes, mais diminue également considérablement la vitesse de polymérisation. Un compromis entre le nombre de chaînes subissant ces terminaisons irréversibles et la vitesse de polymérisation est alors nécessaire. De plus, la concentration des chaînes « mortes » dans le système est également due aux réactions de terminaison impliquant le radical intermédiaire[27,28]. Ce phénomène, déjà discuté dans le **Chapitre 1** (dans le **paragraphe 1.II.D.c**, aspect cinétique en polymérisation RAFT), se produit plus facilement en début de polymérisation par sa dépendance à la longueur des chaînes[29,30] et à la diffusion[31].

Les réactions de terminaison impliquées dans le mécanisme de polymérisation RAFT sont toutes très dépendantes des conditions choisies pour le système : milieu homogène ou non[32], température[33], amorceur[34], solvant[35], etc. Le solvant ordinairement choisi en polymérisation RAFT, le tetrahydrofurane (THF), peut devenir un inconvénient pour la technique de par la dégradation de l'agent RAFT lors de réaction avec celui-ci et les peroxydes inévitablement présents[35]. Le choix judicieux des conditions peut permettre une amélioration du contrôle de la polymolécularité et de la longueur de chaîne jusqu'à conversion complète [34].

c) Réactions de terminaison en ATRP

En ATRP, les réactions de terminaison, menant à la mort des chaînes, sont souvent dues à la présence du complexe métallique dans le système[36]. Même si la plupart des études cinétiques faites sur ces processus redox de terminaison ont été réalisées sur les polymérisations catalysées par le Cuivre, les résultats devraient être similaires en une certaine mesure avec les autres types de catalyseurs. Ces réactions de transfert d'électrons avec le catalyseur métallique peuvent intervenir sous diverses formes d'oxydation ou de réduction du centre carboné radicalaire suivi de sa protonation ou déprotonation[37,38]. Dans le cas de la réduction, le radical carboné est réduit en carbanion par le catalyseur activé (c'est-à-dire sous la forme Cu^{I}), qui instable, réagit rapidement avec une molécule basique ou nucléophile du milieu (solvant, monomère etc.)[39,40]. Par contre l'oxydation du macroradical se produit par réaction avec la forme désactivée du complexe (Cu^{II}). Etudiées depuis les années 1970, ces réactions ont été expliquées par différents mécanismes impliquant le radical et le complexe oxydé dans un transfert d'électrons conduisant à la formation d'un carbocation, instable, qui donne rapidement lieu à un alcène par perte de proton ou réaction avec les autres espèces du système[41,42].

Pour nos travaux, le cas du complexe de cuivre-dNbipy, oxydant les radicaux 1-phenylethyl, nous a particulièrement intéressés[43]. Cette réaction d'oxydo-réduction entraîne une élimination de HBr[44-47] qui se traduit par la mort de la chaîne par formation d'une chaîne insaturée. Il s'avère que cette perte de l'halogène est accentuée à haute conversion (estimé à une perte de 50% des fonctionnalités à 95% de

conversion du styrène)[48]. La cinétique de ce processus d'élimination du proton en β du radical, a été modélisée, confirmant les observations expérimentales[49].

Pour minimiser toutes ces réactions, il est préconisé d'utiliser des variantes de l'ATRP, utilisant une quantité moindre de catalyseur[47,50,51].

III. Insertion de maléimides N-substitués ou d'anhydride maléique sur un support soluble de polystyrène par les différentes techniques de polymérisations radicalaires contrôlées.

L'insertion contrôlée de maléimides *N*-substitués ou d'anhydride maléique sur un support soluble de polystyrène a été testée par les trois grandes voies de polymérisation radicalaire contrôlée (NMP, RAFT ou ATRP). Ce type de modification de fin de chaîne doit être complet et précis. L'insertion unique à la fin de chaque chaîne doit être maîtrisée pour ne pas obtenir une distribution de chaînes. Mais, la maîtrise d'une telle incorporation d'unité à la fin de la chaîne en croissance nécessite la régulation de tous les paramètres de réactions (cinétique, thermodynamique, élimination des réactions secondaires, etc.). Chacune des techniques, reposant sur des chimies différentes (réactivités, conditions expérimentales, …), a été étudiée afin de confirmer la validité de notre approche quelle que soit la méthode. Cependant, les conditions ont dû être ajustées à la technique employée.

Le choix des monomères à mono-insérer s'est naturellement porté sur les maléimides *N*-substitués et l'anhydride maléique (**Figure 4.III.1**) pour diverses raisons :

- Leur faible tendance à homopolymériser,
- La grande variété de monomères disponibles,
- Leur facile copolymérisation avec le styrène pouvant favoriser leur addition sur le support soluble en polystyrène.

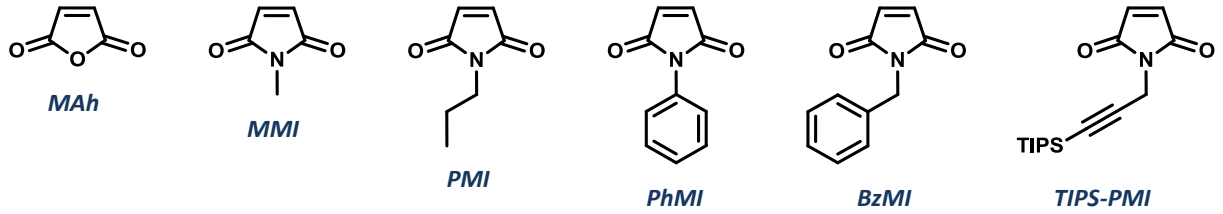


Figure 4.III.1. Maléimides *N*-substitués utilisés dans cette étude.

C. Insertion contrôlée par les nitroxydes

Les conditions propres à la polymérisation radicalaire contrôlée par les nitroxydes ne sont pas les plus appropriées aux mono-insertions en fin d'une chaîne en croissance. Les conditions de haute température, souvent dans un solvant organique polaire, et la nature sensible des nitroxydes mènent trop souvent à des réactions secondaires ne permettant pas l'insertion ou la conservation du caractère vivant des chaînes. C'est pour cette raison que cette technique est utilisée dans très peu de travaux visant l'incorporation contrôlée d'une unité (voir **Chapitre 1 partie III**). Une des rares études connues à

ce jour est l'insertion d'une unité maléimide avec perte presque instantanée du nitroxyde et donc du caractère vivant de la chaîne[23]. Ce travail, mené en collaboration entre les équipes de Hawker et de Waymouth, montre la difficulté d'utiliser cette technique de polymérisation pour l'incorporation d'un monomère à l'extrémité d'une macro-alkoxyamine. L'agent de contrôle TIPNO est complétement ou partiellement éliminé par transfert d'hydrogène très rapidement après l'ajout d'une unité maléimide ou anhydride maléique à l'extrémité d'une chaîne macromoléculaire en croissance ou sur des amorceurs de faible masse molaire. Cette perte est d'autant plus prononcée avec l'augmentation de la polarité du solvant ainsi que l'augmentation de la température et du temps de réaction. La partie de cette étude reposant sur les modèles moléculaires montre également l'influence des substituants qu'ils soient sur l'amorceur ou sur l'unité maléimide. Dans de telles conditions, le maintien de l'agent TIPNO est fortement dépendant de tous les paramètres de réaction et encore plus spécifiquement des effets polaires, stériques de chacun des réactifs influençant la stabilisation du radical[52].

Dans le cadre de nos travaux, des conditions permettant de conserver le caractère vivant de la chaîne après l'insertion de maléimides ou d'anhydride maléique ont été recherchées expérimentalement. Tous ces tests ont été conduits avec l'alkoxyamine blocbuilder® basé sur l'agent de contrôle SG1[53]. Les résultats attribués au TIPNO en fin de chaîne ne sont pas toujours extrapolables au SG1[54]. Des supports de polystyrène de masses molaires d'environ 4000 g·mol^{-1} (DP≈35) ont été synthétisés par polymérisation NMP en masse sous le contrôle du SG1 (utilisation du BlocBuilder®) (**Figure 4.III.A.1**). Il est intéressant de souligner que des supports plus courts (DP≈ 10 à 15) ont aussi été synthétisés mais ont conduit à des difficultés que ce soit lors des purifications ou des analyses. Ce support sera ensuite dénommé PS-SG1 pour plus de commodités.

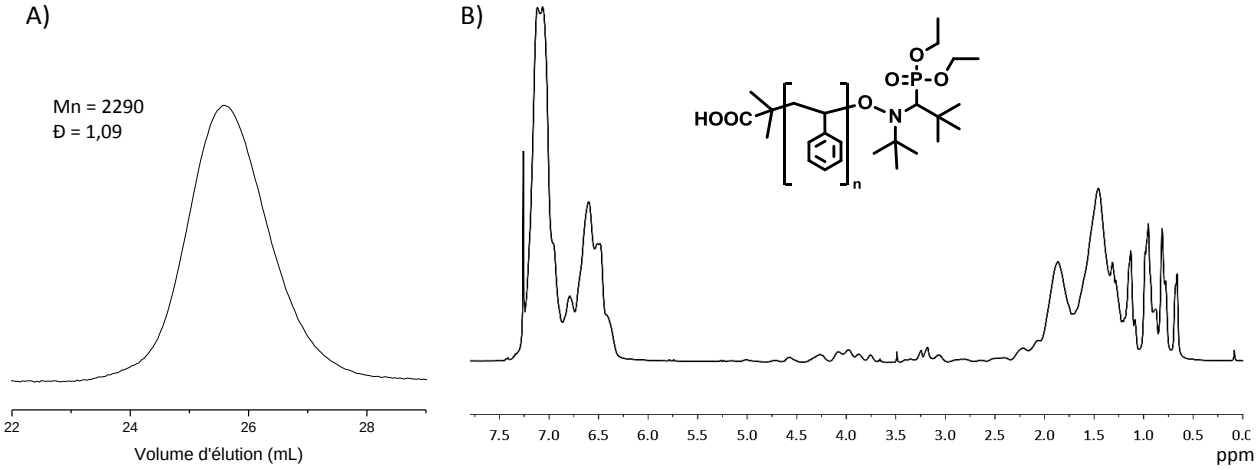


Figure 4.III.A.1. Exemple de (A) chromatogramme SEC et (B) spectre RMN ^{1}H du support macromoléculaire PS-SG1

Ce support, une fois purifié complétement par précipitations successives dans le méthanol froid, est utilisé dans le processus de modification de fin de chaîne. Après des tests dans divers solvants (*n*BuOH, DMF, anisole, 1,4-dioxane et toluène), à différentes températures (90°C, 100°C, 110°C et 120°C), les conditions optimales ont été trouvées. L'ajout d'unités maléimides ou d'anhydride maléique a été étudié dans le toluène à 110°C. Nous avons observé qu'un excès de maléimides (3 équivalents) par rapport à la chaîne polystyrène support est nécessaire pour l'addition de ce monomère à l'extrémité de

la chaîne en 30 minutes. Une diminution du ratio [maléimide]/[$PS_{support}$] et une augmentation du temps de réaction ou de la température entraîne irrémédiablement la mort d'une partie des chaînes. L'avancement de l'insertion a été suivi par spectroscopie RMN du Proton et du Phosphore et par des analyses SEC. La spectroscopie RMN ^{1}H est souvent compliquée à interpréter par la difficulté d'intégrer de large signaux caractéristiques du maleimide consommé, souvent superposés avec les signaux correspondant à l'agent SG1, au solvants ou à la forme libre du maléimide. Par contre, la spectroscopie RMN du Phosphore donne des renseignements utiles sur la conservation de l'agent de contrôle SG1, phosphoré, en fin de chaîne après l'étape d'insertion[55]. Le support macro-amorceur (PS-SG1) présente deux signaux très caractéristiques en RMN ^{31}P (**Figure 4.III.A.2**). Le premier signal à 24,04 ppm avec son épaulement à 23,88 ppm correspond aux diastéréoisomères SR/RS alors que les diastéréoisomères RR/SS sont représentés par le pic à 25,26 ppm[56]. A la fin de l'étape d'insertion, l'analyse RMN ^{31}P du brut de réaction a été faite pour déterminer la complète conservation du SG1 sur la chaîne. Le spectre ne montre qu'un seul est unique pic large autour de 23,90 ppm avec un épaulement vers 24,10 ppm dépendant de l'unité maléimide considérée. Quand, l'agent SG1 est éliminé, par exemple à plus haute température, un signal caractéristique vers 7,3 ppm apparaît. Ce signal correspond à une diethyl phosphite ($(EtO)_2P(O)H$) qui est rapidement généré par la dégradation thermique de l'hydroxylamine SG1-H issus de la réaction de terminaison par transfert d'hydrogène[57].

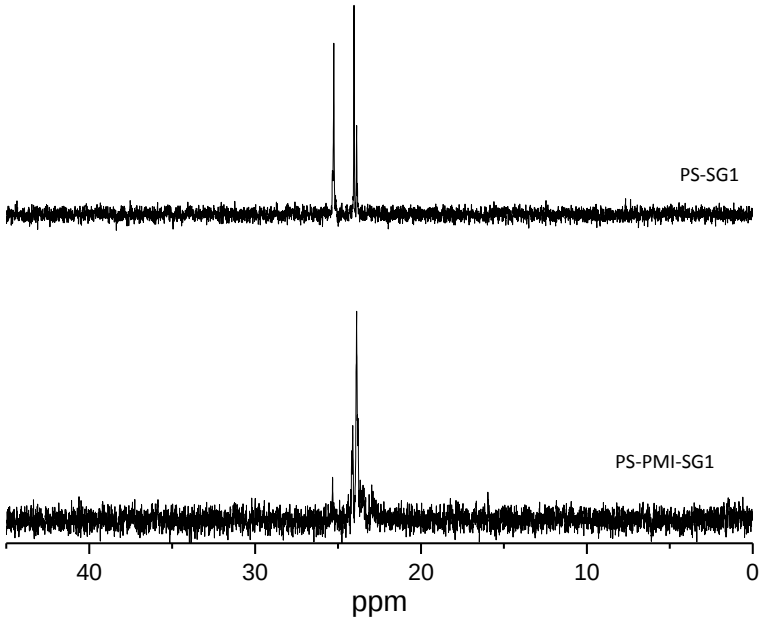
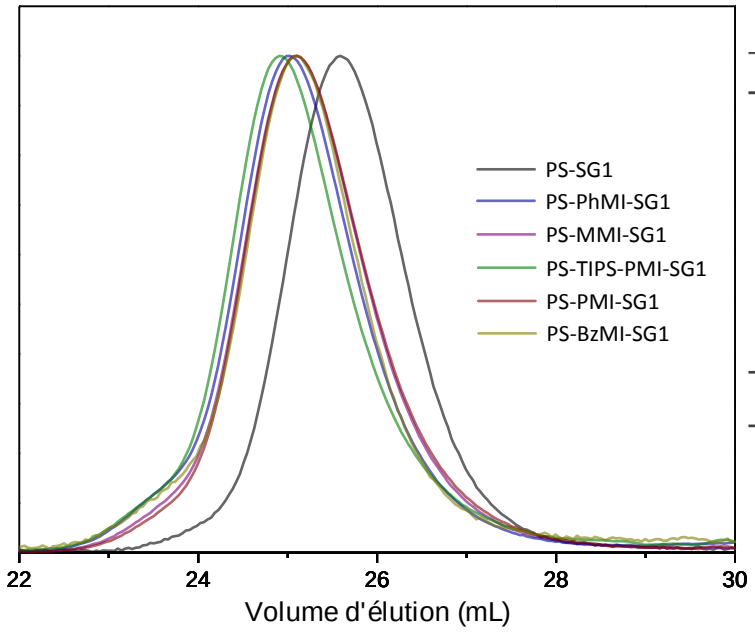


Figure 4.III.A.2. Spectres RMN ^{31}P du support polystyrène terminé par le nitroxyde SG1 (PS-SG1) et du polystyrène terminé par un *N*-propylmaléimide-SG1 (PS-PMI-SG1).

La chromatographie d'exclusion stérique (SEC) permet de montrer un décalage entre la masse du support et la masse de la chaîne fonctionnalisée en son extrémité par une unité succinimide (**Figure 4.III.A.3**). Ce décalage de masse, entre le polystyrène support et la chaîne modifiée par insertion, correspond approximativement à la masse d'une seule unité ou à une masse inférieure. Cette analyse ne donnant qu'une masse moyenne relative au volume hydrodynamique, la confirmation d'une seule ou de

plusieurs unités à l'extrémité de la chaîne a été apportée par la spectroscopie de masse MALDI-Tof. Les résultats de cette dernière analyse seront discutés dans un paragraphe suivant (**Partie IV**).



Polymère	M_n	M_p	Đ	ΔM_p
PS-SG1	2290	2470	1.09	-
PS-PhMI-SG1	2460	2650	1.11	+ 180
PS-MMI-SG1	2350	2560	1.1	+ 90
PS-BzMI-SG1	2340	2530	1.13	+ 60
PS-TIPS-PMI-SG1	2600	2680	1.1	+ 210
PS-PMI-SG1	2370	2550	1.1	+ 80

Conditions expérimentales: [PS]:[MI] = 1:3, toluène, 110 °C, Mn, Mp et Đ des polymères purifiés mesurées par SEC dans le THF.

Figure 4.III.A.3. Chromatogrammes SEC du support et des chaînes après insertion d'une unité maléimide, effectuée par processus NMP. Et tableau récapitulatif de données extraites du chromatogramme SEC pour chacune des chaînes.

D. Insertion contrôlée par transfert dégénératif (RAFT)

L'insertion d' anhydride maléique (MAh) à l'extrémité d'un macro-amorceur RAFT à base de polystyrène est possible comme Pan et Feng en 2002 l'ont démontré pour la synthèse de polymères en étoile à branches mixtes ABC (miktoarm star)[58]. Des macro-amorceurs de polystyrène terminé par l'agent de contrôle dithiobenzoate de différente masse molaire (DP ≈ 6, 15, 20) ont été synthétisés dans les conditions classiques de polymérisation RAFT. Un mélange de styrène (20 ou 30 équivalents), d'agent RAFT (cumyl-dithiobenzoate, 1 équivalent) et un amorceur conventionnel (ici AIBN, 0,04 équivalent) ont été chauffés à 80°C dans du THF anhydre pour former le polystyrène support fonctionnalisé par le dithiobenzoate (nommé ensuite PS-CTA). Ce polystyrène, une fois correctement purifié par précipitation dans le méthanol froid et analysé par RMN ^{1}H et SEC (**Figure 4.III.B.1**), est utilisé comme support pour l'incorporation d'une unité d'anhydride maléique à son extrémité.

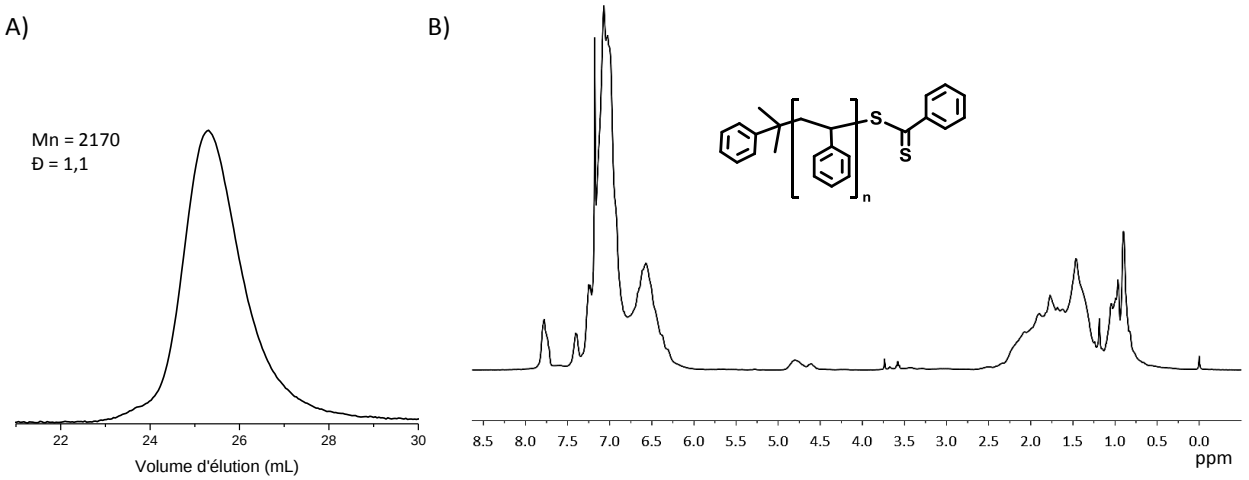


Figure 4.III.B.1. Exemple de (A) chromatogramme SEC et (B) spectre RMN ^{1}H du support macromoléculaire PS-CTA.

Pour ce faire, le support de polystyrène, dissout dans du THF anhydre, est chauffé en présence d'un large excès de MAh (au minimum 10 équivalents). L'absence d'amorceur conventionnel, traditionnellement nécessaire pour l'activation du transfert de l'agent RAFT, n'est mécanistiquement pas expliqué. L'amorçage thermique ou encore la présence inévitable de peroxydes dans le solvant (THF) peuvent peut-être être une première piste mais rien ne permet de confirmer ces hypothèses. Quoi qu'il en soit, l'insertion du MAh a été confirmée par RMN ^{1}H et SEC (**Figure 4.III.B.2**). Le spectre RMN ^{1}H ne montre qu'un seul signal caractéristique, celui du proton en position α du groupement dithiobenzoate. Le proton de la dernière unité styréniques du support est visible à 4,93 ppm alors que celui en α de l'anhydride maléique et du dithiobenzoate apparait à 4,4 ppm. La disparition totale du signal du proton styrénique peut être considérée comme une réaction complète d'incorporation du MAh sur toutes les chaînes support. La chromatographie d'exclusion stérique (SEC) montre également une augmentation de la masse du polymère sans changement de polymolécularité. Cette différence de masse molaire est environ égale à deux unités d'anhydride maléique. Mais cette analyse reposant sur le volume hydrodynamique ne peut déterminer avec certitude le nombre d'unités inséré sur le polymère support. La mono-insertion a été toutefois confirmée par la spectrométrie de masse MALDI-Tof, présentée et discutée en **paragraphe IV**.

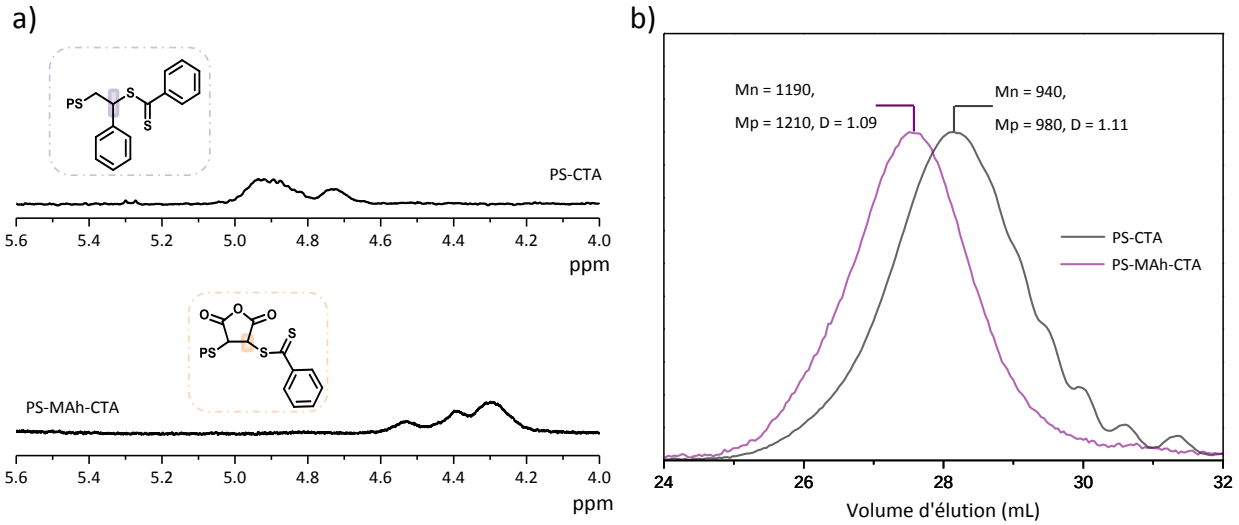


Figure 4.III.B.2. Analyse chromatographique du polystyrène fonctionnalisé à son extrémité avec le MAh par processus RAFT : a) analyse RMN ^{1}H enregistrée dans $CDCl_3$, zoom de la zone comprise entre 4 et 5,6 ppm des signaux caractéristiques des protons en position α du dithiobenzoate ; et b) analyse SEC dans le THF des polymères support et fonctionnalisé purifiés.

Ce processus de fonctionnalisation de fin de chaîne a été étendu à divers maléimides *N*-substitués afin d'apporter une plus grande variété d'informations à l'extrémité du polymère. Cinq maléimides ont ainsi été testés : le *N*-propylmaléimide (PMI), le *N*-benzylmaléimide (BzMI), le *N*-phénylmaléimide (PhMI), le *N*-méthylmaléimide (MMI) et le *N*-propargylmaléimide protégé par le groupement tri-*iso*propylsylane (TIPS-PMI) (**Figure 4.III.1**). Les conditions expérimentales sont similaires à celles de la mono-insertion de l'anhydride maléique (décrite dans le paragraphe précédent) avec un ratio PS-CTA : MI de 1 : minimum 10, réagissant dans le THF anhydre à 80°C pendant une nuit sans amorceur conventionnel additionné. L'insertion a été observée à nouveau par spectroscopie RMN ^{1}H et SEC. Les signaux caractéristiques larges, correspondant au maléimide additionné sur le support, apparaissent sur les spectres RMN ^{1}H en fonction du maléimide considéré (les pics à 3,22 ppm pour le méthyl du MMI, 4,46 ppm du CH_2 en α de l'azote pour le BzMI, 0,97 ppm pour le groupement TIPS et 4,09 ppm pour le CH_2 en α de l'azote pour le TIPS-PMI, 3,07 ppm de la chaîne alkyl et 3,91 ppm du CH_2 en α de l'azote pour le PMI, mais rien pour le PhMI) (**Figure 4.III.B.3**).

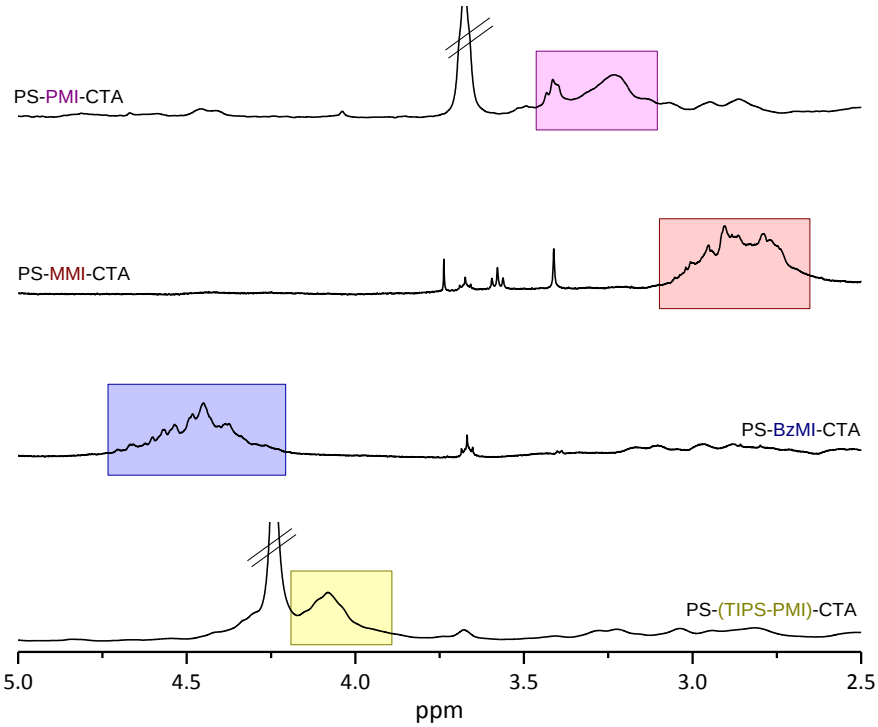
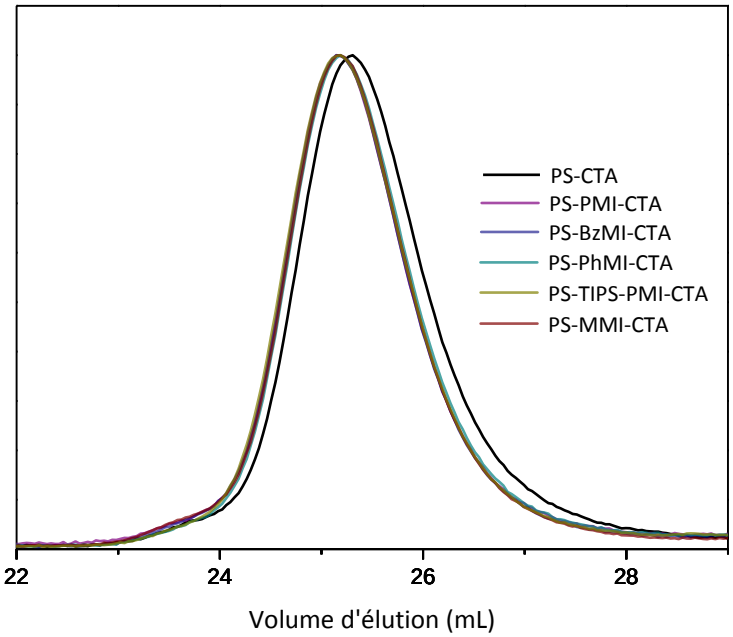


Figure 4.III.B.3. Spectres RMN ^{1}H, après purification, de polystyrènes fonctionnalisés à leurs extrémités avec un *N*-alkylsuccinimide par processus RAFT. Enregistrés dans $CDCl_3$, zoom de la zone comprise entre 2,5 et 5,0 ppm (présentés avec des intensités d'axes y différentes pour plus de lisibilité) des signaux caractéristiques des protons succinimiques.

Cependant, durant la réaction de mono-insertion, ces signaux sont très larges et parfois superposés avec d'autres signaux comme celui du solvant et ne permettent pas de suivre la consommation par comparaison avec celle du très large excès de monomère libre. La SEC permet de voir l'évolution de masse entre le support et la chaîne fonctionnalisée (**Figure 4.III.B.4**). Mais cette différence, bien que relative reste en générale inférieure à la masse d'une unité maléimide *N*-substituée mais la polymolécularité des polymères purifiés restent autour de 1,11. L'insertion sur toutes les chaînes support ainsi que le nombre de maléimide incorporé a été observé par spectroscopie de masse MALDI-Tof. La réactivité de chaque maléimide dans ce processus d'insertion en fin de chaîne sera présentée et discutée dans le **paragraphe IV**.



Polymère	M_n	M_p	Đ	ΔM_p
PS-CTA	2170	2470	1.1	-
PS-PhMI-CTA	2190	2520	1.11	+ 50
PS-MMI-CTA	2260	2530	1.12	+ 60
PS-BzMI-CTA	2260	2520	1.11	+ 50
PS-(TIPS-PMI)-CTA	2220	2520	1.12	+ 50
PS-PMI-CTA	2250	2510	1.11	+ 40

Conditions expérimentales: [PS]:[MI]=1:10, THF anhydre, 80 °C, une nuit; Mn, Mp et Đ des polymères purifiés mesurées par SEC dans le THF.

Figure 4.III.B.4. Chromatogrammes SEC du support et des chaînes après insertions d'une des unités maléimides, effectuées par processus RAFT. Et tableau récapitulatif de données extraites du chromatogramme SEC pour chacune des chaînes.

Le fort excès de maléimide (au minimum 10 équivalents) pose des problèmes de purification. Les nombreuses précipitations (au minimum 3) de la courte chaîne polymère (au maximum DP ≈ 20), nécessaire pour extraire tout le surplus de monomères libres, est la source d'une grande perte de produit. Une réduction de cet excès à 1, 3, 5 ou 8 équivalents a été testée dans ce processus (sans amorceur ajouté) mais sans complétion de la réaction d'insertion. Le nombre de chaînes non-fonctionnalisées augmente avec la diminution du nombre d'équivalents quel que soit le temps de réaction. Le rendement d'incorporation est bien difficile, voire impossible, à calculer par RMN ^{1}H et doit différer en fonction de la nature du maléimide *N*-substitué considéré.

Afin de réduire l'excès en maléimide, un ajout d'amorceur a été utilisé. La réaction d'addition est alors menée dans un ratio de PS-CTA : MI : AIBN égal à 1 :3 :0,02, dans le THF anhydre à 80°C. La réaction dure une nuit (≈ 12 à 13h) car la diminution de ce temps induit un mélange de chaîne fonctionnalisée et de support de départ. Cependant, le calcul de la conversion est encore une fois compliqué par RMN ^{1}H (par la superposition des signaux sur les spectres RMN ^{1}H du brut de réaction). Mais les analyses SEC des polymères purifiés montrent ici encore une évolution de la masse, mais supérieure à une unité du maléimide considéré (**Figure 4.III.B.5** et **Tableau 4.III.B.6**). L'évolution de la masse de la chaîne polystyrène varie en fonction du maléimide choisi, cela peut être rapporté à la réactivité de ce dernier et sera discuté dans le **paragraphe IV**. Les spectres dessinent également la tendance au couplage des chaînes par ce processus. Les calculs de déconvolution, fait à partir de ces spectres par Origin Pro 8.5.1, dévoile qu'environ 10% des chaînes du mélange sont mortes par voies de couplage (**Tableau 4.III.B.4)**.

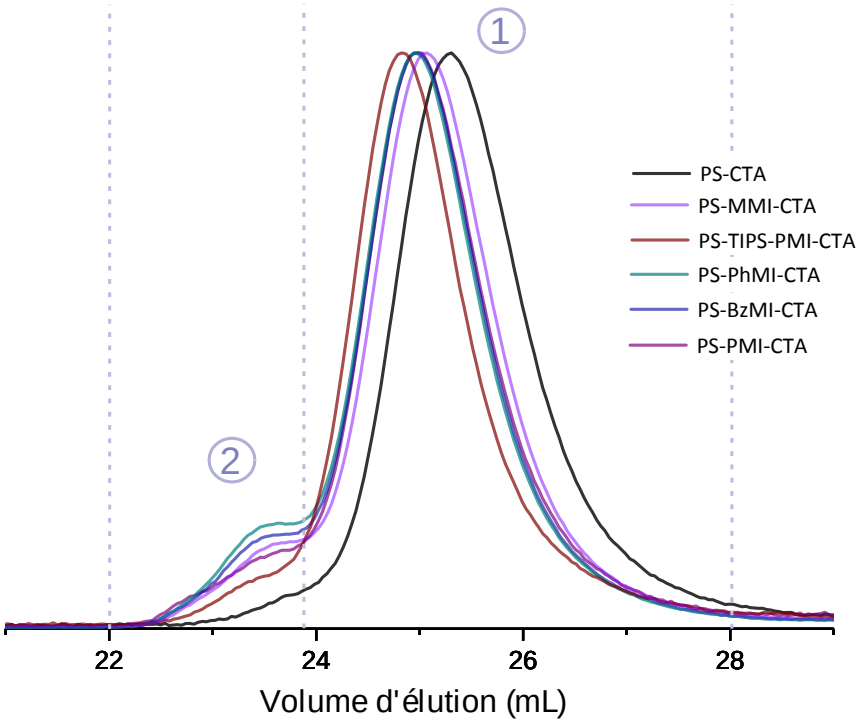


Figure 4.III.B.5. Chromatogrammes SEC du support et des chaînes après insertion d'une unité maléimide, effectuée par processus RAFT en présence d'amorceur AIBN. Les chromatogrammes ont été déconvolués afin de calculer la proportion des chaînes ayant seulement subies l'insertion du maléimide (1) et celles ayant été couplées (2).

Tableau 4.III.B.6. Tableau récapitulatif de données extraites du chromatogramme SEC pour chacune des chaînes obtenues après la réaction d'insertion d'une unité maléimide par processus RAFT en présence d'amorceur. Calcul des populations par déconvolution des chromatogrammes (*cf.* **Figure 4.III.B.3**) avec le programme Origin Pro 8.5.1.

Polymère	M_n (1) ($g.mol^{-1}$)	M_p (1) ($g.mol^{-1}$)	Đ (1)	Proportion de 1 (%)	M_n (2) ($g.mol^{-1}$)	M_p (2) ($g.mol^{-1}$)	Đ (2)	Proportion de 2 (%)
PS-CTA	2170	2470	1,10					
PS-MMI-CTA	2309	2610	1,09	91,8	5800	4570	1,04	8,2
PS-TIPS-PMI-CTA	2498	2905	1,10	95,7	6220	5080	1,03	4,3
PS-PhMI-CTA	2410	2750	1,09	90,2	5850	4580	1,04	9,8
PS-BzMI-CTA	2390	2680	1,09	91,4	5840	4620	1,04	8,6
PS-PMI-CTA	2340	2660	1,09	92,7	5900	4570	1,04	7,3

Conditions expérimentales: [PS]:[MI]:[AIBN] = 1:10:0,02, THF anhydre, 80 °C, une nuit; Mn, Mp et Đ des polymères purifiés sont mesurées par SEC dans le THF et calculées avec le programme GPC2000 pour chaque espèce **1** et **2**. La proportion des espèces **1** et **2** sont calculées par déconvolution des courbes spectrales sur Origine.

E. Insertion contrôlée par transfert d'atome (ATRP)

Cette insertion d'une unité maléimide sur le macro-amorceur polystyrène a également été testée en polymérisation ATRP. Cependant, cette technique est défavorable à cause des réactions qui ont été observées dans les conditions normales de polymérisation. Les conditions de type « affamées » ne font qu'accentuer l'élimination prématurée du bromure d'hydrogène (HBr). Comparables à ceux déjà publiés

par Kallistis et ses collaborateurs[59], nos tests d'incorporation du maléimide à l'extrémité d'une chaîne de polystyrène ont été soldés par une perte de bromure en fin de chaîne. Le support polymère de départ, synthétisé par ATRP classique, présente 6 à 8% de chaînes terminées irréversiblement d'après son analyse par spectroscopie RMN ^{1}H. Les tests d'addition ont tout de même été menés sur celui-ci dans les proportions PS-Br :BzMI de 1 :5 en présence du complexe CuBr(dNbiby)$_2$ dans le toluène. Après 60 minutes de réaction à 110°C, moins de 10% de conversion a été observé par spectroscopie RMN du proton du brut de réaction, ainsi que les signaux larges et bruités entre 5,7 et 6 ppm correspondant à la double liaison des chaînes terminé par dismutation et par élimination de HBr (**Figure 4.VIII.E.4**). Et la réaction n'évoluera plus quel que soit le temps laissé au système.

Pour tenter de contourner ce problème de terminaison irréversible des chaînes, des tests utilisant les conditions de polymérisation ARGET ATRP et SET LRP ont été envisagées. Le support peut être facilement synthétisé par SET LRP en présence de CuBr$_2$[PMDETA]/Cu^0 métallique et l'ethyl-2-bromopropionate comme amorceur. La polymérisation, menée dans l'anisole sous atmosphère inerte à 90°C, conduit en 3h à un polystyrène bien défini d'une masse moléculaire de 1860 g.mol^{-1} avec une polymolécularité de 1,08. L'élimination de HBr ou la terminaison des chaînes par dismutation semble ne pas avoir lieu ou tout du moins n'est pas détectable par spectroscopie RMN du proton. Cependant cette technique de SET LRP n'a par la suite pas permis l'addition d'une unité monomère maléimide dans les conditions similaires. Alors que les conditions de polymérisation ARGET ATRP semblent apporter une solution viable à l'incorporation d'unité maleimide, elle n'a pas permis la synthèse d'un précurseur bien défini. Cependant ces essais préliminaires doivent encore être confirmés et une étude plus poussée devra être menée afin de confirmer ces résultats préliminaires.

IV. Influence de la réactivité du monomère inséré

A. Comparaison de quelques maléimides

Dans notre stratégie, les conditions dites « affamées » reposent en majorité sur le caractère non homopolymérisable du seul monomère présent dans le système (maléimide ou anhydride maléique). Or les maléimides *N*-substitués peuvent tout de même être homopolymérisés dans des conditions de polymérisation radicalaire bien particulières. En polymérisation, leur réactivité change en fonction des effets stériques et électroniques de leurs substituants[60]. Le comportement d'un certain nombre de maléimides a été étudié par Matsumoto et Otsu dans les années 1980-1990. Ces travaux montrent que la nature et la structure du substituant affectent des paramètres tels que la masse moléculaire ou encore la polymolécularité du polymère synthétisé. La polarité de la double liaison réactive semble être le point le plus crucial. Plus cette fonction vinylique a un caractère accepteur, plus le maléimide sera enclin à ne pas homopolymériser. Ce comportement est, par exemple, révélé par la plus grande réticence à l'homopolymérisation de l'anhydride maléique en comparaison avec ses homologues maléimides[61]. Plusieurs études ont été notamment menées sur les effets mésomères du *N*-phénylmaléimide et de ses analogues ortho-, méta- et para-substitués. La conjugaison de ces monomères, influencée par la nature du ou des substituents, conditionne fortement leur comportement durant la polymérisation mais également les propriétés du polymère résultant[62,63]. L'effet inductif des

groupes alkylés est ainsi connu pour augmenter la réactivité du maléimide substitué[64-67]. Ces groupements alkyle, quelle que soit leur structure donnent un caractère donneur à la double liaison par leur apport électronique inductif. De plus, ces chaînes alkyles semblent diminuer la tendance à la terminaison irréversible par un encombrement augmentant également la viscosité[66]. Mais ces chaînes ne sont pas assez rigides pour interférer dans l'étape de propagation comme c'est le cas avec les *N*-phénylmaléimides ortho-substitués, moins flexibles[62]. Ainsi tous les paramètres structuraux et électroniques des maléimides considérés influent sur leur réactivité en polymérisation et leur proportion à plus ou moins homopolymériser. Mais c'est également le cas des conditions de polymérisation choisies tel que le solvant[68]. Ce sont donc des variables à prendre en compte dans l'étude de leur insertion à l'extrémité de la chaîne polystyrène dans nos travaux. C'est pourquoi, le nombre d'unités insérées a été analysé par spectrométrie de masse MALDI-Tof (*cf*. **paragraphe IV.B**). L'effet de la nature du maleimide considéré mais aussi du processus d'insertion y sera discuté.

B. Mono-, di- ou tri-addition

Selon les conditions d'addition et le maléimide considéré, le nombre d'unités insérées à la fin de la chaîne support de polystyrène varie. Les produits polymères obtenus après l'étape d'insertion par les processus de NMP ou RAFT (avec ou sans amorceur conventionnel) ont été analysés par spectrométrie de masse MALDI-Tof. Suivant les conditions, le polymère obtenu présente un mélange de chaînes ayant subies des mono-, di-, tri- ou multi-insertions. Les produits observés par MALDI-Tof, en fonction des maléimides et des techniques, sont exposés dans le **Tableau 4.IV.B.1.** Il est tout de même important de relativiser ces résultats. De nombreuses matrices ont dû être testées avant de pouvoir observer ces polymères, difficiles à caractériser (spectres présentés en partie expérimentale **paragraphe 4.VIII.C**). Mais dans nombre des cas, les signaux sont larges et se superposent parfois, limitant l'affirmation de la possibilité de voir certaines espèces. Certains échantillons ont dû être ionisés très fortement pour obtenir un résultat d'analyse.

Les maléimides *N*-substitués choisis ne sont pas particulièrement encombrés. Le paramètre influençant leur réactivité dans nos réactions d'insertion est donc électronique. Par exemple, l'insertion du PMI est plutôt bien maîtrisée en NMP comme en RAFT sans amorceur. L'induction de la chaîne alkyle n'est pas assez importante pour rendre la double liaison assez riche en électron pour permettre une propagation rapide et incontrôlée. Mais plus le groupement substituant l'azote du maléimide apporte de la densité électronique que ce soit par effet mésomère (PhMI) ou inductif (TIPS-PMI ou BzMI), plus le monomère aura tendance à homopolymériser en mini-bloc à l'extrémité de la chaîne polystyrène. Le MMI, vraiment très peu encombré avec un méthyle apportant un petit effet inductif donneur, homopolymérise en bloc dans toutes les situations. Par contre, le cas de l'anhydride maléique (très accepteur et donc difficilement homopolymérisable en polymérisation radicalaire) semble bien particulier. Testé dans les processus NMP et RAFT sans amorceur, il démontre un comportement propre à chaque technique. En RAFT, l'insertion unique d'une seule unité de celui-ci en fin de chaîne est observée mais en NMP, l'incorporation en fin de chaîne n'est absolument pas contrôlée et le spectre MALDI-Tof (mal défini, signaux larges) présente des chaînes pouvant comporter jusqu'à 10 unités homopolymérisées. Les effets électroniques interviennent dans l'étape de propagation où le radical

styrénique interagit plus ou moins vite en fonction du caractère électro-accepteur ou donneur de la double liaison. Mais ils dominent aussi l'étape de désactivation en déterminant la nature des radicaux maléimides et leur tendance à se coupler avec l'agent de contrôle. La technique d'insertion (NMP ou RAFT) est alors également une variable à prendre en compte. Un nitroxyde ne réagit pas avec le radical maléimide comme un agent dithiobenzoate. Mais, il est aussi très intéressant de noter que les deux procédés RAFT utilisés, l'un avec l'amorceur conventionnel et l'autre sans, influent aussi sur le nombre d'unités insérées en fin de chaîne. L'ajout de l'amorceur conventionnel dans le système de réactions génère une augmentation du nombre d'unités maléimides incorporées.

Tableau 4.IV.B.1. Influence du monomère fonctionnel et de la technique de polymérisation sur le nombre relatif d'unité insérée en fin de chaîne polystyrène, observée par spectrométrie de masse MALDI-Tof.

	Mono-inséré [a]	***Di-inséré*** [b]	***Tri-inséré*** [c]	***Multi-inséré*** [d]	
PMI	X	X			**NMP** [e]
BzMI		X	X		
PhMI	X	X	X	4 et plus	
TIPS-PMI	X	X	X		
MMI			X	5	
MAh	X	X	X	Jusqu'à 10	
PMI		X	X		**RAFT (AIBN)** [f]
BzMI	X	X		4 et plus	
PhMI	X	X		4	
TIPS-PMI		X		4	
MMI	X			4 et 6	
MAh	X				
PMI		X	X		**RAFT (AIBN)** [g]
BzMI		X	X		
PhMI	X		X		
TIPS-PMI	X	X	X	4	
MMI				4 à 8	
MAh	n.a	n.a	n.a	n.a	

Produits avec [a]un, [b]deux, [c]trois, ou [d]plus d'unités maléimides N-substitués (RMI) additionnée à l'extrémité de la chaîne polystyrène (PS) dans différentes conditions expérimentales : [e] en polymérisation contrôlée par les Nitroxydes (NMP), PS/RMI: 1/3 dans le toluène à 110°C pendant 30 minutes; [f] en polymérisation RAFT, PS/RMI: 1/10 dans le THF anhydre à 80°C durant la nuit; [g] en polymérisation RAFT, PS/RMI/AIBN: 1/3/0.02 dans le THF anhydre à 80°C durant la nuit.
Les différents maleimides N-substitués sont : propylmaléimide (PMI) ; benzylmaléimide (BzMI) ; phenylmaléimide (PhMI) ;propargylmaléimide protégé par le groupe tri-isopropylsilyl (TIPS-PMI) ; methylmaléimide (MMI) ; acide maléique anhydre (MAh).

Toutes ces données expérimentales nous montrent bien les difficultés rencontrées dans l'investigation de conditions permettant un contrôle parfait de l'insertion d'une unité en fin de chaîne.

Les choix des conditions et de la méthode doivent être méticuleux et ajustés à chaque unité monomère à additionner. Cependant malgré un certain nombre de réactions secondaires inévitables mais somme toute minoritaires, il est possible de réussir une mono- ou di-insertion d'une unité fonctionnelle par des techniques de polymérisation radicalaire contrôlée.

V. Synthèse de polymères à séquence contrôlée par polymérisations et mono-insertions successives.

Les méthodes d'insertion des maléimides fonctionnels, développées dans ce travail (décrites dans le **paragraphe 4.III**), ont l'intérêt de conserver le caractère vivant des chaînes polymères. A la fin de l'étape d'addition, ces chaînes sont sous la forme désactivée ou dormante, terminées par l'agent de contrôle propre à la technique employée. Ces polymères peuvent ainsi après purification être réutilisés en tant que macro-amorceurs dans une autre polymérisation radicalaire contrôlée. Pour valider la conservation de ce caractère vivant, des séries de polymérisations et mono-insertions successives ont été entreprises par RAFT et NMP. Quelle que soit la technique considérée, le concept stratégique a facilement pu être validé. La grande majorité des chaînes croissent à chaque étape. Le suivi de ces croissances est en particulier examiné par spectroscopie d'exclusion stérique permettant la détermination de la masse molaire moyenne et de la polymolécularité du polymère purifié. Et il est à noter que la polymolécularité du polymère augmente un peu à chaque palier de croissance, montrant ainsi l'inévitable présence des réactions secondaires. Par exemple, la **Figure 4.V.1** montre l'évolution de la masse molaire moyenne d'un polymère à chaque étape de polymérisation et mono-insertion par NMP. Le chromatogramme SEC du dernier polymère obtenu (après trois homopolymérisations de bloc de polystyrène ponctuées par deux mono-insertions de maléimides) montre une déformation non négligeable vers les petites masses. Cet épaulement du chromatogramme peut être attribuable aux réactions secondaires terminant irréversiblement un certain nombre de chaînes pendant les différentes étapes de synthèses. Ce phénomène n'est pas visible sur les chromatogrammes des polymères obtenus par polymérisation RAFT (présentés en partie expérimentale dans le **paragraphe 4.VIII.B**), la petite trainée vers les petites masses étant attribuée à l'homopolymérisation du styrène durant les étapes en présence d'AIBN.

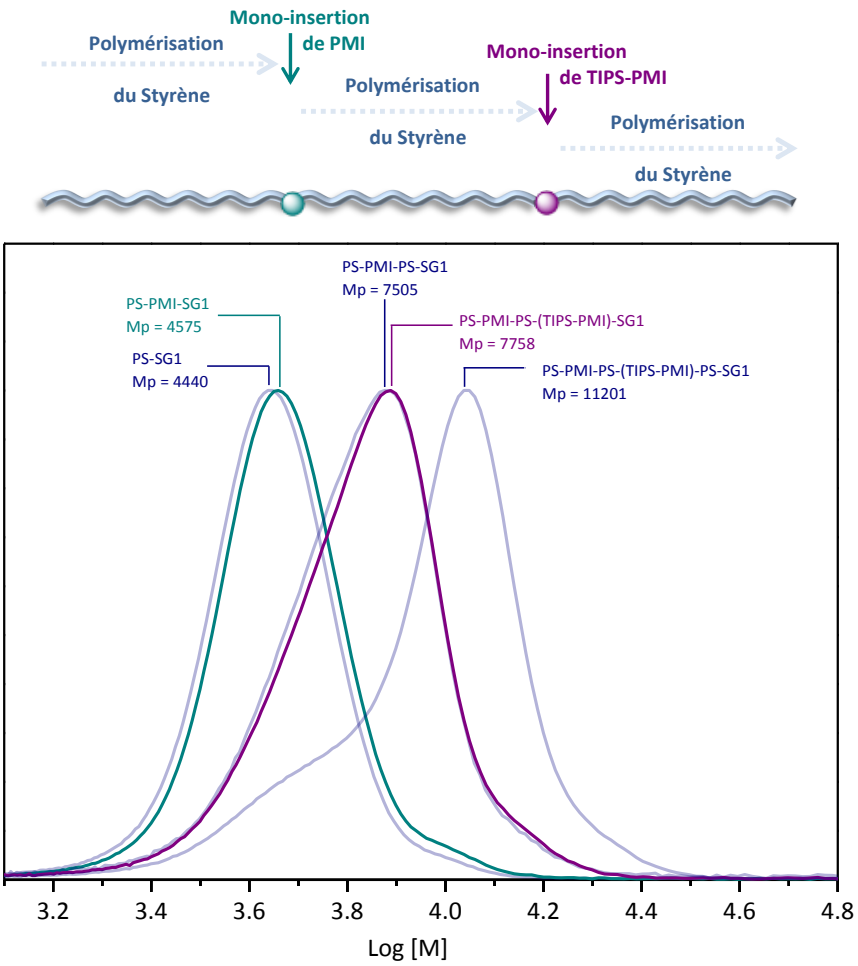


Figure 4.V.1. Suivi analytique SEC de la croissance d'un polymère modèle à séquence régulée par successives polymérisations et mono-insertions, contrôlées par les nitroxydes.

La cinétique d'homopolymérisation des blocs styréniques a également été suivie par RMN du proton dans chacun des cas mais aussi du phosphore en NMP. Par contre l'évolution des mono-insertions est bien plus complexe à suivre par RMN et a été discutée dans les paragraphes précédents. La première incorporation est toujours vérifiée par MALDI-Tof mais pour la deuxième les conditions d'analyses permettant d'observer des signaux n'ont pu être trouvées pour le moment. Cependant, mis à part la longueur de la chaîne de polystyrène amorceur, les conditions expérimentales sont les mêmes que pour la première insertion analysée et les autres techniques d'analyse (SEC, RMN) du polymère montrent une insertion du maléimide similaire à la première.

Cette stratégie permet ainsi de créer des polymères à séquence contrôlée, avec une précision sur l'emplacement de l'incorporation de l'information totalement contrôlée. L'information à insérer peut être définie et choisie en fonction des propriétés ou de la future utilisation du polymère. Cependant, le nombre de fonctionnalisations, pouvant être apportées sur la chaîne, est pour l'instant encore limité. Les purifications répétées, amenant à une perte considérable de produit, doivent être largement optimisées afin d'augmenter le nombre d'insertions possibles.

VI. Synthèse de polymères à séquence contrôlée par mono-insertions itératives de monomères non-homopolymérisables.

En remplaçant les homopolymérisations des blocs de styrène dans notre stratégie par l'addition contrôlée d'une unité d'un autre monomère vinylique, il est théoriquement possible de former un polymère possédant une séquence régulée unité par unité. Dans cette optique, le monomère vinylique à additionner sur une chaîne terminée par un maléimide, doit préférablement être donneur afin de pouvoir copolymériser facilement et rapidement avec le radical accepteur (par assimilation avec le caractère accepteur de la double liaison du maléimide moléculaire). Mais ce dernier monomère doit tout autant être peu enclin à homopolymériser pour faire une mono-insertion en fin de chaîne (imitant l'addition du MI ou MAh) tout en évitant la formation de blocs comme dans le cas du styrène. Les monomères éthers vinyliques possèdent ces deux conditions indispensables pour être testés dans cette stratégie. Ceux-ci ont une forte tendance à la copolymérisation alternée très rapide avec les maléimides dans les conditions classiques de polymérisation radicalaire[69] mais ne peuvent homopolymériser que par voie de polymérisation cationique.

Pour tester cette approche, les insertions du monomère accepteur apportant l'information (MIs et MAh) puis celles du monomère donneur (l'éther vinylique) ont été réalisées successivement pour former une séquence contrôlée sur notre support polystyrène. Pour cette étude, le processus RAFT a été employé pour contrôler les étapes d'addition. Le processus NMP devrait être également utilisable, mais en présentant plus de source de réactions secondaires comme c'est le cas dans la synthèse de polymères à séquence régulée avec les blocs de polystyrène, présentée dans le paragraphe précédent.

Pour validation, un polymère poly(styrène)-*co*-MAh-*co*-BVE-*co*-PMI-*co*-BVE-CTA a été synthétisé par additions successives d'unité MAh, butyl vinyl éther (BVE) et PMI (Voie de synthèse **Figure 4.VI.1**).

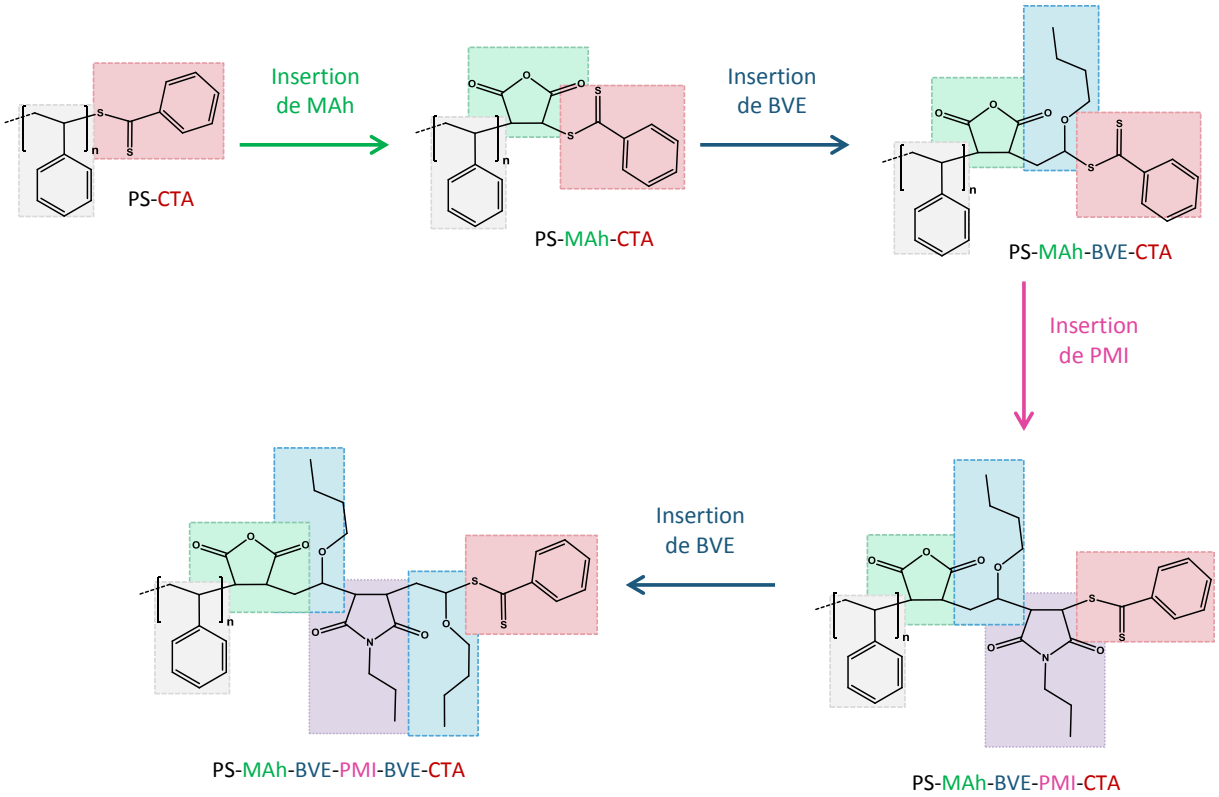


Figure 4.VI.1. Voie de synthèse par insertions successives contrôlées par processus RAFT d'un oligomère à séquence régulée sur un support polystyrène macro-amorceur (PS-CTA). Conditions expérimentales de l'insertion de MAh ou MI (M): PS-CTA :M = 1 :10 à 80°C dans le THF anhydre. Conditions expérimentales de l'insertion du BVE : PS-CTA :BVE :AIBN = 1 :3 :0,02 à 80°C dans le THF anhydre.

Les insertions des unités monomères (MIs ou MAh) sont reproduites dans les mêmes conditions que celles discutées dans le **paragraphe 4.III.B** sans amorceur RAFT. Le polystyrène macro-amorceur est ainsi dissout dans du THF anhydre en présence d'un fort excès du monomère à additionner (10 équivalents). La réaction est conduite à 80°C pendant une nuit puis le polymère est purifié par dialyse dans le THF avec une membrane de cellulose d'ester (MWCO = 1000) puis précipité dans le méthanol froid pour obtenir une poudre rose caractéristique des polymères portant un agent de contrôle RAFT.

Pour l'insertion de l'unité butyl vinyl éther, les conditions sont un peu différentes. Son addition en fin de chaîne nécessite la présence d'un amorceur conventionnel qui sera dans ce travail l'AIBN. Le support polystyrène terminé par une unité maléimide (PS-MI-CTA) est ainsi dissous dans le THF anhydre avec un excès de BVE (3 équivalents) et 2 % molaire d'AIBN (0,02 équivalent). Cette addition requiert également une nuit entière à 80°C. Le polymère est alors purifié simplement par une précipitation dans le méthanol.

Après chaque étape, les polymères purifiés sont analysés par spectrométrie RMN ^{1}H et ^{13}C, SEC, et FTIR pour suivre l'évolution de la croissance de la chaîne et ainsi l'insertion du monomère considéré.

La chromatographie d'exclusion stérique (**Figure 4.VI.2 et Tableau 4.VI.3**) permet facilement de voir l'évolution de la masse molaire moyenne de la chaîne polymère après chaque addition d'une

nouvelle unité monomère et la conservation d'une polymolécularité contrôlée. Les sauts de masse sont surtout visibles pour les insertions de MAh et de MIs. En revanche, lors des insertions de BVE, la masse moyenne du polymère augmente très peu, voire dans certaines analyses diminue. La modification de la fin de chaîne avec une unité éther peut transformer le comportement de la chaîne et son repliement (volume hydrodynamique), expliquant ainsi cette évolution du chromatogramme SEC.

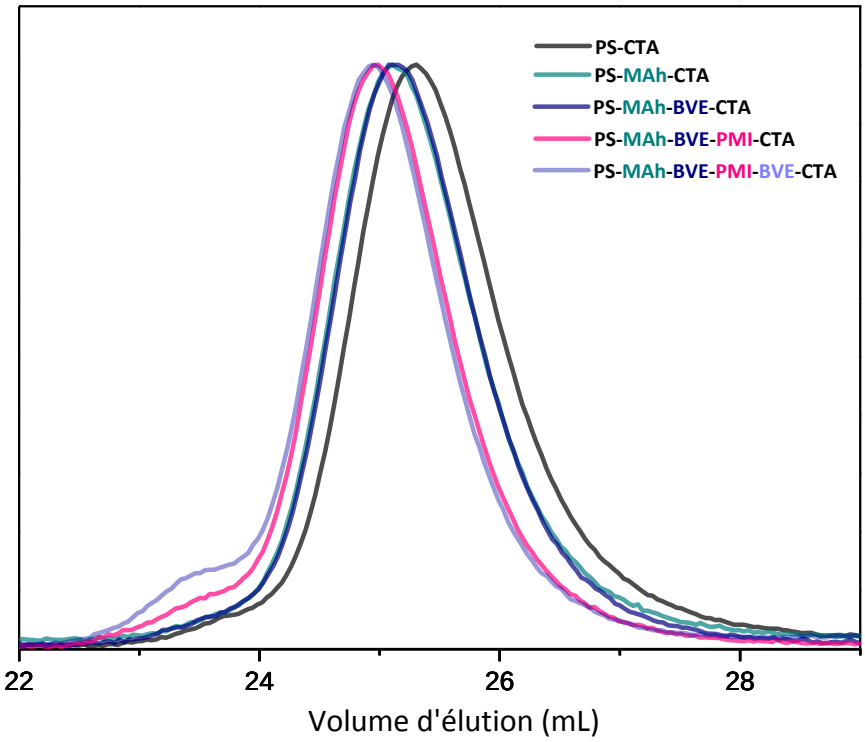


Figure 4.VI.2. Suivi analytique SEC de la croissance d'un polymère modèle à séquence régulée par insertions successives de Mah, BVE et PMI en processus RAFT. Chromatogrammes enregistré dans le THF à température ambiante.

Tableau 4.VI.3. Tableau récapitulatif de données extraites des chromatogrammes SEC pour chacune des chaînes obtenues après la réaction d'insertion d'une unité maléimide ou de butyl vinyl éther par processus RAFT (*cf.* **Figure 4.III.B.3**).

Polymère	M_n ($g.mol^{-1}$)	M_p ($g.mol^{-1}$)	Đ	ΔMp
PS-CTA	2170	2470	1,10	-
PS-MAh-CTA	2230	2510	1,10	+ 40
PS-MAh-BVE-CTA	2250	2550	1,10	+ 40
PS-MAh-BVE-PMI-CTA	2400	2590	1,11	+ 40
PS-MAh-BVE-PMI-BVE-CTA	2480	2630	1,12	+ 40

La spectrométrie RMN ^{1}H permet également de suivre l'insertion des unités MAh et MIs en fin de chaîne. Le suivi de l'insertion du MAh a été préalablement discuté dans le **paragraphe 4.III.B** (**Figure 4.III.B.2**). L'incorporation du *N*-propylmaléimide peut également être observée en RMN ^{1}H. Un très large signal entre 2,5 et 3,4 ppm correspondant aux protons de la chaîne alkyle apparaissent. Cependant, il est

comme auparavant difficile d'affirmer la mono-insertion du maléimide, les intégrations étant rendues difficiles par la petitesse du signal dans la ligne de base… L'insertion du BVE est, de la même façon, particulièrement compliquée à confirmer par cette technique. Le large signal du proton en α du groupement dithiobenzoate se déplace vers 4,75 ppm, semblant montrer le changement d'unité terminale. L'absence de réapparition de ce signal, à l'analyse du dernier polymère purifié, dévoilerait ainsi une non addition du BVE dans l'étape finale. Les autres signaux de ce monomère apparaissent malheureusement sous les larges signaux du polystyrène support. Cette technique d'analyse n'est donc pas la plus appropriée pour s'assurer de l'addition des unités BVE.

- *RMN ^1H*

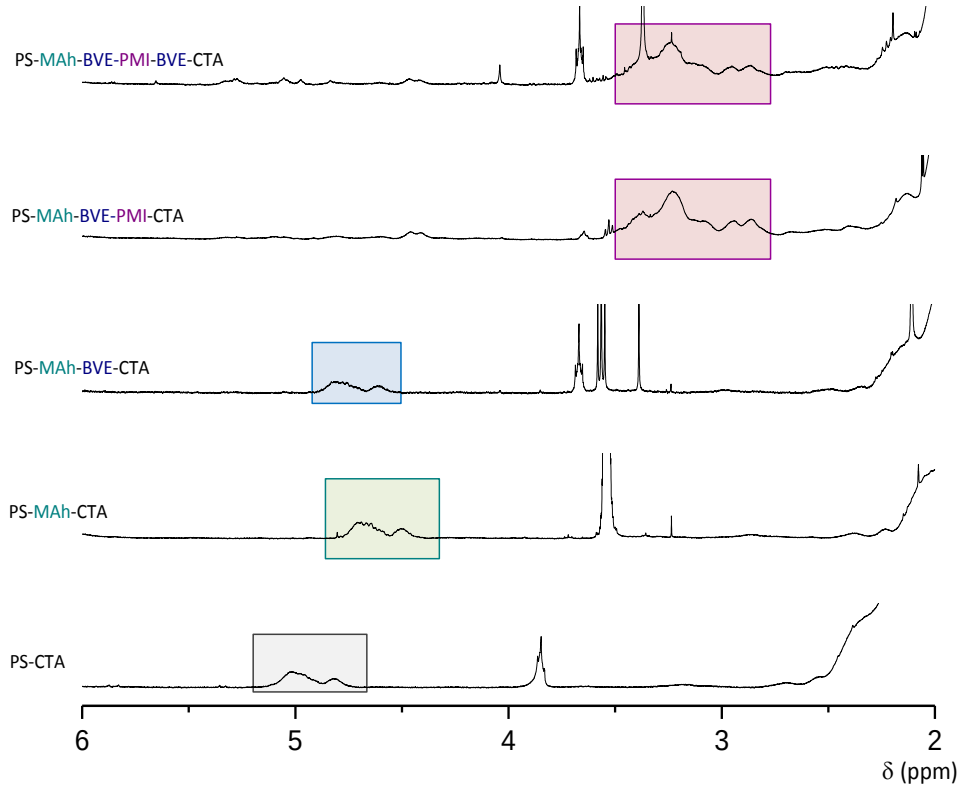


Figure 4.VI.4. Spectres RMN ^1H, enregistrés dans $CDCl_3$, des polymères purifiés à séquence régulée par insertions successives, zoom de la zone comprise entre 2 et 6 ppm des signaux caractéristiques des protons des monomères insérés.

Pour tenter d'observer ces insertions, la RMN ^{13}C a été utilisée (**Figure 4.VI.5**). Prévisiblement, l'insertion de l'unité MAh n'est pas observable par cette analyse. Par contre, l'incorporation de BVE sur la chaîne est visible. Le carbone en α du groupement dithiobenzoate apparaît à 62,86 ppm, le CH_2 en α de l'oxygène est observé à 35 ppm, alors que les CH_2 et CH_3 de la chaîne alkyle sont disposés à 19,02 et 13,99 ppm respectivement. Lors de l'ajout du PMI, le signal à 62,86 ppm représentatif du BVE en fin de chaîne va disparaitre pour laisser place à un signal à 50,74 ppm du C_{BVE} en α du groupement maléimide. Les carbones de la chaîne propyle apparaissent dans l'ordre d'éloignement au cycle maléimide : CH_2 en α de N à 28 ppm, puis CH_2 et CH_3 respectivement à 20,86 et 11,39 ppm. Ces signaux sont larges et pourraient laisser penser que le PMI s'est multi-inséré. Le spectre du polymère final est identique à celui précédent et ne montre pas la preuve d'un nouvel ajout de BVE, comme le laissait pressentir le spectre

RMN ^{1}H. Ce problème de non addition peut être parvenu suite à la terminaison irréversible des chaînes ou à la grande sensibilité du système à l'air, le travail sur des quantités infimes de produit (dû aux nombreuses étapes de purification et d'analyses) n'aidant pas.

- *RMN ^{13}C*

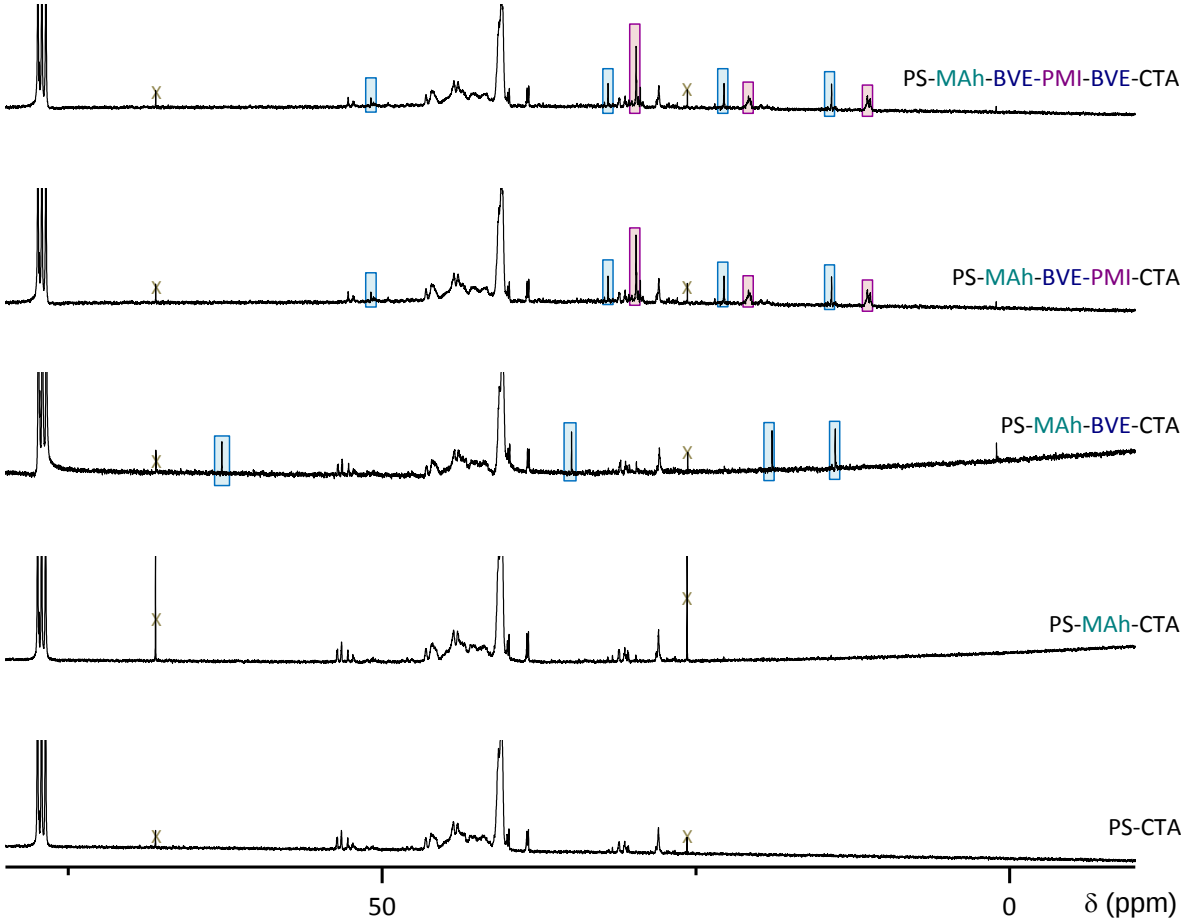


Figure 4.VI.5. Spectres RMN ^{13}C, enregistrés dans $CDCl_3$, des polymères purifiés à séquence régulée par insertions successives, zoom de la zone comprise entre -10 et 80 ppm.

La comparaison entre les spectres infra-rouge (FTIR) des polymères purifiés ne peut être discutée que pour les deux premières insertions. Pour l'insertion de l'unité MAh sur le support polystyrène, deux bandes à 1783 et 1207 cm^{-1}, correspondant respectivement au motif -CO-O-CO- et à la forte liaison C=O, sont observées. Puis après l'addition du BVE, une bande à 2920 cm^{-1} a considérablement grandi et peut représenter l'énergie d'étirement de la fonction éther aliphatique. Les étapes suivantes apportant les mêmes fonctions, les spectres ne peuvent pas affirmer le succès de l'insertion.

Toutes ces analyses permettent de confirmer l'incorporation du nouveau monomère à chaque étape d'addition, tout du moins pour les trois premiers ajouts. Cependant, elles ne permettent pas d'infirmer le contrôle de la mono-insertion. Pour ce faire, des tests en spectrométrie de masse MALDI-

Tof ont été tentés sans succès dès le deuxième ajout. Il est donc difficile, pour le moment de connaître les limites du contrôle exercé durant ces insertions successives.

VII. Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, il a été développé une approche permettant l'insertion d'unités fonctionnelles en fin de chaîne par les processus de polymérisation radicalaire contrôlée, employés pour les polymérisations en chaîne. Le choix des conditions simulant les cinétiques de hautes conversions par l'utilisation d'une famille spécifique de monomères peu enclin à homopolymériser permet l'application de cette stratégie à différentes techniques de PRC. Cependant, ces techniques ne sont pas totalement équivalentes en termes de contrôle cinétique. Certaines sont plus sensibles et permettent une moins bonne limitation des processus de réactions secondaires affectant parfois sérieusement l'issue de la réaction d'addition. L'optimisation des conditions a alors été un facteur très important de cette étude. C'est en particulier le cas pour les insertions faites par processus NMP, où les conditions influent totalement sur la conservation du caractère vivant de la chaîne. En effet, l'objectif est de réussir une mono-insertion sans perte du caractère vivant de la chaîne afin de poursuivre son accroissement par une homopolymérisation ou une nouvelle mono-insertion. Mais outre les réactions parasites, la maîtrise même de ma mono-insertion est compliquée. Il a été montré, pour la première addition, que l'insertion n'est que rarement unique, les di-, tri- ou encore multi-insertion sont courantes. Ces conditions très affamées impliquent, même si cela est cinétiquement défavorable, l'homopolymérisation de quelques unités en mini-bloc. Et la réactivité des monomères, même connus pour ne pas homopolymériser dans les conditions classiques, dépend fortement de leurs structures et donc de la fonctionnalité substituée. Il serait certainement très intéressant dans le futur de continuer à étudier le comportement, dans de telles conditions d'insertion, de monomères possédant des substituents bien plus encombrant (tel que les unités dendritiques). Mais pour cela, les difficultés de purification, incluant une trop grande perte du polymère produit à chaque étape, devront être éliminées ou réduites. Autre inconvénient, les conditions d'analyses devront également être optimisées pour observer le bon déroulement de chaque étape d'insertion. Car en effet, pour le moment, seules des analyses indirectes de ces polymères à séquence contrôlée sont possibles au-delà de la première étape d'insertion.

VIII. Procédure expérimentale

A. Produits Chimiques

Benzylmaléimide (BzMI, Aldrich, 99%), Phenylmaleimide (PhMI, Aldrich, 97%), Propylmaleimide (PMI, Aldrich, 95%), methylmaleimide (MMI, Alpha Aeser, 98%), 2-Phenyl-2-propyl benzodithioate (Cumyl dithiobenzoate, Aldrich, 99%), 4,4'-di-n-nonyl-2,2'-bipyridine (dNbipy, Alfa Aesar, 97 %), l'amorceur N-(2-methylpropyl)-N-(1-diethylphosphono-2,2-dimethylpropyl)-O-(2-carboxylprop-2-yl)hydroxylamine (BlocBuilder®, Arkema, 99 %), le butyl vinyl ether (BVE, Aldrich, 97%) et 1-(Bromoethyl)benzène (Aldrich, 97%), methyl-bromo-propionate (MBP,Aldrich, 97%), la PMDETA (Aldrich, 97%), le $CuBr_2$ (Aldrich, 97%), Me_6TREN (Aldrich, 97%)) et le $Sn(EH)_2$ (Aldrich, 97%)) et le cuivre métallique (Aldrich, 97%)) ont été utilisés sans traitement. Le styrène (S, Sigma-aldrich, 99 %) a été distillé sur CaH_2 et conservé sous

atmosphere inerte. Le Bromure de cuivre (Sigma-aldrich, 98 %) a été lavé à l'acide acétique. Le tetrahydrofurane anhydre (THF) a été fraîchement distillé avant chaque utilisation. Le toluène (Sigma-Aldrich, 99 %) et l'anisole (Sigma-Aldrich, 99 %) ont été dégazés 30 minutes sous atmosphère inerte avant chaque utilisation. Le TIPS-N-propargyl maléimide (TIPS-PMI) a été préparé en suivant la procédure de Schmidt et al.[70]

B. Procédure générale par NMP de synthèse du polymère à séquence régulée par successives insertions et homopolymérisations.

Exemple de synthèse pour le macro-amorceur par NMP (PS-SG$_1$). Le BlocBuilder® (1,66 g ; 4,35 mmol ; 1 eq.) a été ajouté dans un ballon, ensuite celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Puis, 10 mL de styrène dégazé (87 mmol, 20 eq.) a été ajouté à la seringue dégazée. Le mélange est immergé pendant 1,5 heure dans un bain d'huile préalablement chauffé à 120°C. Le produit de réaction a été refroidi à température ambiante, dilué dans une petite quantité de THF afin d'être précipité dans du méthanol froid (2 fois). Le polymère précipité a été filtré, lavé avec du méthanol (3 x 30 mL) et séché à température ambiante M_n= 1800 g.mol^{-1}; M_w/M_n= 1,09.

Insertion de maléimide N-substitué (ou MAh) par NMP (PS-MI-SG1). Le macro-amorceur PS-SG1 (1 eq.) et le maleimide N-substitué (3 eq.) ont été ajoutés dans un ballon, ensuite celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Quelques millilitres de toluène dégazé ont été ajoutés aux poudres à l'aide d'une seringue dégazée. Le mélange a été immergé pendant 30 minutes dans un bain d'huile préalablement chauffé à 110°C. A la fin de la polymérisation, un échantillon du mélange a été prélevé avec une seringue afin de vérifier la conservation de l'agent de contrôle SG1 et l'addition du maléimide par spectroscopie RMN ^{31}P et ^{1}H. Le produit de réaction a été refroidi à température ambiante, dilué dans une petite quantité de THF afin d'être précipité dans du méthanol froid. Le polymère précipité a été filtré, lavé avec du méthanol (3 x 5 mL) et séché à température ambiante. Les analyses SEC, RMN ^{1}H et ^{31}P, et MALDI-TOF ont été faites sur le polymère purifié pour sa caractérisation.

Homopolymérisation du Styrène sur PS-MI-SG1 par NMP (PS-MI-PS-SG1). Le macro-amorceur PS-MI-SG1 (1 eq.) a été ajouté dans un ballon, ensuite celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Puis, du styrène dégazé (20 eq.) et quelques millilitres de toluène dégazé ont été ajoutés à la seringue dégazée. Le mélange a été immergé pendant 2 heures dans un bain d'huile préalablement chauffé à 110°C. Le produit de réaction a été refroidi à température ambiante, dilué dans une petite quantité de THF afin d'être précipité dans du méthanol froid. Le polymère précipité a été filtré, lavé avec du méthanol (3 x 30 mL) et séché à température ambiante. Les analyses SEC, RMN ^{1}H et ^{31}P ont été faites pour caractériser le polymère purifié.

C. Procédure générale par RAFT de synthèse du polymère à séquence régulée par successives insertions et homopolymérisation ou insertions itératives.

Exemple de synthèse pour le macro-amorceur par RAFT (PS-CTA). Le 2-Phenyl-2-propyl benzodithioate (660 mg; 2,42 mmol; 1 eq.) et l'amorceur AIBN (7,9 mg; 0,05 mmol; 0,02 eq.) ont été ajoutés dans un

ballon, ensuite celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Puis, 8,32 mL de styrène dégazé (72,7 mmol; 30 eq.) a été ajouté à l'aide d'une seringue. Une dernière purge a été faite par cycle de gel-dégel sous pression réduite répété trois fois. Le mélange a alors été immergé dans un bain d'huile préchauffé à 80°C pour 88h. Le produit de réaction a été refroidi à température ambiante, dilué dans une petite quantité de THF afin d'être précipité dans du méthanol froid (opération répétée 3 fois). Le polymère précipité a été filtré, lavé avec du méthanol (3 x 30 mL) et séché à température ambiante. SEC: M_n= 1200 g.mol^{-1}; M_w/M_n= 1,07.

Insertion de maléimide N-substitué (ou MAh) par RAFT sans amorceur (PS-MI-CTA). Le macro-amorceur PS-CTA (1 eq.) et le maleimide N-substitué (10 eq.) ont été ajoutés dans un ballon, ensuite celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Quelques millilitres de THF anhydre ont été ajoutés à la seringue dégazée. Trois cycles de gel-dégel sous pression réduite ont été faits. Le mélange a été immergé sous agitation dans un bain d'huile à 80°C pour la nuit. Le produit de réaction a été refroidi à température ambiante, dilué dans une petite quantité de THF afin d'être précipité dans du méthanol froid. Le polymère précipité a été filtré, lavé avec du méthanol (3 x 30 mL) et séché à température ambiante. La précipitation a été répétée plusieurs fois pour l'élimination complète du monomère en excès. Les analyses SEC, RMN ^{1}H et MALDI-Tof ont été faites pour caractériser le polymère purifié.

Insertion de maléimide N-substitué (ou MAh) par RAFT avec un amorceur (PS-MI-CTA). Le macro-amorceur PS-CTA (1 eq.), le maleimide N-substitué (3 eq.) et AIBN (0,02 eq.) ont été ajoutés dans un ballon, ensuite celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Quelques millilitres de THF anhydre ont été ajoutés à la seringue dégazée Trois cycles de gel-dégel sous pression réduite ont été faits. Le mélange a été immerge sous agitation dans un bain d'huile à 80°C pour la nuit. Le produit de réaction a été refroidi à température ambiante, dilué dans une petite quantité de THF afin d'être précipité deux fois dans du méthanol froid. Le polymère précipité a été filtré, lavé avec du méthanol (3 x 30 mL) et séché à température ambiante. Les analyses SEC, RMN ^{1}H et MALDI-Tof ont été faites pour caractériser le polymère purifié.

Homopolymérisation du Styrène sur PS-MI-CTA par RAFT (PS-MI-PS-CTA). PS-MI-CTA (1 eq.) et l'amorceur AIBN (0,02 eq.) ont été ajoutés dans un ballon, ensuite celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Puis, du styrene dégazé (30 eq.) et quelques millilitres de THF anhydre ont été ajoutés à la seringue dégazée. Trois cycles de gel-dégel sous pression réduite ont été faits. Le mélange a été immerge sous agitation dans un bain d'huile à 80°C le temps nécessaire pour obtenir la longueur de chaîne souhaitée. Le produit de réaction a été refroidi à température ambiante, dilué dans une petite quantité de THF afin d'être précipité deux fois dans du méthanol froid. Le polymère précipité a été filtré, lavé avec du méthanol (3 x 30 mL) et séché à température ambiante. Les analyses SEC, RMN ^{1}H ont été faites pour caractériser le polymère purifié.

Insertion de butyl vinyl éther (BVE) par RAFT avec un amorceur (PS-MI-BVE-CTA). Le macro-amorceur PS-MI-CTA (1 eq.) et AIBN (0,02 eq.) ont été ajoutés dans un ballon, ensuite celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Le BVE (3 eq.) et quelques millilitres de THF anhydre ont été

ajoutés à la seringue dégazée Trois cycles de gel-dégel sous pression réduite ont été faits. Le mélange a été immerge sous agitation dans un bain d'huile à 80°C pour la nuit. Le produit de réaction est refroidi à température ambiante, dilué dans une petite quantité de THF afin d'être précipité deux fois dans du méthanol froid. Le polymère précipité a été filtré, lavé avec du méthanol (3 x 30 mL) et séché à température ambiante. Les analyses SEC et RMN ^{1}H et ^{13}C, et FTIR ont été faites pour caractériser le polymère purifié.

D. Procédure générale par ATRP de synthèse du polymère fonctionnalisé par insertion.

Exemple de synthèse pour le macro-amorceur par ATRP (PS-Br). La dNbipy (2,5 g; 6,12 mmol; 2 eq.) et le bromure de cuivre CuBr (438 mg; 3,06 mmol; 1 eq.) ont été ajoutés dans un ballon, ensuite celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Puis, 7 mL de styrène dégazé (61,2 mmol; 20 eq.) et 1-(Bromoéthyl)benzène (355 µL; 3,06 mmol; 1 eq.) ont été ajoutés à l'aide de seringues dégazées. Le mélange a alors été immergé dans un bain d'huile préchauffé à 110°C pendant 1 heure. Le produit de réaction a été refroidi à température ambiante, dilué dans une petite quantité de THF afin d'être précipité dans du méthanol froid (opération répétée 3 fois). Le polymère précipité a été filtré, lavé avec du méthanol (3 x 30 mL) et séché à température ambiante. SEC: M_n= 1560 g.mol^{-1}; M_w/M_n= 1,07. RMN ^{1}H : 6% de chaîne terminée irréversiblement calculée.

Insertion de maléimide N-substitué (ou MAh) par ATRP (PS-MI-Br). Le macro-amorceur PS-Br (1 eq.), le maleimide N-substitué (5 eq.), la dNbipy (2 eq.) et le CuBr (1 eq.) ont été ajoutés dans un ballon, ensuite celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Quelques millilitres d'anisole dégazée ont été ajoutés aux poudres à l'aide d'une seringue dégazée. Le mélange a été immergé pendant 60 minutes dans un bain d'huile préalablement chauffé à 110°C. Le produit de réaction est refroidi à température ambiante, dilué dans une petite quantité de THF afin d'être précipité dans du méthanol froid. Le polymère précipité a été filtré, lavé avec du méthanol (3 x 5 mL) et séché à température ambiante. Les analyses SEC, RMN ^{1}H, et MALDI-TOF ont été faites sur le polymère purifié pour sa caractérisation.

Exemple de synthèse pour le macro-amorceur par SET-LRP (PS-Br). La cuivre métallique (20,8 mg; 0,33 mmol; 0,25 eq.) et le bromure de cuivre CuBr (29 mg; 0,13 mmol; 1 eq.) ont été ajoutés dans un ballon, ensuite celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Puis, 3 mL de styrène dégazé (26,2 mmol; 20 eq.), la PMDETA (95,6 µL ; 0,46 mmol ; 0,35 eq.) et le MBP (145 µL; 0,13 mmol; 1 eq.) ainsi que l'anisole (1,5 mL) ont été ajoutés à l'aide de seringues dégazées. Le mélange a alors été immergé dans un bain d'huile préchauffé à 60°C pendant 3 heures. Le produit de réaction a été refroidi à température ambiante, dilué dans une petite quantité de THF afin d'être précipité dans du méthanol froid (opération répétée 3 fois). Le polymère précipité a été filtré, lavé avec du méthanol (3 x 30 mL) et séché à température ambiante. SEC: M_n= 1867 g.mol^{-1}; M_w/M_n= 1,08. RMN ^{1}H : aucune chaîne terminée irréversiblement n'a été détectée.

Insertion de maléimide N-substitué (ou MAh) par ARGET-ATRP (PS-MI-Br). Le macro-amorceur PS-Br (1 eq.), le maleimide N-substitué (5 eq.), le $CuBr_2$ (0,005 eq.), la Me_6TREN (0,1 eq.) et le $Sn(EH)_2$ (0,1 eq.) ont été ajoutés dans un ballon, ensuite celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes.

Quelques millilitres d'anisole dégazé ont été ajoutés aux poudres à l'aide d'une seringue dégazée. Le mélange a été immergé pendant 60 minutes dans un bain d'huile préalablement chauffé à 110°C. Le produit de réaction a été refroidi à température ambiante, dilué dans une petite quantité de THF afin d'être précipité dans du méthanol froid. Le polymère précipité a été filtré, lavé avec du méthanol (3 x 5 mL) et séché à température ambiante. Les analyses SEC, RMN ^{1}H, et MALDI-TOF ont été faites sur le polymère purifié pour sa caractérisation.

E. Figures additionnelles

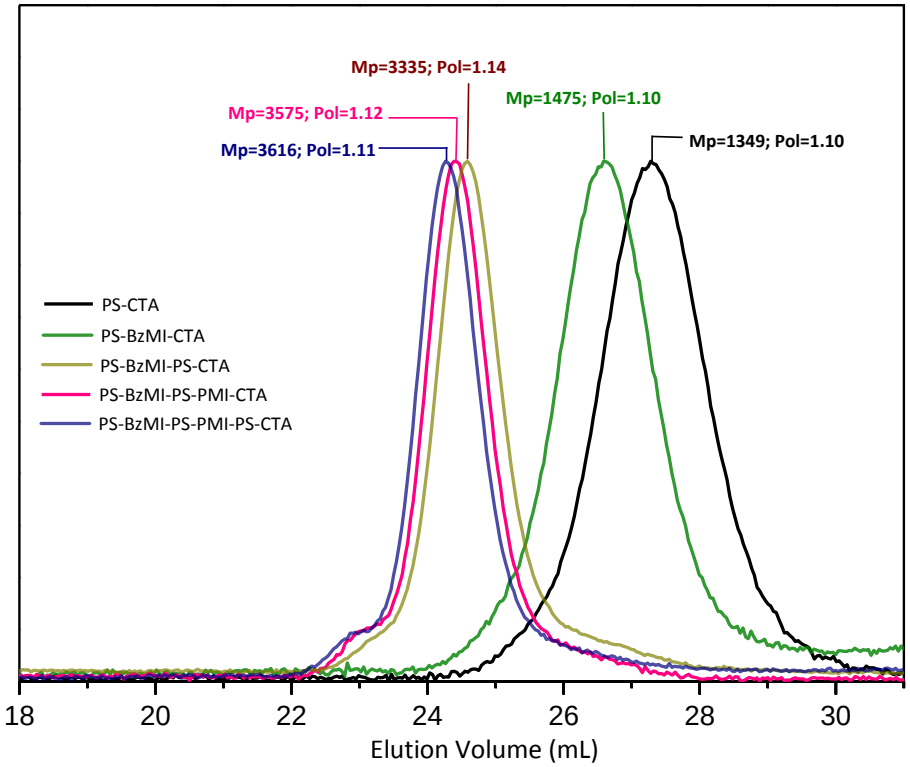


Figure 4.VIII.E.1. Suivi analytique SEC de la croissance d'un polymère modèle à séquence régulée par polymérisations et mono-insertions successives, contrôlées par processus RAFT.

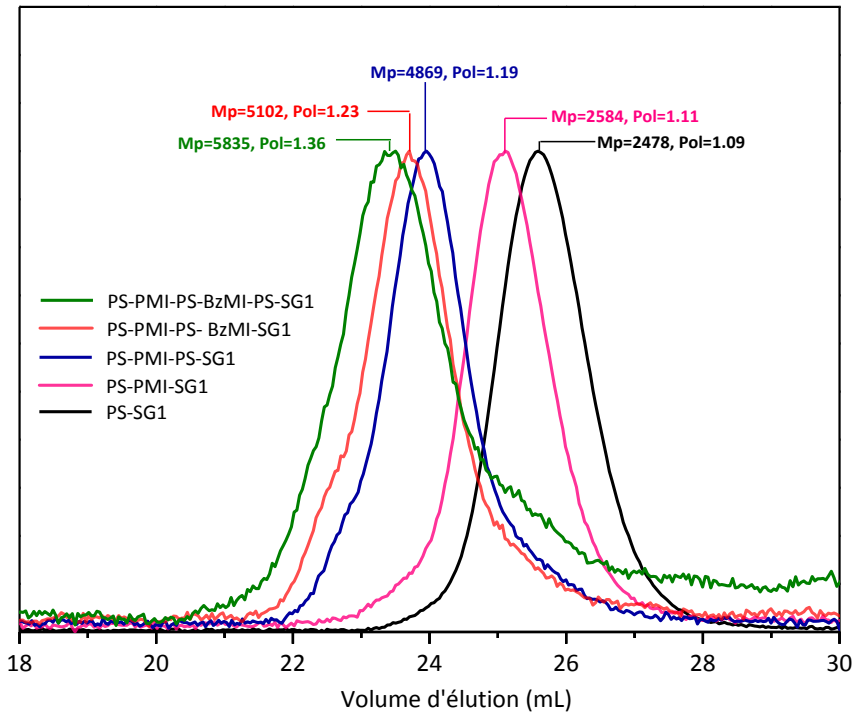


Figure 4.VIII.E.2. Suivi analytique SEC de la croissance d'un polymère modèle à séquence régulée par polymérisations et mono-insertions successives, contrôlées par processus NMP.

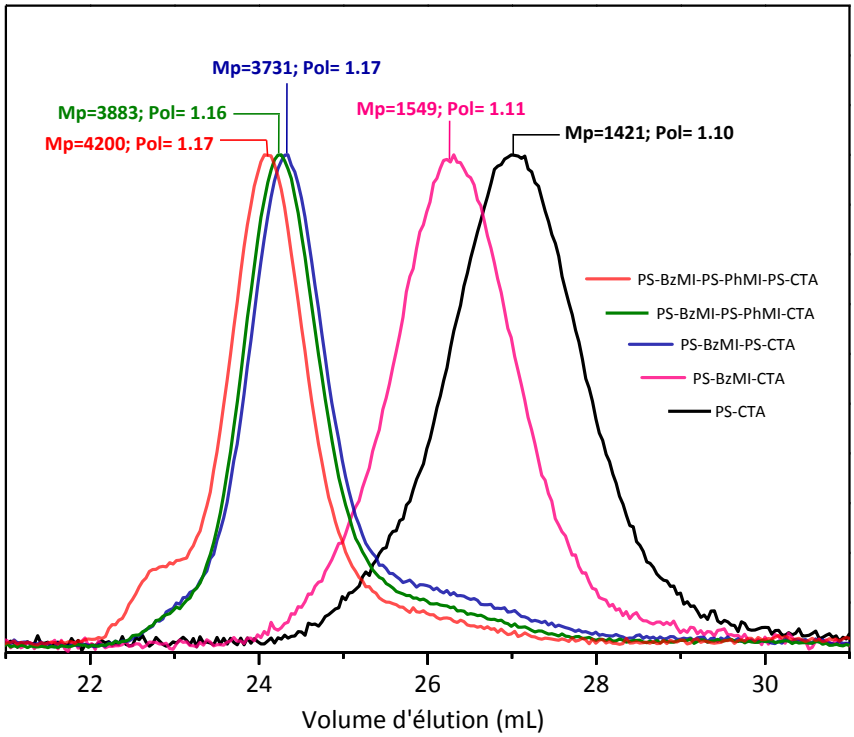


Figure 4.VIII.E.3. Suivi analytique SEC de la croissance d'un polymère modèle à séquence régulée par polymérisations et mono-insertions successives, contrôlées par processus RAFT

	Structures	Mn	Mp	Pol
P_1	PS-CTA	1270	1349	1.10
	PS-BzMI-CTA	1400	1475	1.10
	PS-BzMI-PS-CTA	2910	3335	1.14
	PS-BzMI-PS-PMI-CTA	3280	3575	1.12
	PS-BzMI-PS-PMI-PS-CTA	3390	3616	1.13
P_2	PS-CTA	1370	1424	1.10
	PS-BzMI-CTA	1430	1549	1.11
	PS-BzMI-PS-CTA	3110	3731	1.17
	PS-BzMI-PS-PhMI-CTA	3310	3883	1.16
	PS-BzMI-PS-PhMI-PS-CTA	3760	4200	1.17
P_3	PS-SG_1	2300	2478	1.09
	PS-PMI-SG_1	2450	2584	1.11
	PS-PMI-PS-SG_1	4341	4869	1.19
	PS-PMI-PS-BzMI-SG_1	4510	5102	1.23
	PS-PMI-PS-BzMI-PS-SG_1	4358	5835	1.36

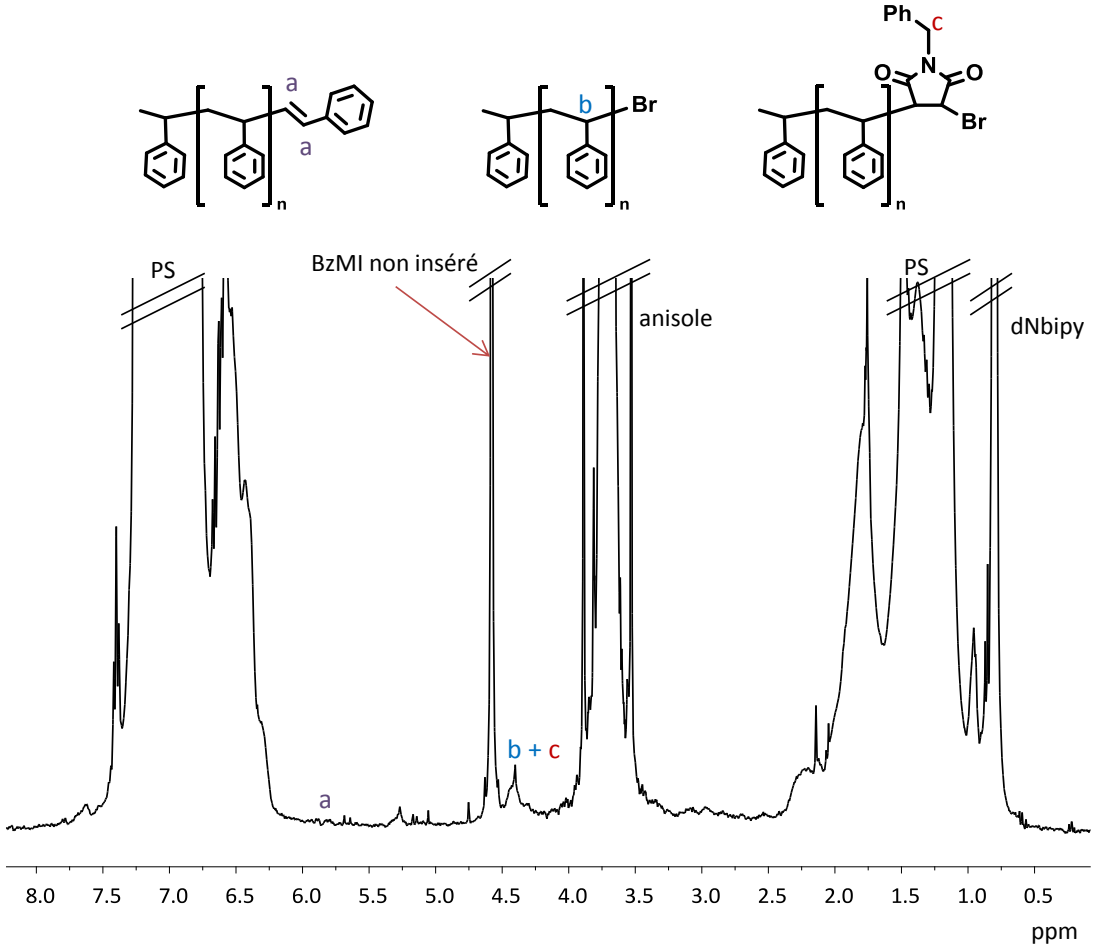


Figure 4.VIII.E.4. Spectre RMN 1H du brut de réaction de l'insertion de BzMI par processus ATRP dans les conditions expérimentales PS-Br :BzMI de 1 :5 à 110°C après 60 minutes.

F. *Spectroscopie de masse*

Structure	m/z exp	m/z theo
PS-PMI-SG$_1$ (Figure 4.VIII.C.1)		
[I_{BB}-S_{35}-PMI_1] Li^+	3877.04	3877.32
[I_{BB}-S_{36}-PMI_1] Li^+	3981.15	3981.38
[I_{BB}-S_{37}-PMI_1] Li^+	4085.39	4085.44
[I_{BB}-S_{38}-PMI_1] Li^+	4189.62	4189.50
[I_{BB}-S_{39}-PMI_1] Li^+	4294.13	4293.57
[I_{BB}-S_{40}-PMI_1] Li^+	4398.16	4397.63
[I_{BB}-S_{41}-PMI_1] Li^+	4503.24	4501.69
[I_{BB}-S_{42}-PMI_1] Li^+	4607.66	4605.76
[I_{BB}-S_{43}-PMI_1] Li^+	4712.56	4710.82
[I_{BB}-S_{44}-PMI_1] Li^+	4815.47	4814.88
[I_{BB}-S_{45}-PMI_1] Li^+	4920.36	4918.95
[I_{BB}-S_{33}-PMI_2-SG_1]$^+$	4099.38	4096.67
[I_{BB}-S_{34}-PMI_2-SG_1]$^+$	4205.55	4200.49
[I_{BB}-S_{35}-PMI_2-SG_1]$^+$	4307.07	4304.56
[I_{BB}-S_{36}-PMI_2-SG_1]$^+$	4410.04	4409.62
[I_{BB}-S_{37}-PMI_2-SG_1]$^+$	4514.86	4513.68
[I_{BB}-S_{38}-PMI_2-SG_1]$^+$	4617.82	4616.74
[I_{BB}-S_{39}-PMI_2-SG_1]$^+$	4721.26	4720.81
[I_{BB}-S_{40}-PMI_2-SG_1]$^+$	4825.32	4824.87
[I_{BB}-S_{41}-PMI_2-SG_1]$^+$	4929.43	4928.93
PS-TIPSPMI-SG$_1$ (Figure 4.VIII.C.2)		
[I_{BB}-S_{13}-$TIPSMI_1$]$^+$	1731.98	1731.02
[I_{BB}-S_{14}-$TIPSMI_1$]$^+$	1836.23	1835.08
[I_{BB}-S_{15}-$TIPSMI_1$]$^+$	1942.47	1939.14
[I_{BB}-S_{16}-$TIPSMI_1$]$^+$	2045.47	2043.21
[I_{BB}-S_{17}-$TIPSMI_1$]$^+$	2148.17	2147.27
[I_{BB}-S_{18}-$TIPSMI_1$]$^+$	2254.65	2251.33
[I_{BB}-S_{19}-$TIPSMI_1$]$^+$	2356.65	2355.39
[I_{BB}-S_{20}-$TIPSMI_1$]$^+$	2461.38	2460.46
[I_{BB}-S_{21}-$TIPSMI_1$]$^+$	2566.25	2564.52
[I_{BB}-S_{22}-$TIPSMI_1$]$^+$	2670.17	2668.59
[I_{BB}-S_{15}-$TIPSMI_2$]$^+$	2231.12	2230.31
[I_{BB}-S_{16}-$TIPSMI_2$]$^+$	2334.88	2334.37
[I_{BB}-S_{17}-$TIPSMI_2$]$^+$	2440.39	2438.44
[I_{BB}-S_{18}-$TIPSMI_2$]$^+$	2544.57	2543.50
[I_{BB}-S_{19}-$TIPSMI_2$]$^+$	2648.03	2647.56
[I_{BB}-S_{20}-$TIPSMI_2$]$^+$	2751.03	2751.63
[I_{BB}-S_{13}-$TIPSMI_3$]$^+$	1731.98	1731.02
[I_{BB}-S_{14}-$TIPSMI_3$]$^+$	2419.35	2417.41
[I_{BB}-S_{15}-$TIPSMI_3$]$^+$	2521.03	2522.48
[I_{BB}-S_{16}-$TIPSMI_3$]$^+$	2625.34	2626.54
[I_{BB}-S_{17}-$TIPSMI_3$]$^+$	2729.81	2730.60
[I_{BB}-S_{18}-$TIPSMI_3$]$^+$	2834.12	2834.67

Structure	m/z exp	m/z theo
PS-MMI-SG$_1$		
[I_{BB}-S_{30}-MMI_4] Li^+	3771.17	3772.10
[I_{BB}-S_{31}-MMI_4] Li^+	3875.56	3876.16
[I_{BB}-S_{32}-MMI_4] Li^+	3983.64	3981.23
[I_{BB}-S_{33}-MMI_4] Li^+	4082.30	4084.29
[I_{BB}-S_{34}-MMI_4] Li^+	4188.01	4188.35
[I_{BB}-S_{35}-MMI_4] Li^+	4292.98	4293.41
[I_{BB}-S_{36}-MMI_4] Li^+	4398.91	4397.48
[I_{BB}-S_{37}-MMI_4] Li^+	4501.12	4501.54
[I_{BB}-S_{38}-MMI_4] Li^+	4603.77	4605.60
PS-BzMI-SG$_1$ (Figure 4.VIII.C.3)		
[I_{BB}-S_{32}-$BzMI_2$-SG_1]$^+$	4085.54	4087.36
[I_{BB}-S_{33}-$BzMI_2$-SG_1]$^+$	4205.58	4206.45
[I_{BB}-S_{34}-$BzMI_2$-SG_1]$^+$	4294.13	4295.49
[I_{BB}-S_{35}-$BzMI_2$-SG_1]$^+$	4398.16	4399.55
[I_{BB}-S_{36}-$BzMI_2$-SG_1]$^+$	4503.34	4504.62
[I_{BB}-S_{37}-$BzMI_2$-SG_1]$^+$	4607.66	4608.68
[I_{BB}-S_{38}-$BzMI_2$-SG_1]$^+$	4712.56	4712.74
[I_{BB}-S_{39}-$BzMI_2$-SG_1]$^+$	4815.47	4816.81
[I_{BB}-S_{40}-$BzMI_2$-SG_1]$^+$	4919.78	4920.87
[I_{BB}-S_{31}-$BzMI_3$-SG_1]$^+$	4172.32	4171.37
[I_{BB}-S_{32}-$BzMI_3$-SG_1]$^+$	4276.40	4275.43
[I_{BB}-S_{33}-$BzMI_3$-SG_1]$^+$	4379.13	4379.49
[I_{BB}-S_{34}-$BzMI_3$-SG_1]$^+$	4484.90	4484.56
[I_{BB}-S_{35}-$BzMI_3$-SG_1]$^+$	4589.30	4587.62
[I_{BB}-S_{36}-$BzMI_3$-SG_1]$^+$	4694.05	4691.68
PS-PhMI-SG$_1$		
[I_{BB}-S_{32}-$PhMI_1$-SG_1]$^+$	3889.64	3887.29
[I_{BB}-S_{33}-$PhMI_1$-SG_1]$^+$	3293.36	3291.35
[I_{BB}-S_{34}-$PhMI_1$-SG_1]$^+$	4098.45	4095.41
[I_{BB}-S_{35}-$PhMI_1$-SG_1]$^+$	4202.50	4199.48
[I_{BB}-S_{36}-$PhMI_1$-SG_1]$^+$	4308.00	4303.54
[I_{BB}-S_{37}-$PhMI_1$-SG_1]$^+$	4410.22	4407.60
[I_{BB}-S_{38}-$PhMI_1$-SG_1]$^+$	4516.59	4512.67
[I_{BB}-S_{39}-$PhMI_1$-SG_1]$^+$	4618.71	4616.63
[I_{BB}-S_{33}-$PhMI_2$] Li^+	3874.69	3875.22
[I_{BB}-S_{34}-$PhMI_2$] Li^+	3979.15	3980.29
[I_{BB}-S_{35}-$PhMI_2$] Li^+	4082.63	4084.35
[I_{BB}-S_{36}-$PhMI_2$] Li^+	4187.43	4188.41
[I_{BB}-S_{37}-$PhMI_2$] Li^+	4292.62	4292.47
[I_{BB}-S_{38}-$PhMI_2$] Li^+	4395.34	4396.54
[I_{BB}-S_{39}-$PhMI_2$] Li^+	4501.25	4500.60

PS-PhMI-SG$_1$		
$[I_{BB}\text{-}S_{51}\text{-}PhMI_3]^+$	6212.07	6211.58
$[I_{BB}\text{-}S_{52}\text{-}PhMI_3]^+$	6314.88	6316.64
$[I_{BB}\text{-}S_{53}\text{-}PhMI_3]^+$	6419.01	6419.70
$[I_{BB}\text{-}S_{54}\text{-}PhMI_3]^+$	6521.91	6524.77
$[I_{BB}\text{-}S_{55}\text{-}PhMI_3]^+$	6626.59	6628.83
PS-MAh-SG$_1$		
$[I_{BB}\text{-}S_{27}\text{-}MAh_5\text{-}SG_1]^+$	3684.11	3682.93
$[I_{BB}\text{-}S_{28}\text{-}MAh_5\text{-}SG_1]^+$	3787.94	3786.99
$[I_{BB}\text{-}S_{29}\text{-}MAh_5\text{-}SG_1]^+$	3890.28	3891.05
$[I_{BB}\text{-}S_{30}\text{-}MAh_5\text{-}SG_1]^+$	4001.11	3996.12
$[I_{BB}\text{-}S_{31}\text{-}MAh_5\text{-}SG_1]^+$	4105.36	4100.35
$[I_{BB}\text{-}S_{32}\text{-}MAh_5\text{-}SG_1]^+$	4208.78	4204.24
$[I_{BB}\text{-}S_{33}\text{-}MAh_5\text{-}SG_1]^+$	4311.35	4308.31
$[I_{BB}\text{-}S_{25}\text{-}MAh_7\text{-}SG_1]^+$	3669.55	3670.80
$[I_{BB}\text{-}S_{26}\text{-}MAh_7\text{-}SG_1]^+$	3773.65	3774.87
$[I_{BB}\text{-}S_{27}\text{-}MAh_7\text{-}SG_1]^+$	3877.98	3878.93
$[I_{BB}\text{-}S_{28}\text{-}MAh_7\text{-}SG_1]^+$	3982.50	3982.99
$[I_{BB}\text{-}S_{29}\text{-}MAh_7\text{-}SG_1]^+$	4086.87	4087.05
$[I_{BB}\text{-}S_{30}\text{-}MAh_7\text{-}SG_1]^+$	4192.02	4192.12
PS-MAh-CTA (sans AIBN) (Figure 4.VIII.C.4)		
$[I_{RAFT}\text{-}S_7\text{-}MAh_1\text{-}CTA]^+$	1100.56	1098.51
$[I_{RAFT}\text{-}S_8\text{-}MAh_1\text{-}CTA]^+$	1204.59	1203.57
$[I_{RAFT}\text{-}S_9\text{-}MAh_1\text{-}CTA]^+$	1308.67	1307.64
$[I_{RAFT}\text{-}S_{10}\text{-}MAh_1\text{-}CTA]^+$	1412.71	1411.70
$[I_{RAFT}\text{-}S_{11}\text{-}MAh_1\text{-}CTA]^+$	1516.8	1515.76
$[I_{RAFT}\text{-}S_{12}\text{-}MAh_1\text{-}CTA]^+$	1620.89	1619.82
$[I_{RAFT}\text{-}S_{13}\text{-}MAh_1\text{-}CTA]^+$	1725.00	1723.89
$[I_{AIBN}\text{-}S_8\text{-}MAh_1\text{-}CTA]^+$	1153.55	1151.53
$[I_{AIBN}\text{-}S_9\text{-}MAh_1\text{-}CTA]^+$	1257.55	1255.63
$[I_{AIBN}\text{-}S_{10}\text{-}MAh_1\text{-}CTA]^+$	1361.64	1360.66
$[I_{AIBN}\text{-}S_{11}\text{-}MAh_1\text{-}CTA]^+$	1465.72	1464.73
$[I_{AIBN}\text{-}S_{12}\text{-}MAh_1\text{-}CTA]^+$	1569.81	1568.71
$[I_{AIBN}\text{-}S_{13}\text{-}MAh_1\text{-}CTA]^+$	1673.64	1672.85
PS-BzMI-CTA (sans AIBN)		
$[I_{RAFT}\text{-}S_{24}\text{-}BzMI_1\text{-}CTA]^+$	2856.93	2958.64
$[I_{RAFT}\text{-}S_{25}\text{-}BzMI_1\text{-}CTA]^+$	3060.89	3062.70
$[I_{RAFT}\text{-}S_{26}\text{-}BzMI_1\text{-}CTA]^+$	3165.12	3166.77
$[I_{RAFT}\text{-}S_{27}\text{-}BzMI_1\text{-}CTA]^+$	3269.56	3270.83
$[I_{RAFT}\text{-}S_{28}\text{-}BzMI_1\text{-}CTA]^+$	3373.67	3374.89
$[I_{RAFT}\text{-}S_{23}\text{-}BzMI_2\text{-}CTA]^+$	3038.96	3041.64
$[I_{RAFT}\text{-}S_{24}\text{-}BzMI_2\text{-}CTA]^+$	3143.71	3145.71
$[I_{RAFT}\text{-}S_{25}\text{-}BzMI_2\text{-}CTA]^+$	3247.68	3249.77
$[I_{RAFT}\text{-}S_{26}\text{-}BzMI_2\text{-}CTA]^+$	3352.02	3353.83
$[I_{RAFT}\text{-}S_{27}\text{-}BzMI_2\text{-}CTA]^+$	3456.35	3457.89

PS-BzMI-CTA (sans AIBN)		
$[I_{AIBN}\text{-}S_{19}\text{-}BzMI_5]^+$	2985.17	2981.55
$[I_{AIBN}\text{-}S_{20}\text{-}BzMI_5]^+$	3089.91	3085.62
$[I_{AIBN}\text{-}S_{21}\text{-}BzMI_5]^+$	3195.94	3189.68
$[I_{AIBN}\text{-}S_{22}\text{-}BzMI_5]^+$	3291.65	3293.74
$[I_{AIBN}\text{-}S_{23}\text{-}BzMI_5]^+$	3398.78	3397.81
PS-MMI-CTA (sans AIBN)		
$[I_{RAFT}\text{-}S_{22}\text{-}MMI_4\text{-}CTA]^+$	2904.62	2903.52
$[I_{RAFT}\text{-}S_{23}\text{-}MMI_4\text{-}CTA]^+$	3010.73	3007.58
$[I_{RAFT}\text{-}S_{24}\text{-}MMI_4\text{-}CTA]^+$	3114.98	3111.64
$[I_{RAFT}\text{-}S_{25}\text{-}BzMI_4\text{-}CTA]^+$	3218.77	3216.40
$[I_{RAFT}\text{-}S_{26}\text{-}BzMI_4\text{-}CTA]^+$	3321.87	3319.77
$[I_{RAFT}\text{-}S_{27}\text{-}BzMI_4\text{-}CTA]^+$	3427.45	3423.83
$[I_{RAFT}\text{-}S_{20}\text{-}MMI_5\text{-}CTA]^+$	2914.05	2910.49
$[I_{RAFT}\text{-}S_{21}\text{-}MMI_5\text{-}CTA]^+$	3018.80	3014.55
$[I_{RAFT}\text{-}S_{22}\text{-}MMI_5\text{-}CTA]^+$	3121.34	3118.61
$[I_{RAFT}\text{-}S_{23}\text{-}MMI_5\text{-}CTA]^+$	3227.69	3222.68
$[I_{RAFT}\text{-}S_{24}\text{-}BzMI_5\text{-}CTA]^+$	3329.46	3326.74
$[I_{RAFT}\text{-}S_{25}\text{-}BzMI_5\text{-}CTA]^+$	3433.93	3430.80
PS-MMI-CTA (sans AIBN)		
$[I_{RAFT}\text{-}S_{22}\text{-}PhMI_1]\ Li^+$	2589.12	2589.51
$[I_{RAFT}\text{-}S_{23}\text{-}PhMI_1]\ Li^+$	2692.44	2692.57
$[I_{RAFT}\text{-}S_{24}\text{-}PhMI_1]\ Li^+$	2797.43	2797.64
$[I_{RAFT}\text{-}S_{25}\text{-}PhMI_1]\ Li^+$	2899.92	2901.70
$[I_{RAFT}\text{-}S_{26}\text{-}PhMI_1]\ Li^+$	3006.59	3005.76
$[I_{RAFT}\text{-}S_{19}\text{-}PhMI_2\text{-}CTA\ Li^+]$	2605.12	2604.38
$[I_{RAFT}\text{-}S_{20}\text{-}PhMI_2\text{-}CTA]\ Li^+$	2708.94	2708.44
$[I_{RAFT}\text{-}S_{21}\text{-}PhMI_2\text{-}CTA]\ Li^+$	2813.28	2812.50
$[I_{RAFT}\text{-}S_{22}\text{-}PhMI_2\text{-}CTA]\ Li^+$	2917.64	2916.56
$[I_{RAFT}\text{-}S_{23}\text{-}PhMI_2\text{-}CTA]\ Li^+$	3022.11	3020.63
$[I_{AIBN}\text{-}S_{18}\text{-}PhMI_4]\ Li^+$	2642.48	2641.38
$[I_{AIBN}\text{-}S_{19}\text{-}PhMI_4]\ Li^+$	2746.52	2745.45
$[I_{AIBN}\text{-}S_{20}\text{-}PhMI_4]\ Li^+$	2850.21	2849.51
$[I_{AIBN}\text{-}S_{21}\text{-}PhMI_4]\ Li^+$	2954.98	2953.57
PS-TIPSPMI-CTA (sans AIBN)		
$[I_{RAFT}\text{-}S_{20}\text{-}TIPSPMI_2]^+$	2784.25	2783.67
$[I_{RAFT}\text{-}S_{21}\text{-}TIPSPMI_2]^+$	2888.81	2887.73
$[I_{RAFT}\text{-}S_{22}\text{-}TIPSPMI_2]^+$	2993.14	2991.79
$[I_{RAFT}\text{-}S_{23}\text{-}TIPSPMI_2]^+$	3097.41	3095.86
$[I_{RAFT}\text{-}S_{24}\text{-}TIPSPMI_2]^+$	3201.33	3199.92
$[I_{RAFT}\text{-}S_{25}\text{-}TIPSPMI_2]^+$	3305.58	3303.98
$[I_{AIBN}\text{-}S_{15}\text{-}TIPSPMI_4]^+$	2794.91	2794.65
$[I_{AIBN}\text{-}S_{16}\text{-}TIPSPMI_4]^+$	2899.87	2898.71
$[I_{AIBN}\text{-}S_{17}\text{-}TIPSPMI_4]^+$	3004.68	3002.77
$[I_{AIBN}\text{-}S_{18}\text{-}TIPSPMI_4]^+$	3107.99	3106.84
$[I_{AIBN}\text{-}S_{19}\text{-}TIPSPMI_4]^+$	3212.29	3210.90

PS-PMI-CTA (sans AIBN)		
$[I_{RAFT}\text{-}S_{20}\text{-}PMI_2]\ Li^+$	2484.24	2486.40
$[I_{RAFT}\text{-}S_{21}\text{-}PMI_2]\ Li^+$	2588.25	2590.54
$[I_{RAFT}\text{-}S_{22}\text{-}PMI_2]\ Li^+$	2691.99	2693.60
$[I_{RAFT}\text{-}S_{23}\text{-}PMI_2]\ Li^+$	2797.03	2798.67
$[I_{RAFT}\text{-}S_{24}\text{-}PMI_2]\ Li^+$	2901.29	2902.73
$[I_{RAFT}\text{-}S_{17}\text{-}PMI_3\text{-}CTA]\ Li^+$	2472.29	2467.36
$[I_{RAFT}\text{-}S_{18}\text{-}PMI_3\text{-}CTA]\ Li^+$	2578.72	2571.41
$[I_{RAFT}\text{-}S_{19}\text{-}PMI_3\text{-}CTA]\ Li^+$	2679.54	2675.66
$[I_{RAFT}\text{-}S_{20}\text{-}PMI_3\text{-}CTA]\ Li^+$	2784.01	2779.81
PS-PMI-CTA (avec AIBN) (Figure 4.VIII.C.5)		
$[I_{RAFT}\text{-}S_{20}\text{-}PMI_2\text{-}CTA]^+$	2633.19	2633.45
$[I_{RAFT}\text{-}S_{21}\text{-}PMI_2\text{-}CTA]^+$	2736.02	2737.52
$[I_{RAFT}\text{-}S_{22}\text{-}PMI_2\text{-}CTA]^+$	2840.24	2841.58
$[I_{RAFT}\text{-}S_{23}\text{-}PMI_2\text{-}CTA]^+$	2944.24	2945.64
$[I_{RAFT}\text{-}S_{24}\text{-}PMI_2\text{-}CTA]^+$	3048.78	3049.71
$[I_{RAFT}\text{-}S_{20}\text{-}PMI_3\text{-}CTA]^+$	2771.08	2772.45
$[I_{RAFT}\text{-}S_{21}\text{-}PMI_3\text{-}CTA]^+$	2875.13	2876.58
$[I_{RAFT}\text{-}S_{22}\text{-}PMI_3\text{-}CTA]^+$	2978.80	2980.64
$[I_{RAFT}\text{-}S_{23}\text{-}PMI_3\text{-}CTA]^+$	3082.96	3084.71
PS-BzMI-CTA (avec AIBN) (Figure 4.VIII.C.6)		
$[I_{RAFT}\text{-}S_{20}\text{-}BzMI_2]^+$	2576.22	2575.55
$[I_{RAFT}\text{-}S_{21}\text{-}BzMI_2]^+$	2680.64	2679.53
$[I_{RAFT}\text{-}S_{22}\text{-}BzMI_2]^+$	2783.27	2783.59
$[I_{RAFT}\text{-}S_{23}\text{-}BzMI_2]^+$	2888.12	2887.65
$[I_{RAFT}\text{-}S_{24}\text{-}BzMI_2]^+$	2992.29	2991.71
$[I_{RAFT}\text{-}S_{25}\text{-}BzMI_2]^+$	3096.06	3095.78
$[I_{RAFT}\text{-}S_{19}\text{-}BzMI_3]^+$	2658.76	2658.46
$[I_{RAFT}\text{-}S_{20}\text{-}BzMI_3]^+$	2762.67	2762.53
$[I_{RAFT}\text{-}S_{21}\text{-}BzMI_3]^+$	2866.33	2866.59
$[I_{RAFT}\text{-}S_{22}\text{-}BzMI_3]^+$	2970.44	2970.65
$[I_{RAFT}\text{-}S_{23}\text{-}BzMI_3]^+$	3074.26	3074.71

PS-PhMI-CTA (avec AIBN)		
$[I_{RAFT}\text{-}S_{22}\text{-}PhMI_1\text{-}CTA]^+$	2734.54	2736.88
$[I_{RAFT}\text{-}S_{23}\text{-}PhMI_1\text{-}CTA]^+$	2839.12	2840.56
$[I_{RAFT}\text{-}S_{24}\text{-}PhMI_1\text{-}CTA]^+$	2941.80	2944.63
$[I_{RAFT}\text{-}S_{25}\text{-}PhMI_1\text{-}CTA]^+$	3046.14	3048.69
$[I_{RAFT}\text{-}S_{26}\text{-}PhMI_1\text{-}CTA]^+$	3151.69	3152.75
$[I_{RAFT}\text{-}S_{20}\text{-}PhMI_3\text{-}CTA]^+$	2873.67	2874.47
$[I_{RAFT}\text{-}S_{21}\text{-}PhMI_3\text{-}CTA]^+$	2977.43	2978.53
$[I_{RAFT}\text{-}S_{22}\text{-}PhMI_3\text{-}CTA]^+$	3082.12	3082.60
$[I_{RAFT}\text{-}S_{23}\text{-}PhMI_3\text{-}CTA]^+$	3186.13	3186.66
$[I_{RAFT}\text{-}S_{24}\text{-}PhMI_3\text{-}CTA]^+$	3291.05	3290.72
PS-TIPSPMI-CTA (avec AIBN)		
$[I_{RAFT}\text{-}S_{22}\text{-}TIPSPMI_1\text{-}CTA]^+$	2857.32	2854.62
$[I_{RAFT}\text{-}S_{23}\text{-}TIPSPMI_1\text{-}CTA]^+$	2961.48	2958.68
$[I_{RAFT}\text{-}S_{24}\text{-}TIPSPMI_1\text{-}CTA]^+$	3067.42	3062.74
$[I_{RAFT}\text{-}S_{25}\text{-}TIPSPMI_1\text{-}CTA]^+$	3171.15	3166.81
$[I_{RAFT}\text{-}S_{26}\text{-}TIPSPMI_1\text{-}CTA]^+$	3273.96	3270.87
$[I_{RAFT}\text{-}S_{15}\text{-}TIPSPMI_4\text{-}CTA]^+$	2996.53	2998.67
$[I_{RAFT}\text{-}S_{16}\text{-}TIPSPMI_4\text{-}CTA]^+$	3100.40	3103.74
$[I_{RAFT}\text{-}S_{17}\text{-}TIPSPMI_4\text{-}CTA]^+$	3202.71	3207.80
$[I_{RAFT}\text{-}S_{18}\text{-}TIPSPMI_4\text{-}CTA]^+$	3209.85	3211.86
$[I_{RAFT}\text{-}S_{19}\text{-}TIPSPMI_4\text{-}CTA]^+$	3414.99	3416.93
PS-MMI-CTA (avec AIBN)		
$[I_{RAFT}\text{-}S_{19}\text{-}MMI_4\text{-}CTA]^+$	2699.56	2695.39
$[I_{RAFT}\text{-}S_{20}\text{-}MMI_4\text{-}CTA]^+$	2803.39	2799.46
$[I_{RAFT}\text{-}S_{21}\text{-}MMI_4\text{-}CTA]^+$	2906.27	2903.52
$[I_{RAFT}\text{-}S_{22}\text{-}MMI_4\text{-}CTA]^+$	3011.76	3007.58
$[I_{RAFT}\text{-}S_{23}\text{-}MMI_4\text{-}CTA]^+$	3116.68	3111.64
$[I_{RAFT}\text{-}S_{16}\text{-}MMI_7\text{-}CTA]^+$	2714.82	2716.30
$[I_{RAFT}\text{-}S_{17}\text{-}MMI_7\text{-}CTA]^+$	2819.02	2820.36
$[I_{RAFT}\text{-}S_{18}\text{-}MMI_7\text{-}CTA]^+$	2921.27	2924.43
$[I_{RAFT}\text{-}S_{19}\text{-}MMI_7\text{-}CTA]^+$	3027.21	3028.49
$[I_{RAFT}\text{-}S_{20}\text{-}MMI_7\text{-}CTA]^+$	3136.37	3132.55

Tableau de comparaison entre les masses expérimentales obtenues par analyse spectrométrique de nos polymères par MALDI-Tof (m/z exp.) et les masses théoriques calculées par ChemDraw (m/z théo.)

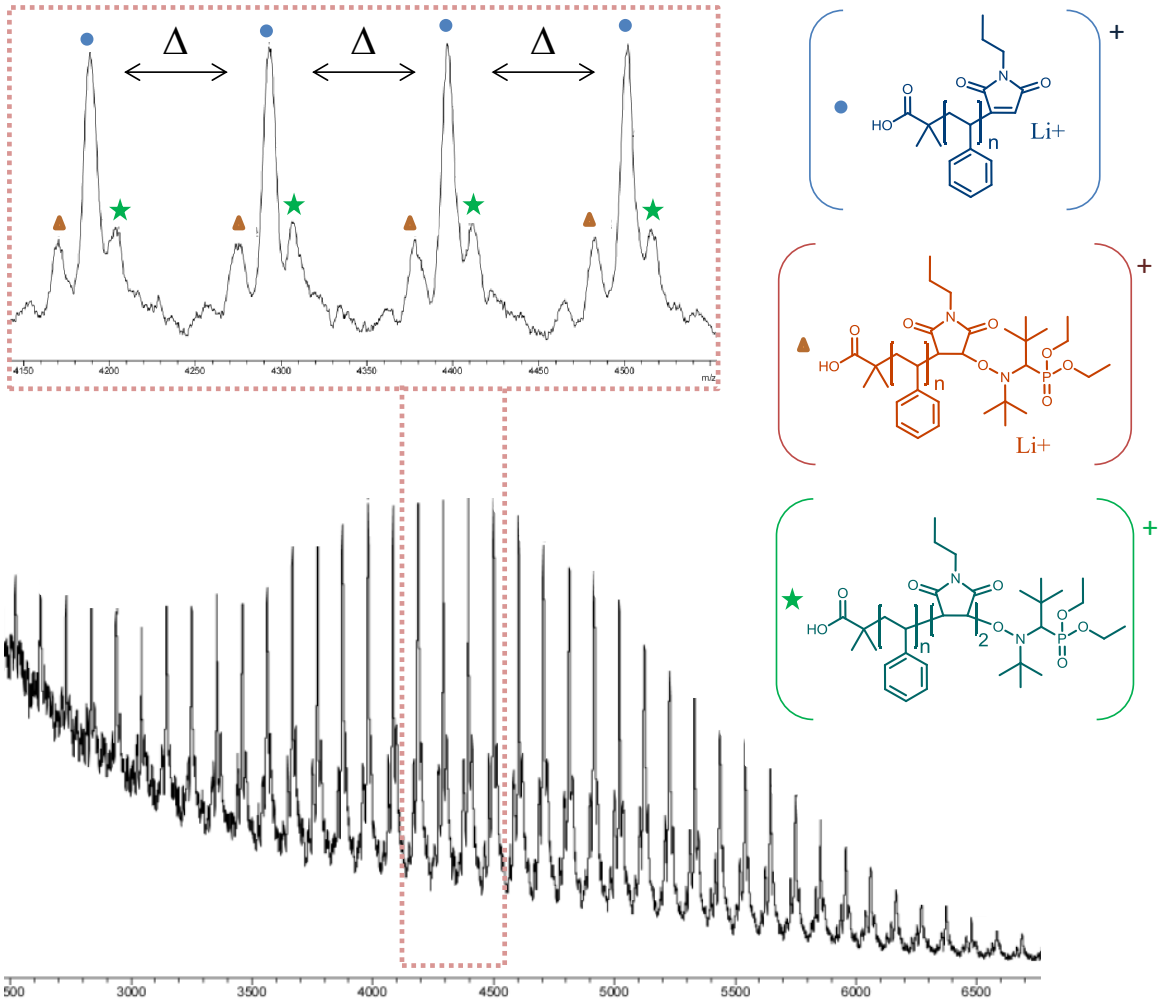


Figure 4.VIII.C.1. Spectre MALDI-Tof du polymère purifié après insertion de PMI par processus NMP.

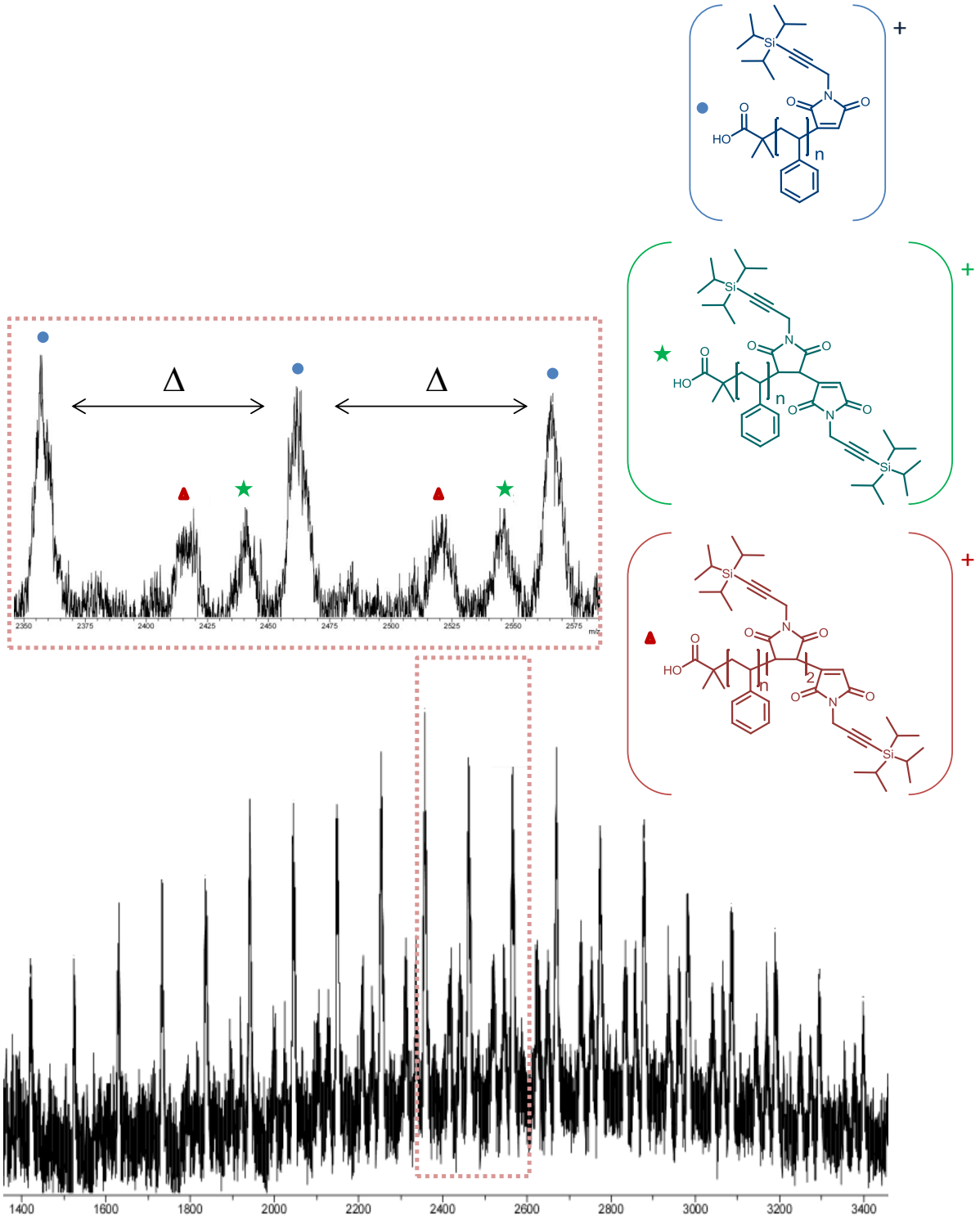


Figure 4.VIII.C.2. Spectre MALDI-Tof du polymère purifié après insertion de TIPSPMI par processus NMP.

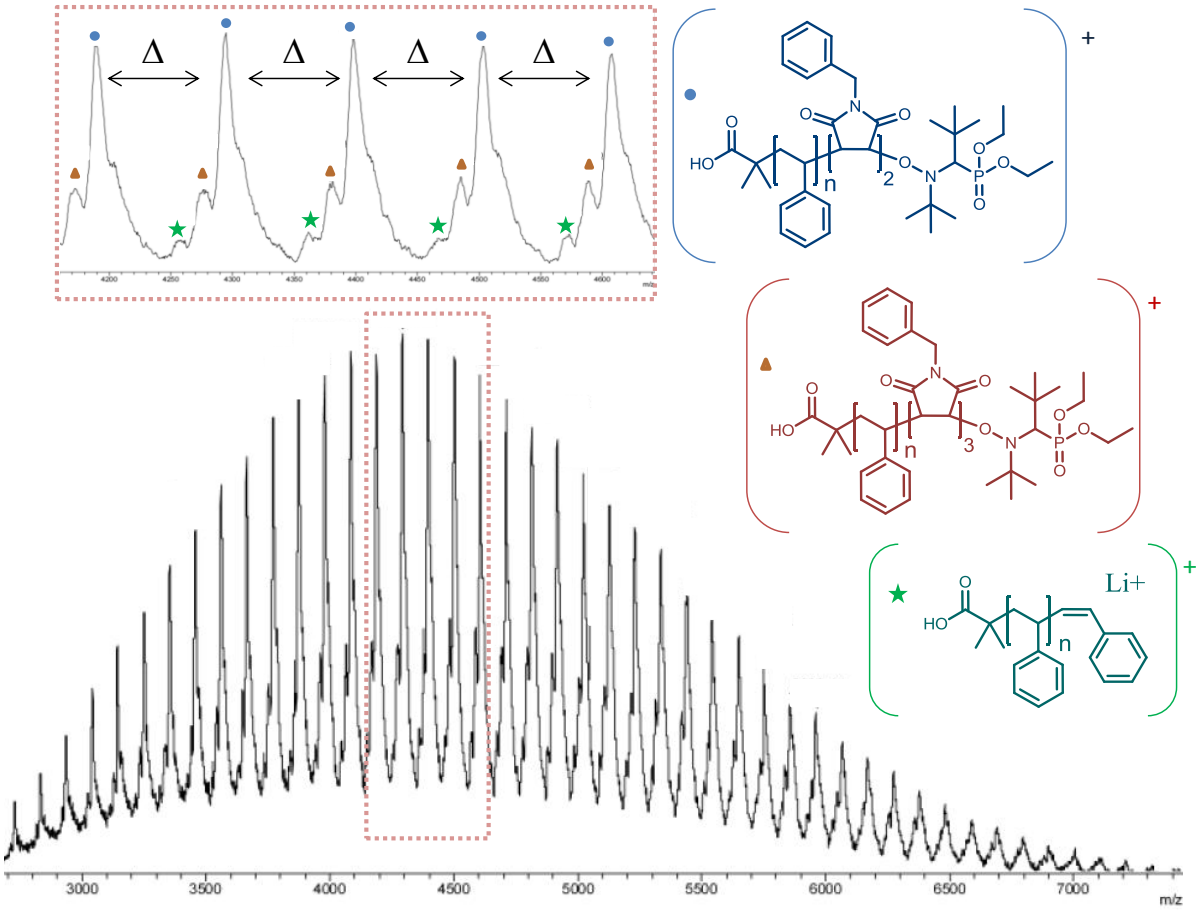


Figure 4.VIII.C.3. Spectre MALDI-Tof du polymère purifié après insertion de BzMI par processus NMP.

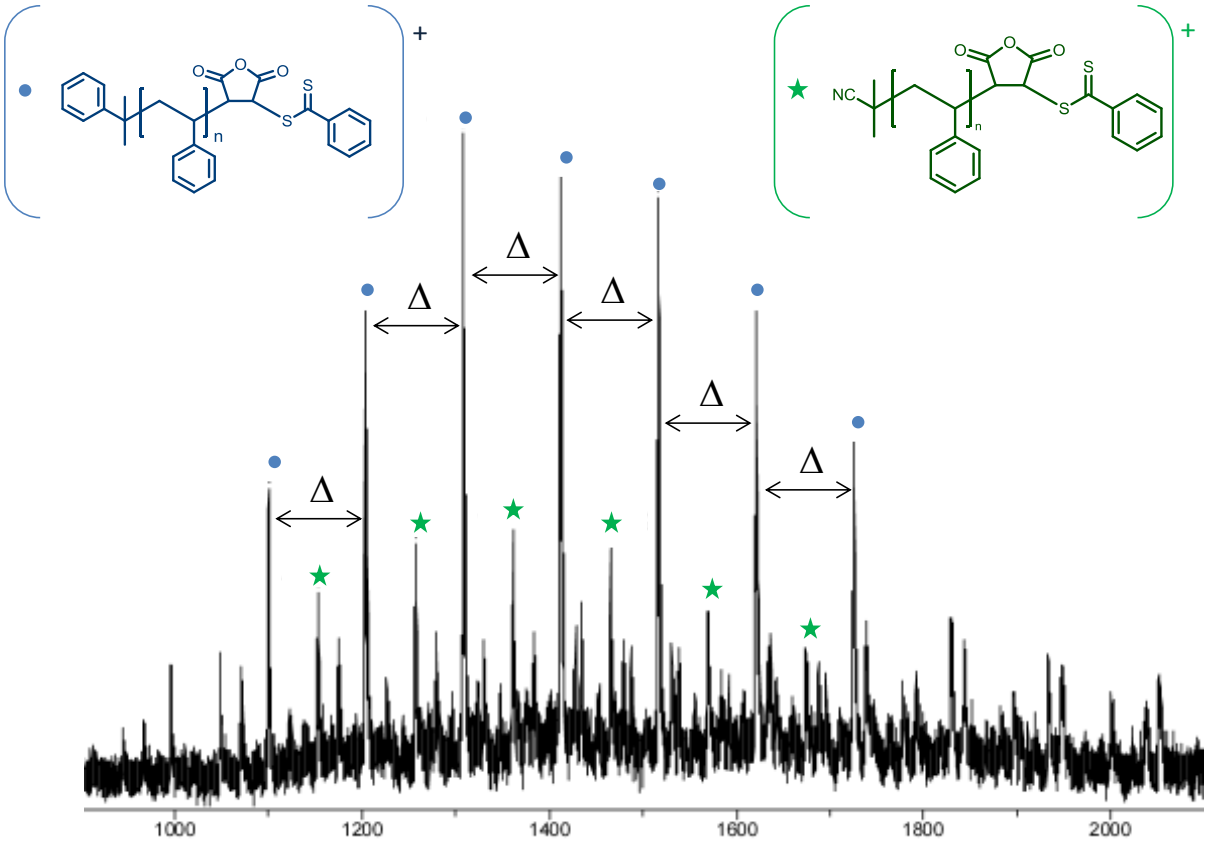


Figure 4.VIII.C.4. Spectre MALDI-Tof du polymère purifié après insertion de MAh par processus RAFT sans amorceur.

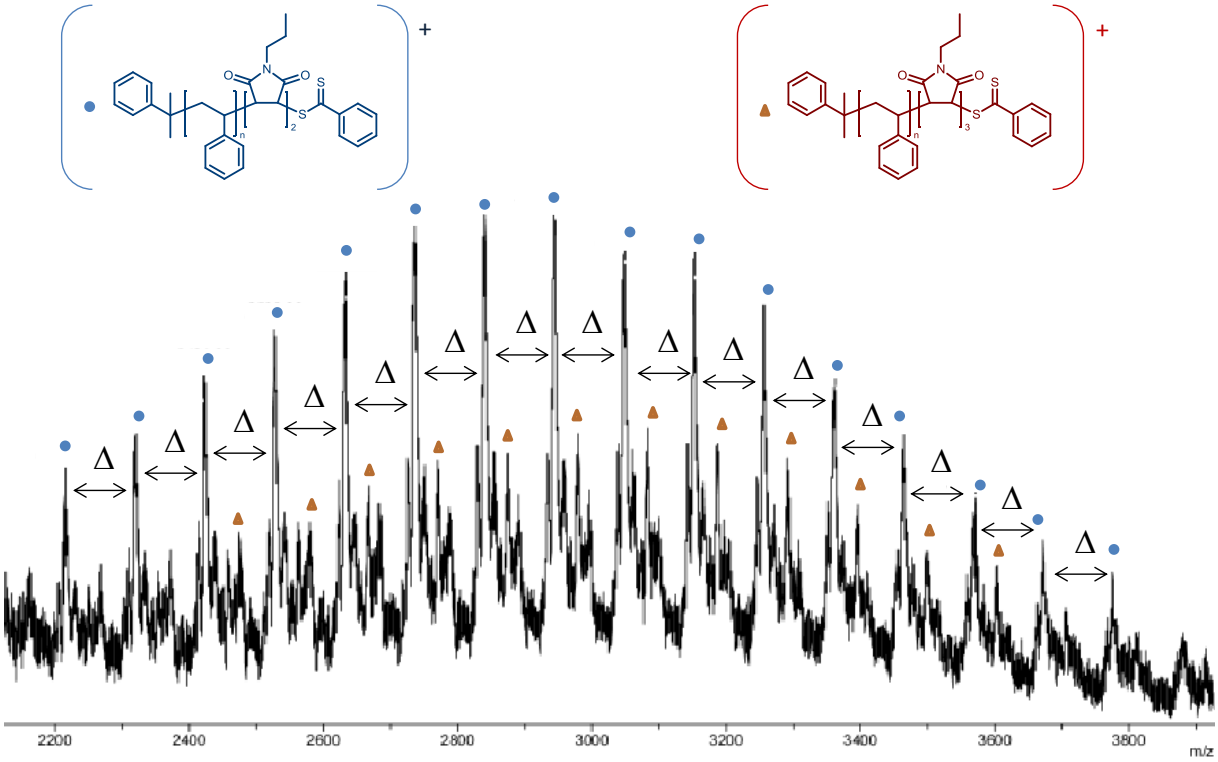


Figure 4.VIII.C.5. Spectre MALDI-Tof du polymère purifié après insertion de PMI par processus RAFT avec amorceur AIBN.

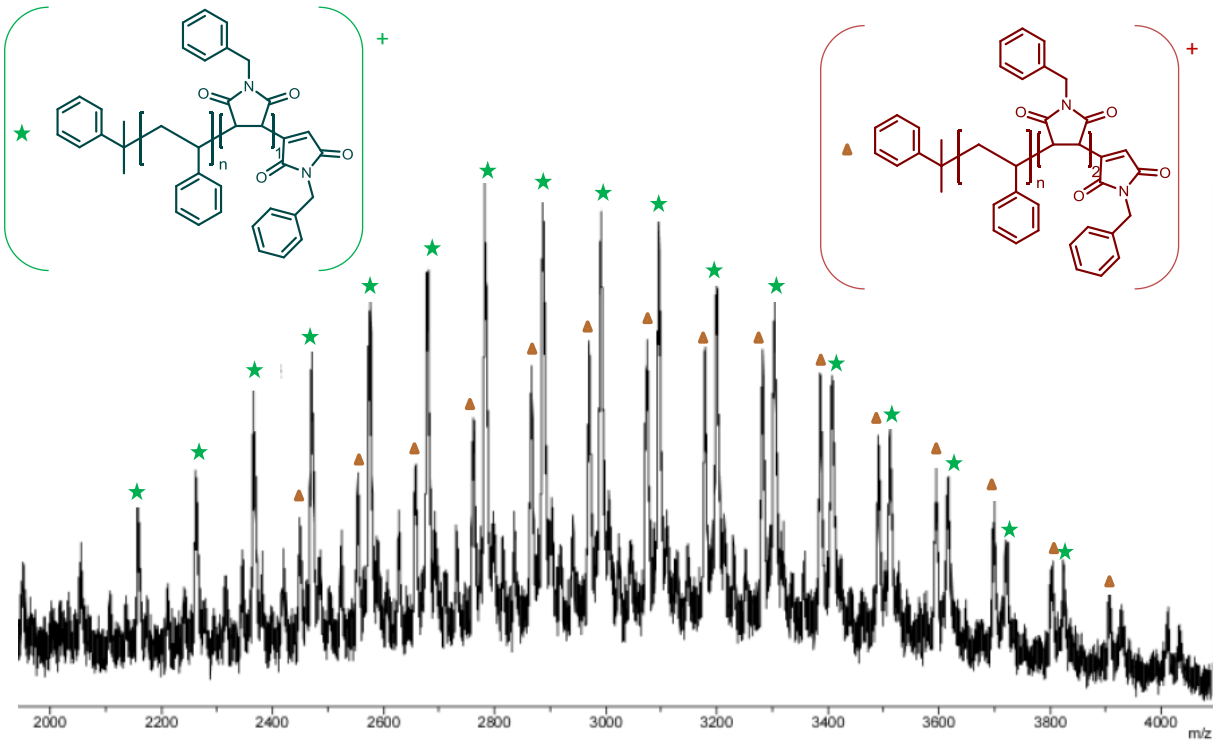


Figure 4.VIII.C.6. Spectre MALDI-Tof du polymère purifié après insertion de BzMI par processus RAFT avec amorceur AIBN.

IX. Références

(1) Braun, D.; Hu, F. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 239.

(2) Sciannamea, V.; Jérôme, R.; Detrembleur, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1104.

(3) Gryn'ova, G.; Lin, C. Y.; Coote, M. L. *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 3744.

(4) Bertin, D.; Gigmes, D.; Marque, S. R. A.; Tordo, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2189.

(5) Fischer, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3581.

(6) Grubbs, R. B. *Polym. Rev.* **2011**, *51*, 104.

(7) Hodgson, J. L.; Roskop, L. B.; Gordon, M. S.; Lin, C. Y.; Coote, M. L. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 10458.

(8) Vandenbergh, J.; Junkers, T. *Macromolecules* **2013**, *46*, 3324.

(9) Souaille, M.; Fischer, H. *Macromolecules* **2002**, *35*, 248.

(10) Souaille, M.; Fischer, H. *Macromolecules* **2001**, *34*, 2830.

(11) Dire, C.; Belleney, J.; Nicolas, J.; Bertin, D.; Magnet, S.; Charleux, B. *J. Polym. Sci., Part. A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 6333.

(12) Cope, A. C.; Foster, T. T.; Towle, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3929.

(13) Bach, R. D.; Andrzejewski, D.; Dusold, L. R. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1742.

(14) Li, I.; Howell, B. A.; Matyjaszewski, K.; Shigemoto, T.; Smith, P. B.; Priddy, D. B. *Macromolecules* **1996**, *28*, 6692.

(15) Ohno, K.; Tsujii, Y.; Fukuda, T. *Macromolecules* **1997**, *30*.

(16) Burguière, C.; Dourges, M.-A.; Charleux, B.; Vairon, J.-P. *Macromolecules* **1999**, *32*, 3883.

(17) Ananchenko, G. S.; Fischer, H. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2001**, *39*, 3604.

(18) McHale, R.; Aldabbagh, F.; Zetterlund, P. B. *J. Polym. Sci., Part. A: Polym. Chem.* **2007**, *45*, 2194.

(19) Guillaneuf, Y.; Gigmes, D.; Marque, S. R. A.; Tordo, P.; Bertin, D. *Macromol. Chem. Phys.* **2006**, *207*, 1278.

(20) Ananchenko, G. S.; Souaille, M.; Fischer, H.; Mercier, C. L.; Tordo, P. *J. Polym. Sci., Part. A: Polym. Chem.* **2002**, *40*, 3264.

(21) Wulkow, M. *Macromol. Theory Simul.* **1996**, *5*, 393.

(22) Goto, A.; Fukuda, T. *Prog. Polym. Sci.* **2004**, *29*, 329.

(23) Harth, E.; Hawker, C. J.; Fan, W.; Waymouth, R. M. *Macromolecules* **2001**, *34*, 3856.

(24) Xia, Q.; Grubbs, R. B. *J. Polym. Sci., Part. A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 5128.

(25) Guillaneuf, Y.; Gigmes, D.; Junkers, T. *Macromolecules* **2012**, *45*, 5371.

(26) Castignolles, P.; Graf, R.; Parkinson, M.; Wilhelm, M.; Gaborieau, M. *Polymer* **2009**, *50*, 2373.

(27) Buback, M.; Vana, P. *Macromol. Rapid Commun.* **2006**, *27*, 1299.

(28) Calitz, F. M.; McLeary, J. B.; McKenzie, J. M.; Tonge, M. P.; Klumperman, B.; Sanderson, R. D. *Macromolecules* **2003**, *36*, 9687.

(29) Theis, A.; Feldermann, A.; Charton, N.; Davis, T. P.; Stenzel, M. H.; Barner-Kowollik, C. *Polymer* **2005**, *46*, 6797.

(30) Vana, P.; Davis, T. P.; Barner-Kowollik, C. *Macromol. Rapid Commun.* **2002**, *23*, 952.

(31) Wang, A. R.; Zhu, S. *Macromol. Theory Simul.* **2003**, *12*, 196.

(32) Suzuki, K.; Kanematsu, Y.; Miura, T.; Minami, M.; Satoh, S.; Tobita, H. *Macromol. Theory Simul.* **2014**, *23*, 136.

(33) Xu, J.; He, J.; Fan, D.; Tang, W.; Yang, Y. *Macromolecules* **2006**, *39*, 3753.
(34) Gody, G.; Maschmeyer, T.; Zetterlund, P. B.; Perrier, S. *Macromolecules* **2014**, *47*, 639.
(35) Gruendling, T.; Pickford, R.; Guilhaus, M.; Barner-Kowollik, C. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 7447.
(36) Tsarevsky, N. V.; Braunecker, W. A.; Matyjaszewski, K. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3212.
(37) Kochi, J. K. *Science* **1967**, *24*, 415.
(38) Kochi, J. K. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 351.
(39) Matyjaszewski, K.; Jo, S. M.; Paik, H.-j.; Gaynor, S. G. *Macromolecules* **1997**, *30*, 6398.
(40) Tsarevsky, N. V.; Braunecker, W. A.; Tang, W.; Brooks, S. J.; Matyjaszewski, K.; Weisman, G. R.; Wong, E. H. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2006**, *257*, 132.
(41) Jenkins, C. L.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 843.
(42) Jenkins, C. L.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 856.
(43) Matyjaszewski, K.; Davis, K.; Patten, T. E.; Wei, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15321.
(44) Lutz, J.-F.; Matyjaszewski, K. *J. Polym. Sci., Part. A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 897.
(45) Otazaghine, B.; David, G.; Boutevin, B.; Robin, J. J.; Matyjaszewski, K. *Macromol. Chem. Phys.* **2004**, *205*.
(46) Lazzari, M.; Chiantore, O.; Mendichi, R.; López-Quintela, M. A. *Macromol. Chem. Phys.* **2005**, *206*, 1382.
(47) Jakubowski, W.; Kirci-Denizli, B.; Gil, R. R.; Matyjaszewski, K. *Macromol. Chem. Phys.* **2008**, *209*, 32.
(48) Matyjaszewski, K.; Patten, T. E.; Xia, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 674.
(49) Lutz, J.-F.; Matyjaszewski, K. *Macromol. Chem. Phys.* **2002**, *203*, 1385.
(50) Wang, Y.; Zhong, M.; Zhang, Y.; Magenau, A. J. D.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2012**, *45*, 8929.
(51) Nyström, F.; Soeriyadi, A. H.; Boyer, C.; Zetterlund, P. B.; Whittaker, M. R. *J. Polym. Sci., Part. A: Polym. Chem.* **2011**, *49*, 5313.
(52) Bertin, D.; Gigmes, D.; Marque, S. R. A.; Tordo, P. *Macromolecules* **2005**, *38*, 2638.
(53) Hodgson, J. L.; Lin, C. Y.; Coote, M. L. *Macromolecules* **2010**, *43*, 3728.
(54) Marque, S.; Mercier, C. L.; Tordo, P.; Fischer, H. *Macromolecules* **2000** *33*, 4403.
(55) Lessard, B.; Tervo, C.; Wahl, S. D.; Clerveaux, F. J.; Tang, K. K.; Yasmine, S.; Andjelić, S.; D'Alessandro, A.; Marić, M. *Macromolecules* **2010**, *43*, 868.
(56) Ananchenko, G.; Beaudoin, E.; Bertin, D.; Gigmes, D.; Lagarde, P.; Marque, S. R. A.; Revalor, E.; Tordo, P. *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 269.
(57) Bertin, D.; Gigmes, D.; Marque, S.; Tordo, P. *e-Polymers* **2003**, *3*, 16.
(58) Feng, X.-S.; Pan, C.-Y. *Macromolecules* **2002**, *35*, 4888.
(59) Koulouri, E. G.; Kallistis, J. K.; Hadziioannou, C. *Macromolecules* **1999**, *32*, 6242.
(60) Otsu, T.; Matsumoto, A.; Kubota, T.; Mori, S. *Polym. Bull.* **1990**, *23*, 43.
(61) Lang, J. L.; Pavelich, W. A.; Clarey, H. D. *J. Polym. Sci.* **1963**, *A1*, 1123.
(62) Matsumoto, A.; Kubota, T.; Otsu, T. *Macromolecules* **1990**, *23*, 4508.
(63) Matsumoto, A.; Oki, Y.; Otsu, T. *Macromolecules* **1992**, *25*, 3323.
(64) Otsu, T.; Matsumoto, A.; Tatsumi, A. *Polym. Bull.* **1990**, *24*, 467.
(65) Matsumoto, A.; Kubota, T.; Otsu, T. *Polym. Bull.* **1990**, *24*.

(66) Matsumoto, A.; Oki, Y.; Otsu, T. *Polym. J.* **1991**, *23*, 201.
(67) Sato, T.; Arimoto, K.; Tanaka, H.; Ota, T.; Kato, K.; Doiuchi, K. *Macromolecules* **1989**, *22*, 2219.
(68) Sato, T.; Masaki, K.; Kondo, K.; Seno, M.; Tanaka, H. *Polym. Bull.* **1995**, *35*, 345.
(69) Kohli, P.; Scranton, A. B.; Blanchard, G. J. *Macromolecules* **1998**, *31*, 5681.
(70) Schmidt, B. V. K. J.; Fechler, N.; Falkenhagen, J.; Lutz, J.-F. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 234.

Chapitre 5

Mono-insertions itératives régulées par un comonomère non-homopolymérisable utilisé en excès : une double protection.

I. Introduction

Dans la recherche de stratégies, devant mener à la régulation des microstructures des polymères synthétiques, la co-oligomérisation pourrait bien être un compromis entre la polymérisation en chaîne et la mono-insertion, explorées dans les chapitres précédents. En effet, la première est si rapide que le contrôle d'incorporations très rapprochées (à quelques unités près) voire successives n'est pour l'instant pas réellement faisable. Les mono-insertions, répétées afin d'obtenir une séquence, sont quant à elles des procédures pour le moment plutôt lentes et demandant une très grande optimisation des procédés. La copolymérisation alternée, permettant une certaine maîtrise de la microstructure des polymères synthétiques, peut être une clé importante dans les nouvelles stratégies développées pour contrôler les séquences complexes de nouveaux copolymères codés. Les mécanismes de copolymérisation sont rapides, mais permettent aussi par la maîtrise d'un certain nombre de paramètres (tels que les conditions expérimentales, la cinétique de la technique de CRP ou encore le choix des comonomères en fonction de leurs réactivités) la composition de séquences ordonnées périodiques. Ces mécanismes sont encore étudiés de nos jours dépendamment du couple de comonomère évalué. Et les études expérimentales sont souvent rapprochées des modèles théoriques existant[1] pour une meilleur compréhension (*cf.* **partie III** du **chapitre 1**). Il reste donc encore beaucoup de travaux à mener pour comprendre, prédire et surtout maîtriser toutes copolymérisations par processus radicalaires contrôlés. Mais ces processus pourront sûrement mener à la conception de polymères de plus en plus complexes.

Dans le cadre de ces travaux de thèse, une stratégie de mono-insertion d'un monomère, régulée par l'excès d'un comonomère non-homopolymérisable a été imaginée. Les deux comonomères doivent avoir une forte tendance à copolymériser pour que le copolymère déficient soit mono-inséré sous le contrôle du comonomère peu favorable à l'homopolymérisation. Deux précautions sont alors prises pour contrôler la mono-insertion : la stœchiométrie du monomère à insérer et l'utilisation d'un comonomère possédant une nature bien particulière permettant de réguler cette mono-insertion. Le processus est en quelque sorte similaire à celui décrit dans le chapitre précédent, mais ici, ce n'est pas une unique mono-insertion qui est attendue mais bien une co-oligomérisation contrôlée par des conditions spécifiques. Cette stratégie est ainsi dépendante du ratio et de la réactivité des

comonomères utilisés. Ces conditions affamées ou de hautes conversions peuvent permettre le contrôle ultra précis d'une insertion d'un comonomère à l'extrémité d'une chaîne[2] et s'appliquer théoriquement à n'importe lequel des processus de polymérisation radicalaire contrôlée en chaîne. Cependant, ces conditions bien spécifiques doivent être optimisées pour ne pas impliquer trop de réactions secondaires telles que des réactions de couplage, la perte de l'agent de contrôle présent en bout de chaîne polymère à l'instar de celles observées dans le chapitre précédent (reposant sur des conditions réactionnelles similaires). Mais le grand avantage de cette stratégie est la possibilité d'enchaîner itérativement les cycles de co-oligomérisation contrôlée sans purification par l'ajout d'un équivalent d'un autre monomère fonctionnel (ayant les mêmes caractéristiques que celui consommé) (**Figure 5.I.1**). Les comonomères, utilisés pour cette méthode, sont des maléimides, dérivés styréniques ou éthers vinyliques commerciaux de faibles masses molaires. Les maléimides et éthers vinyliques bien connus pour ne pas homopolymériser par voie radicalaire peuvent être choisis pour être l'unité monomère régulant la mono-insertion du comonomère. Seuls les couples de comonomères donneurs-accepteurs peuvent copolymériser assez rapidement pour valider cette stratégie.

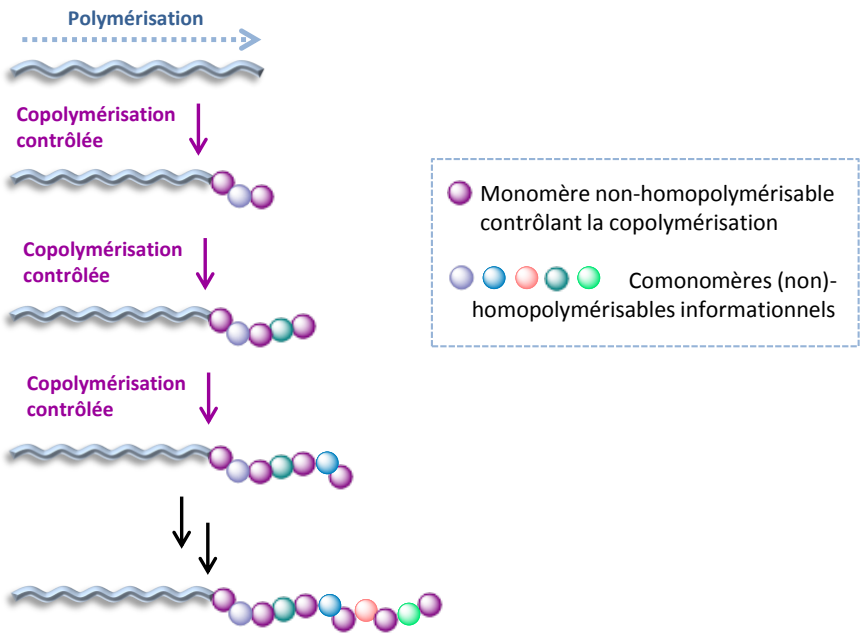


Figure 5.I.1. Constitution d'une séquence oligomère ordonnée par co-oligomérisations contrôlées itératives sur un support soluble.

II. Mono-insertion itérative régulée par un comonomère non-homopolymérisable

Dans ce chapitre, la mono-insertion en fin de chaîne est contrôlée par la stœchiométrie du monomère à mono-insérer (A) et par la présence d'un grand excès de comonomère non-homopolymérisable (B) qui va désactiver la fin de chaîne. Le monomère (B) est en excès dans le système en présence d'un seul équivalent (par rapport à l'amorceur) de comonomère (A), de polarité inverse, connue pour réagir rapidement en propagation croisée. Une unité de A devrait co-oligomériser rapidement à l'extrémité de la chaîne support avec une ou deux unités du comonomère B. Ainsi après la mono-insertion de l'unité monomère A en fin de chaîne, seul le comonomère non-homopolymérisable,

en excès, reste dans le système. Théoriquement, ce dernier termine la fin de chaîne polymère qui demeure ainsi sous le contrôle de sa nature, ne pouvant ni se coupler avec une autre chaîne ni poursuivre par homopropagation. A ce moment, le système peut être purifié ou être alimenté d'un nouvel équivalent de comonomère ayant les mêmes caractéristiques que celui disparu (nature, polarité, etc.) afin de poursuivre la croissance de cette séquence oligomère alternée complexe. Au niveau cinétique, cette stratégie propose des simulations de fin de polymérisation répétées, où la copolymérisation est plus contrôlée et précise[2]. Cette stratégie est explicitée par la **Figure 5.II.1** ci-dessous.

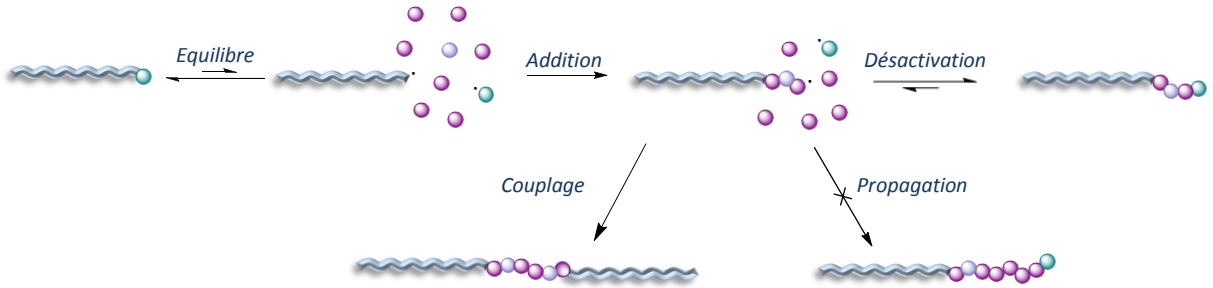


Figure 5.II.1. Représentation schématique de la stratégie de copolymérisation en conditions « affamées », employée pour la croissance d'une séquence oligomère complexe.

Pour cette étude, les monomères non-homopolymérisables choisis sont de la famille des maléimides *N*-substitués. Ces monomères, fortement électro-accepteurs, copolymérisent facilement avec de nombreux comonomères donneurs (styréniques, éthers vinyliques, diènes, …). Leurs comportements avec ces comonomères ont été discutés dans le **paragraphe 1.III.D.a**. Et pour tester notre stratégie, deux espèces de comonomères donneurs ont été choisis en fonction de leurs caractères à homopolymériser ou non : des monomères styréniques et un éther vinylique (butyl vinyl éther), respectivement (**Figure 5.II.2**). Le butyl vinyl éther est peu enclin à homopolymériser par voie radicalaire et peut ainsi jouer le rôle de monomère déficient mais aussi celui du monomère en excès contrôlant l'insertion des maléimides substitués. Ces couples sont plus amplement étudiés et discutés dans les paragraphes suivants.

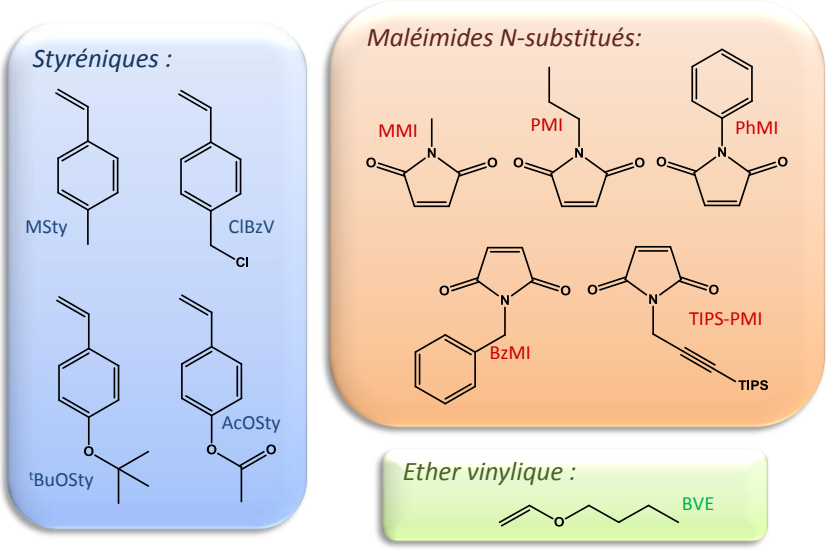


Figure 5.II.2. Structures chimiques des monomères utilisés dans ces travaux de copolymérisation contrôlée en fonction de leurs classes. Pour les styréniques : methylstyrène (MSty), chlorobenzyl vinyl (ClBzV), *tert*-butoxystyrène (^{t}BuOSty), acetoxystyrène (AcOSty) ; les maléimides *N*-substitués : *N*-methylmaléimide (MMI), *N*-propylmaléimide (PMI), *N*-phenylmaléimide (PhMI), *N*-benzylmaléimide (BzMI), tri-*iso*-propylsilyl-*N*-propargylmaléimide (TIPS-PMI), et dans les éthers vinyliques : butyl vinyl éther (BVE).

III. Le choix de la technique de copolymérisation

Dans cette stratégie aussi, les trois différents types de mécanisme de polymérisation radicalaire contrôlée (NMP, ATRP et RAFT) ont été envisagés. Chacune d'entre elles a fait l'objet de quelques tests avant de privilégier l'un des processus.

Des expérimentations ont été menées en ATRP pour les couples styréniques-maléimides *N*-substitués. Mais aucun résultat n'a été encourageant. Les réactions de terminaison irréversibles sont présentes et les chaînes « mortes » terminées par une double liaison sont visibles par spectrométrie RMN du proton. De plus, les difficultés d'addition des monomères styréniques et maléimides dans ces conditions ne montrent pas la viabilité de cette stratégie par cette technique. Par exemple, un petit macro-amorceur polystyrène (PS-Br) a été mis en présence d'un excès de méthylmaléimide (MMI) et une unité de méthylstyrène (MSty) pour copolymériser à l'aide du catalyseur $CuBr(dNbipy)_2$. Mais, le suivi cinétique par RMN ^{1}H de cette réaction, menée dans l'anisole à 110°C, démontre que le MSty, déficient, n'est jamais entièrement consommé quel que soit le temps attendu (10 à 70 minutes). Alors que le signal très large de la double liaison formée par les réactions secondaires croit au cours du temps.

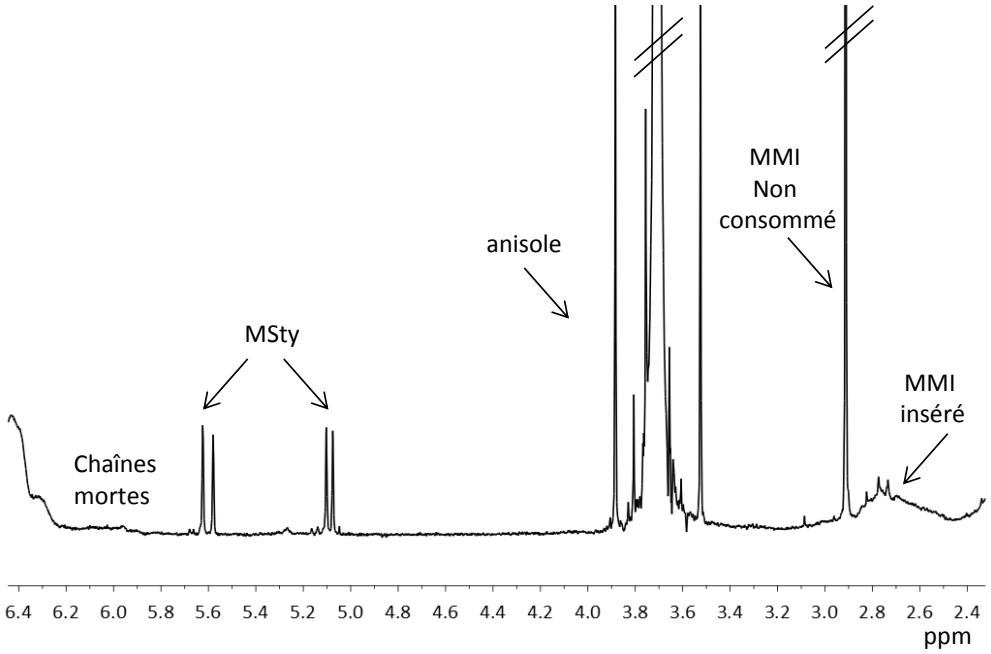


Figure 5.III.1. Spectre RMN ^{1}H du brut de réaction d'une mono-insertion de MSty contrôlé par la présence de MMI après 30 minutes de réaction par ATRP. Enregistré dans $CDCl_3$. zoom de la zone comprise entre 2,3 et 6,5 ppm.

Pour mieux comprendre le mélange polymère créé, une analyse par spectrométrie de masse MALDI-Tof a été réalisée (**Figure 5.III.2**). Celle-ci met en évidence un mélange de polystyrène, de polystyrène terminé par une unité de MMI ou une unité de MSty. Les polymères observés ont perdu l'agent halogéné nécessaire à cette technique de polymérisation. Cette perte peut en effet se produire durant l'analyse MALDI-Tof, mais une grande partie de la perte semble avoir été engendrée durant la réaction de copolymérisation au vue des constatations faites à partir des spectres RMN ^{1}H. Pour s'en assurer, d'autres styréniques ont été ajoutés à la solution après au moins 50 minutes d'attente. Mais le suivi cinétique ne montre aucune consommation quel que soit le styrénique considéré et le temps de réaction et les spectres de masses présentés sont les mêmes que sans ajouts. Il en a alors été conclu que le nombre de chaînes se terminant irréversiblement dans ces conditions ne permet pas l'application de cette stratégie par le processus d'ATRP. Par la suite, des tests pourraient être réalisés sous les mécanismes des variantes de l'ATRP, en particulier la SET-LRP[3,4], pour trouver des conditions plus favorables à ce type d'approches.

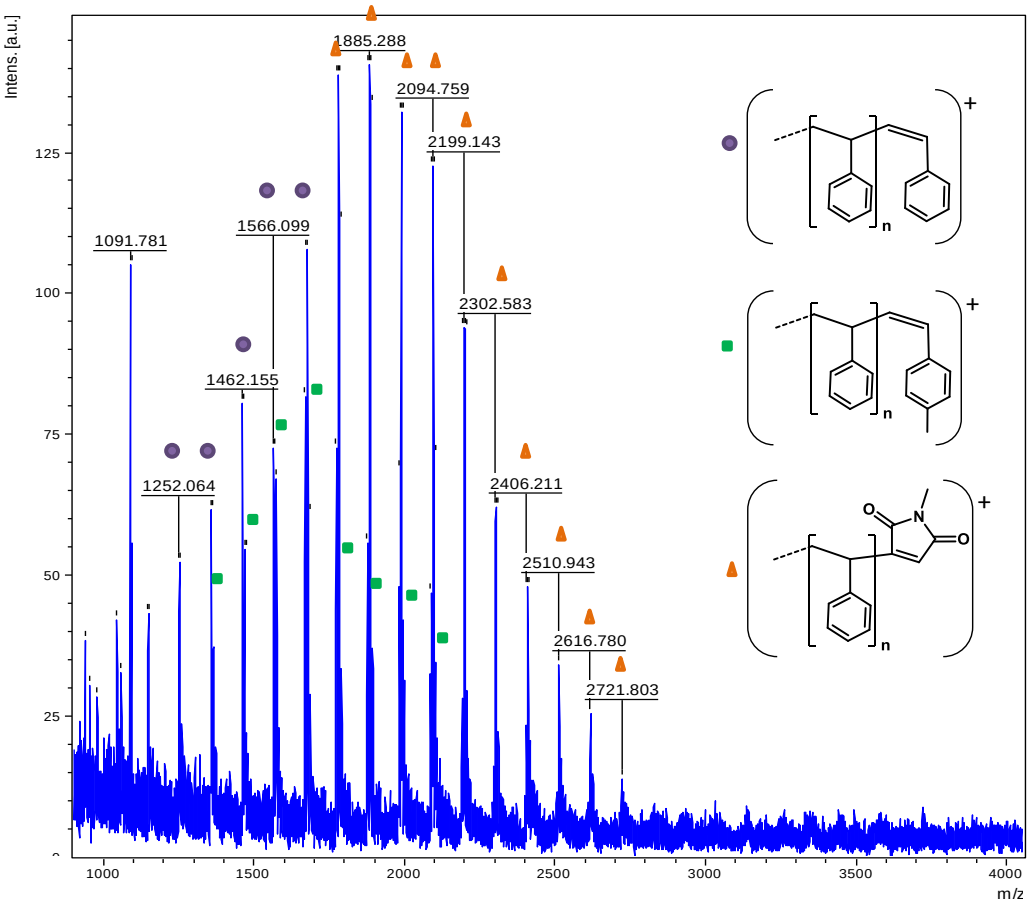


Figure 5.III.2. Spectres de masse MALDI-Tof d'un polymère purifié après un test de copolymérisation contrôlée par nos conditions dites « affamées ».

Les techniques basées sur l'ATRP ne peuvent être, de plus, utilisées avec tous les couples de monomères. S'il n'y a en effet aucun inconvénient à copolymériser le couple RMI/RSty, il y en a avec les paires RMI/VE[5]. Le cuivre, en se coordinant avec l'oxygène de l'éther vinylique peut provoquer une coupure de la liaison C-O menant par réorganisation à un aldéhyde et un alcène, non réactif en polymérisation.

Le processus de polymérisation RAFT a également été envisagé. Cependant, la copolymérisation contrôlée dans ces conditions est extrêmement longue. Les tests faits en présence de BzMI et BVE quel que soit le monomère de contrôle, ne mènent après 16 heures de réaction qu'à un mélange de chaînes de polystyrène de départ qui n'ont pas réagi et de chaînes n'ayant additionnés qu'une unité maléimide d'après les spectres de masse MALDI-Tof obtenus à partir des polymères purifiés. Il est possible que les conditions d'analyse ne permettent pas d'observer le produit attendu. Mais la présence des chaînes qui n'ont pas ou à semi-réagi après un temps aussi long reste un problème rédhibitoire dans l'utilisation de ce processus de copolymérisation RAFT pour l'application de notre approche. Cependant, la terminaison des chaînes ne semble pas être observée, il est donc possible d'imaginer de nouveaux tests avec une procédure automatisée des suivis cinétiques afin de suivre la consommation des monomères.

Le troisième et dernier mécanisme de polymérisation radicalaire contrôlée envisagé est la NMP. Celui-ci est quelquefois sujet à des terminaisons irréversibles indésirables qui peuvent toutefois être modérées voire éliminées en jouant sur les conditions de réaction (température et solvant en particulier). C'est le processus donnant les meilleurs résultats aux tests préliminaires qui a été utilisé pour développer la stratégie imaginée dans tout ce chapitre. Dans cette technique, les paramètres et vitesse de polymérisation sont fortement liés à l'agent de contrôle nitroxyde utilisé[6] et ici toutes nos expérimentations ont été réalisé avec le BlocBuilder®, basé sur le nitroxyde SG1.

IV. Les couples Maléimides N-substitués/ dérivés styréniques

A. Mono-insertions itératives in situ ou par étapes.

Dans un premier temps, les paires de dérivés styréniques (RSty) et maléimides *N*-substitués (RMI) ont été considérés. Que ce soit le styrénique ou le maléimide utilisé, chacun peut être substitué d'un groupement (**Figure 5.II.2**). Cela peut permettre la constitution d'oligomères très complexes avec la stratégie contrôlant la copolymérisation de seulement 2 à 3 unités par cycle (**Figure 5.II.1**). En utilisant un RMI en excès, une unité styrénique peut être copolymérisée, avant de continuer la réaction par l'ajout d'un autre RSty sans purification (voie A de la **Figure 5.IV.1**). Théoriquement, cette méthode amène à un oligomère alterné RMI-Rsty où chaque styrénique peut être substitué différemment et ainsi apporter une information unique toutes les deux unités de la séquence. Mais, si une purification entre chaque co-oligomérisation est faite, la séquence peut être compliquée par le changement du maléimide *N*-substitué (voie B de la **Figure 5.IV.1**). A ce moment, la microstructure est définie par un ordre précis d'unités successives apportant chacune une information propre.

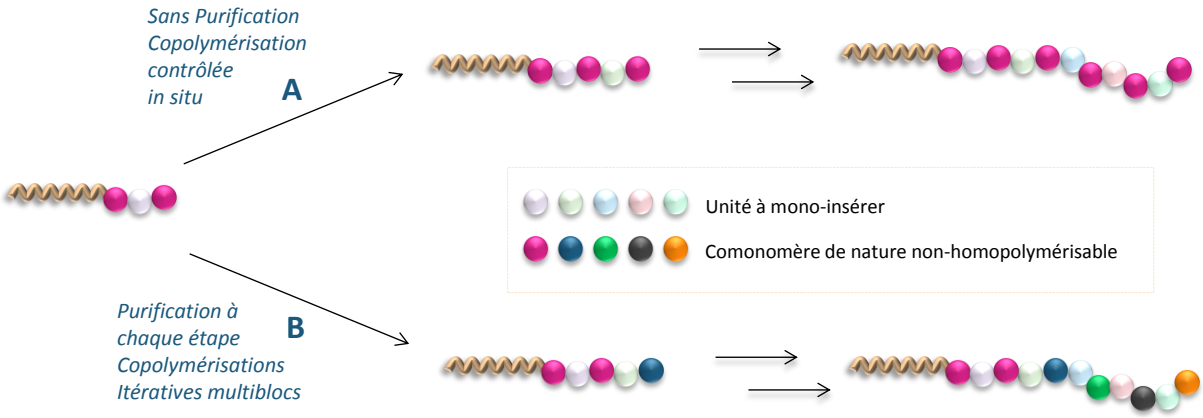


Figure 5.IV.A.1. Représentation schématique des deux voies stratégiques de copolymérisations contrôlées itératives apportant plus ou moins de complexité à la microstructure en fonction d'une purification finale (A) ou par étape (B).

B. Incorporation de dérivés styrénique en présence d'un excès de maléimides N-substitués

Les expérimentations de copolymérisation contrôlée ont été réalisées sur des macro-amorceurs polystyrène terminé par l'agent de contrôle SG1 (supports appelés pour la suite PS-SG1). Ceux-ci sont aisément synthétisés par homopolymérisation du styrène en masse en présence d'amorceur BlocBuilder® à 120°C. Le macro-amorceur a une grandeur moyenne autour de 10 unités : assez grand

pour permettre de simplifier les étapes de purification mais pas trop pour essayer de faciliter les caractérisations. Après purification par précipitation dans le méthanol, ils ont été utilisées pour initier la copolymérisation en présence d'un excès de maléimides *N*-substitués et un équivalent d'un dérivé styrénique. Le maléimide joue le rôle du monomère contrôlant la copolymérisation par sa nature peu encline à homopolymériser, ce qui ne pourrait être le cas des styréniques qui, s'il était en excès, formeraient un bloc non désiré (**chapitres 2** et **3**).

Il a déjà été démontré dans la littérature que le bon déroulement du processus de polymérisation contrôlée par les nitroxydes, sans perte du caractère vivant des chaînes, dépend beaucoup des conditions de réaction (cf. **Chapitre 1**). Le solvant, par sa polarité et sa nature (exemple protique) peut faire varier la vitesse de copolymérisation[7,8]. Les travaux de Hawker[9] et ceux présentés dans le **Chapitre 4** ont pu montrer qu'il était parfois déterminant dans la minimisation des réactions de terminaison irréversibles dans des conditions réactionnelles très précises. Le solvant, jouant ainsi sur la stabilisation de l'équilibre et interagissant avec l'agent de contrôle, permet dans certain cas de réduire la température de polymérisation. La température de réaction est très importante dans le contrôle de la copolymérisation. Celle-ci peut influencer inéluctablement la composition et l'arrangement des monomères dans une chaîne[10]. L'amélioration de l'alternance du styrène et du MAh par la diminution de la température de copolymérisation a été étudiée à diverses reprises avec différentes techniques de polymérisation[11-13]. Ainsi divers solvants et températures ont été testés afin d'identifier les conditions idéales (**Tableau 5.IV.B.1**). Il s'avère que la température ne peut être trop basse (minimum 100°C) sous peine de ne pas mener à bien la polymérisation ou alors trop lentement pour observer une évolution. Alors qu'à 120°C, la copolymérisation n'est plus totalement contrôlée malgré les ratios employés. Par contre à 100°C, l'incorporation se fait mais très lentement dans la plupart des solvants ; le suivi cinétique par RMN ^{1}H montre alors toujours la présence du styrénique. Seul un solvant protique, ici le *n*-butanol, permet une consommation totale du styrénique en 140 minutes à 100°C. Et le polymère analysé par SEC présente une bonne polymolécularité qui suggère un bon contrôle de la réaction.

Tableau 5.IV.B.1. Récapitulatif des essais de conditions (solvant et température) pour la copolymérisation contrôlée des paires RMI/RSty. (N. A.= non appliqué, les conditions n'ont pas été testées).

	80°C	**100°C**	**120°C**
Toluène	Aucune consommation du styrénique	Incorporation incomplète du styrénique après 19h de réaction	N. A.
DMF	Aucune consommation du styrénique	N. A.	Aucun contrôle : Đ = 1,5
anisole	N. A.	N. A.	Aucun contrôle : Đ = 1,8
***n*-butanol**	N. A.	Bon résultat : incorporation et polymolécularité correcte	N. A.
1,4-dioxane	N. A.	Incorporation lente et difficile	N. A.
Pyridine anhydre	N. A.	Aucune consommation ou très lente	N. A.

Des essais ont été réalisés avec différents dérivés styréniques (MSty, ClBzV, ^{t}BuOSty et ACOSty) tout en conservant le même maléimide en excès pour visualiser l'importance du groupement en

position para du cycle styrénique. Le suivi par RMN ^{1}H de la consommation du styrène a démontré la différence de temps nécessaire pour l'incorporation du styrénique en fonction de son groupe substituant (**Tableau 5.IV.B.2**). Un groupement électro-donneur en position para du cycle styrénique entraîne la réduction de vitesse de polymérisation de celui-ci[14]. Mais les polymères obtenus, analysés par SEC dans le THF, affichent une croissance significative (équivalente à un peu plus de la masse de la triade MMI-RSty-MMI) avec une polymolécularité conservée autour de 1,15.

Tableau 5.IV.B.2. Caractéristique de copolymérisation des différents styréniques et des polymères purifiés obtenus. Conditions experimentales : MMI :RSty : PS-SG$_1$ 5 :1 :1 dans le *n*BuOH à 100°C. Les spectres RMN ^{1}H sont enregistrés dans le $CDCl_3$ et les chromatogrammes SEC dans le THF. M_n(PS-SG$_1$)= 1130, Đ= 1,14

Dérivé styrénique RSty	Temps de consommation complète observé par RMN ^{1}H	M_n (g.mol^{-1}) SEC	Đ SEC	ΔM_n (g.mol^{-1}) Par rapport à l'amorceur PS-SG$_1$	$M_{(MMI-RSty-MMI)}$ (g.mol^{-1})
MSty	140 minutes	1600	1,14	470	340
ClBzV	80 minutes	1560	1,16	430	374
^{t}BuOSty	140 minutes	1480	1,15	350	398
AcOSty	160 minutes	1580	1,13	450	384

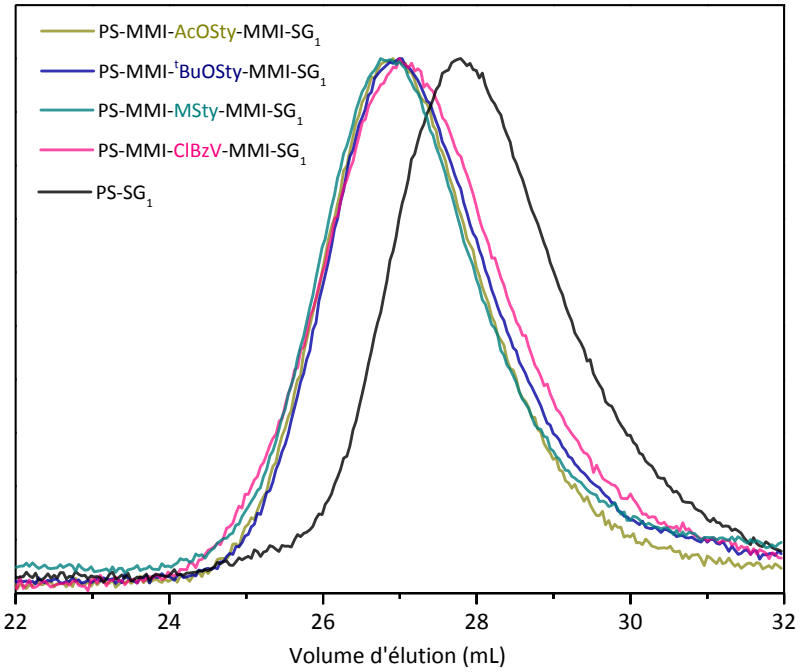
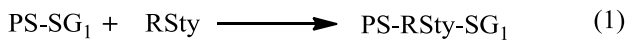


Figure 5.IV.B.3. Chromatogrammes SEC des polymères purifiés après copolymérisation contrôlée par le MMI en excès en fonction de l'unité styrénique considérée. Les analyses ont été enregistrées dans le THF.

Dans ces copolymérisations sur le macro-amorceur PS-SG1, une compétition entre les deux comonomères a lieu dans la première étape, confrontant les réactivités des comonomères avec le radical styryl. Ce radical, de nature donneur, a une forte tendance à s'alterner avec le maléimide très électro-accepteur (équation 2), mais peut tout aussi bien copolymériser facilement avec le dérivé styrénique (équation 1).



Pour connaître la tendance de la première insertion, il faudrait faire des calculs théoriques ou des expérimentations supplémentaires. La cinétique de mono-insertion de l'unité styrénique contrôlée par l'excès de maléimide semble être cependant viable par la consommation complète du dérivé styrénique et par l'évolution de la masse du polymère.

Pour mieux comprendre la cinétique de cette étape de copolymérisation contrôlée, des tests d'analyses spectrométriques de masse par MALDI-Tof ont été tentés sans malheureusement de succès. Cependant, les défauts peuvent être aussi observés en continuant les cycles itératifs. Car même minimes en une étape, ils vont s'additionner au fur et à mesure de leur itération.

C. Co-oligomérisations contrôlées successives in situ sans purification

Après la première étape, il est possible de purifier le court polymère ou de poursuivre la copolymérisation en ajoutant une unité de dérivé styrénique dont l'insertion est toujours contrôlée par l'excès de maléimide. Le styrénique ajouté peut être à chaque étape différente. Mais pour observer le contrôle de ces étapes successives, il a dans un premier temps été réalisé des copolymérisations itératives *in situ* en conservant la nature du styrénique ajouté (le même à chaque ajout). Le segment oligomère alterné est, en effet, semblable à celui d'une copolymérisation classique en présence d'un ratio 1 :1 de RSty : RMI, mais ces premières investigations ont pour avantage de ne pas inclure des paramètres supplémentaires tels que les différences de réactivités des styréniques[15]. Une série de manipulations a ainsi été conduite dans le *n*-butanol à 100°C (**Figure 5.IV.C.1**). L'amorceur PS-SG1 est ainsi mis en solution en présence de 10 équivalents de RMI (MMI ou BzMI) et un équivalent de styrène *para*-substitué. Dépendamment du substituent, l'unité RSty met plus ou moins de temps à être consommé (80 à 160 minutes) au vu du suivi cinétique par RMN ^{1}H du brut de réaction. Après consommation totale de la première unité, une nouvelle unité est additionnée à la solution. Mais cette seconde unité met généralement plus longtemps à être consommé que la première. Alors, à chaque étape, 10 à 20 minutes additionnelles sont accordées au système en vue d'une consommation totale de l'unité maléimide. Et avant chaque nouvel ajout, des échantillons de brut de réaction sont prélevés afin d'être analysés par RMN ^{1}H (**Figure 5.IV.C.2**, exemple du cas A) et par SEC. Les évolutions de chromatogrammes SEC pour quelques réactions sont présentées dans la **Figure 5.IV.C.1** et les données relatives dans la **Tableau 5.VIII.B.1.**

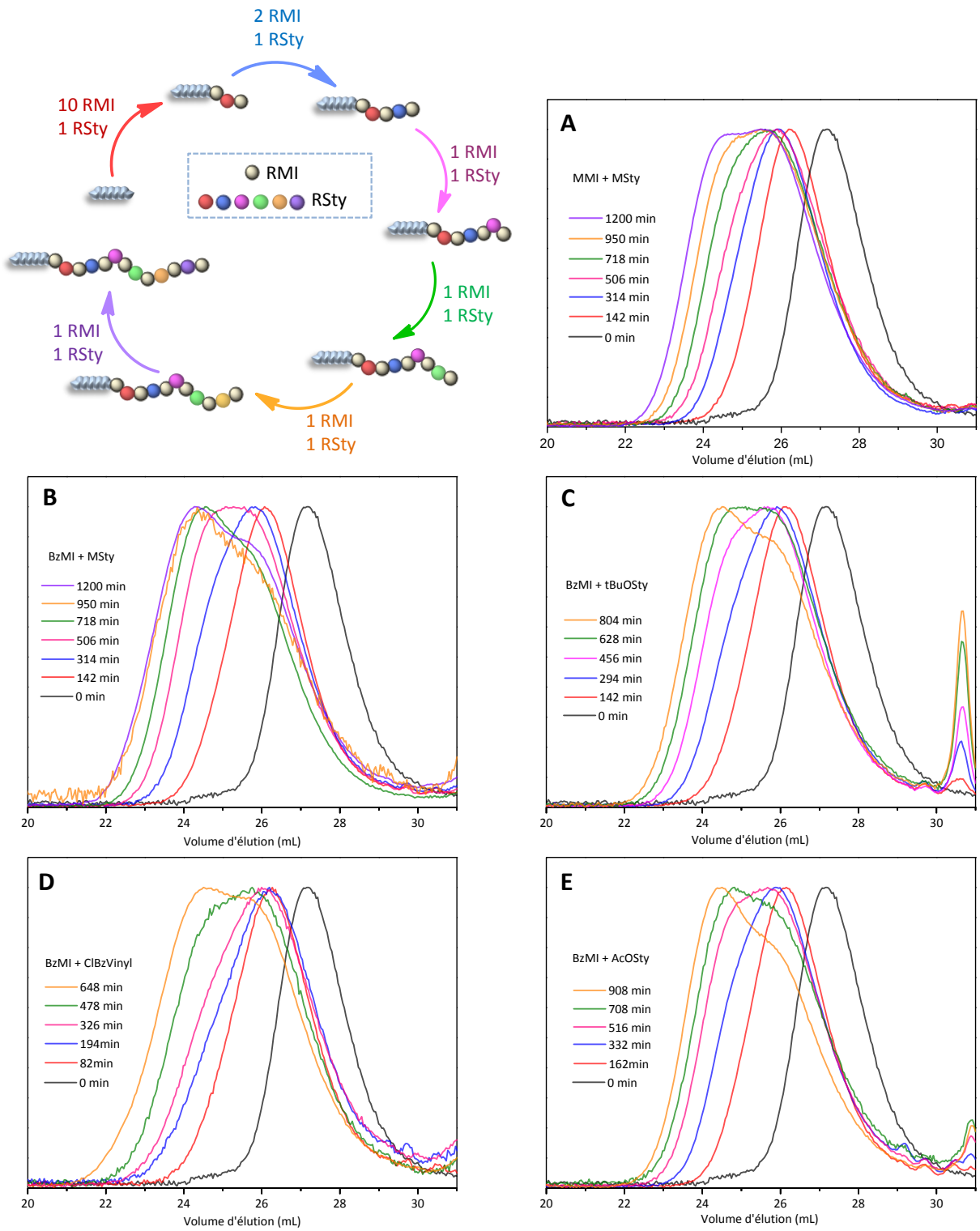


Figure 5.IV.C.1. Représentation schématique des cycles de copolymérisations contrôlées par un excès de maléimides avec différents dérivés styréniques, et chromatogramme SEC, enregistrés dans le THF, des prélèvements de brut de réaction avant chaque nouvel ajout de RSty.

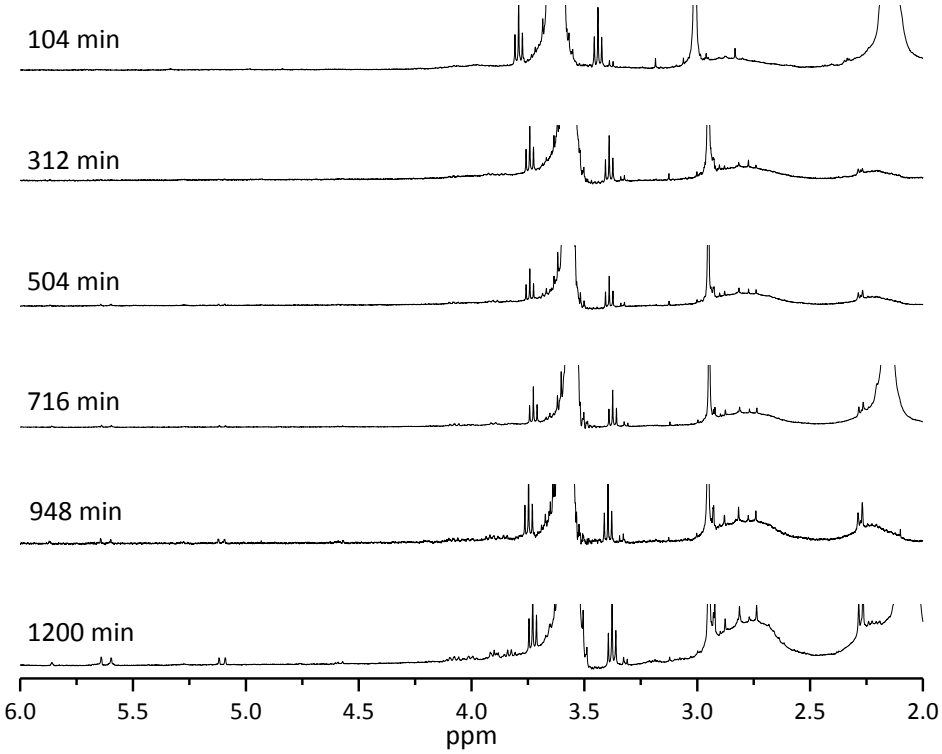


Figure 5.IV.C.1. Spectres RMN 1H du brut de réaction prélevé à la fin de chaque étape de co-oligomérisation contrôlée par un excès de maléimide, zoom de la zone comprise entre 2,0 et 6,0 ppm (présentés avec des intensités d'axes y différentes pour plus de lisibilité).Exemple de la mono-insertion de MSty en présence d'un excès de MMI (cas A de la **Figure 5.IV.C.1**).

Tous ces chromatogrammes mettent en évidence une bonne maîtrise des deux premières étapes quel que soit le RSty à copolymériser. La polymolécularité augmente un peu mais reste convenable autour de 1,18. Par contre, les chromatogrammes des troisièmes étapes révèlent un accroissement de la polymolécularité et par conséquent une perte de contrôle. C'est aussi à partir de cette étape que l'unité de RSty ne se consomme plus complétement même avec un allongement du temps de copolymérisation. Les chaînes ne grandissent pas simultanément et les chromatogrammes SEC indiquent un couplage de chaînes. En considérant les chromatogrammes **A** et **B**, l'influence du RMI sur le contrôle de cette copolymérisation spécifique peut être discutée. Le couplage des chaînes semble être mieux maîtrisé en présence de MMI que de BzMI. Cependant, le MMI, plus accepteur, conduit plus rapidement à la terminaison des chaînes par la perte de l'agent de contrôle SG1 au regard des spectres RMN ^{31}P. La nature du styrénique est également responsable des réactions secondaires indésirables : le MSty (**B**) induira plus rapidement le couplage des chaînes que le ClBzV (**D**), monomère plus attracteur. La nature homopolymérisable du styrène est également soupçonnée, dans ces conditions spéciales, d'être source de la perte du contrôle des copolymérisations. Les chaînes ne grandissent pas toutes simultanément, laissant la place à un polymère polydisperse à la fin d'une étape ; cette polydispersité évoluant au gré des étapes. Et pour confirmer cette suspicion, cette unité de styrène para-substitué a été remplacée par un éther vinylique dans la suite de ce travail.

V. Les couples Maléimides N-substitués/ Butyl vinyl éther

A. Comportement des éthers vinyliques en polymérisation

La famille des éthers mono-vinyliques est connue depuis longtemps pour ne pas homopolymériser par voie radicalaire mais seulement par voie cationique[16]. Cependant, certaines études ont montré la possibilité de synthétiser de petits oligomères dans des conditions bien spécifiques. Ainsi, Matsumoto et *al*. a obtenu des oligomères de *tert*-butyl vinyl éther (^{t}BVE) par l'utilisation d'une quantité considérable d'amorceur radicalaire conventionnel dans le milieu[17]. Pour la même finalité, Baysal et son équipe montre l'efficacité de la présence d'un sel dans le système[18]. Des sels, tels que le tetrafluoroborate d'argent ($AgBF_4$) ou l'iodonium diphenyl d'hexafluorophosphate (Ph_2I^+ PF_6^-), permettent la formation d'un cation par la captation du radical, amorçant ainsi une polymérisation cationique.

Par voie radicalaire et en condition classique, ces monomères n'homopolymérisent pas, mais leur caractère donneur leur permet de copolymériser très facilement avec des monomères électro-accepteurs. Leur copolymérisation avec les maléimides *N*-fonctionnalisés ou l'anhydride maléique a ainsi été source d'études variées en polymérisation radicalaire par ou photo-amorçage[19,20] ou initiation thermique[21-23]. Tous ces travaux ont permis de démontrer la composition alternée du copolymère formé, de discuter les mécanismes de réactivité, et de présenter de nombreuses techniques de caractérisation adaptées (RMN ^{1}H et ^{13}C, UV-Visible, IR, MALDI-Tof…)

De ces faits, les monomères éthers vinyliques correspondent aux critères requis par notre stratégie. Leur comportement en polymérisation radicalaire permet de les utiliser aussi bien dans le rôle des monomères contrôlant en excès que comme monomère à mono-insérer. Connaissant la fragilité du système MIs-SG1[9], il a été défini l'emploi de *n*-butyl vinyl éther en unité de contrôle, afin de réduire le nombre de réactions secondaires impliquant la perte de chaîne active.

B. Co-oligomérisations contrôlées successives des paires RMI-BVE

Afin de valider la copolymérisation du couple BVE-RMI dans de telles conditions, des premiers tests ont été réalisés. Ces expériences ont été conduites par polymérisation contrôlée par les nitroxydes (NMP). L'amorçage est mené thermiquement (à 100°C) dans le butanol par le polystyrène support PS-SG1, discuté précédemment. Le suivi cinétique de la réaction par spectroscopie RMN ^{1}H permet de déterminer la consommation complète du BzMI après 20 minutes de réaction, stade après lequel le suivi SEC n'accuse plus aucune évolution de la masse ou de l'indice de polymolécularité. La différence de masse molaire est ainsi de 290 g·mol^{-1}, valeur qui correspond à la masse d'une paire BzMI-BVE (**Figure 5.V.B.1**).

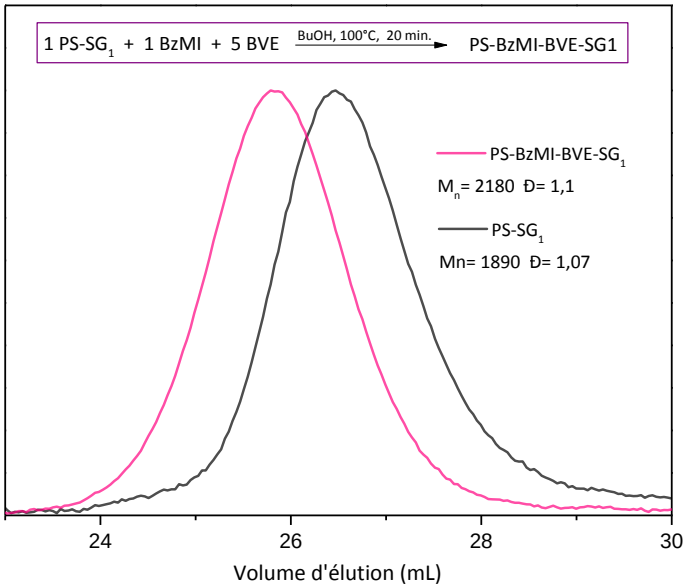


Figure 5.V.B.1. Chromatogrammes SEC du polystyrène support de départ (noir) et de la séquence oligomère contrôlée sur support polystyrène (rose). Les analyses ont été enregistrées dans le THF.

La spectrométrie de masse MALDI-Tof n'a pas permis la caractérisation de tels produits polymères quelles que soit les conditions testées. Alors, comme dans le cas précèdent (RSty-RMI), des cycles de copolymérisation contrôlée par l'excès de BVE ont été menés successivement *in situ* ou avec purification à chaque étape avec le BzMI. La conservation du MI à chaque nouveau cycle conduit à une séquence copolymérisée alternée classique mais simplifie les caractérisations par spectrométrie RMN ^{1}H et ^{31}P, et chromatographie SEC, et l'interprétation des résultats.

Avant chaque nouvel ajout de MI dans le milieu de copolymérisation (que ce soit avec une purification préalable ou *in situ*), des échantillons du brut de réaction sont prélevés pour vérifier l'entière consommation du MI en RMN du proton, la conservation de l'agent SG1 en fin de chaîne par RMN ^{31}P et la masse molaire du polymère produit par SEC. Seuls les signaux de l'agent de contrôle porté en fin de chaîne (à 24,03-25,25 ppm plus ou moins bien définis) sont visibles sur les spectres enregistrés sur ces bruts de réaction (**Figure 5.VIII.B.4.a**). Cela indique clairement la non élimination du SG1 et la conservation du caractère vivant de notre système. La RMN ^{1}H permet d'examiner la disparition du pic caractéristique à 4,63 ppm correspondant aux deux protons benzyliques en α de l'azote du MI libre. Mais la consommation du BVE est difficile à quantifier directement à partir de ces spectres ; les signaux des protons en position *trans* et *cis* de l'éther (doublet de doublet respectivement à 4,14-4,10 ppm et 3,92-3,90 ppm) diminuent au cours du temps mais se superposent avec le signal du solvant mais aussi du BVE copolymérisé. Par contre, les spectres protons réalisés après les purifications (entre chaque étape ou final) présentent des signaux larges caractéristiques du BzMI et du BVE respectivement à 4,58 ppm ($C\underline{H}_2$ benzylique en α de l'azote du MI) et 4,00 ppm ($C\underline{H}$ de la chaîne polymérique en α de l'oxygène du BVE) (**Figure 5.V.B.2**). L'intégration de ses signaux se qualifie dans un rapport de 2 :1 (CH_2^{MI} :CH^{BVE}) quel que soit le spectre et indique ainsi un contrôle de l'insertion en fin de chaîne par couple MI-BVE.

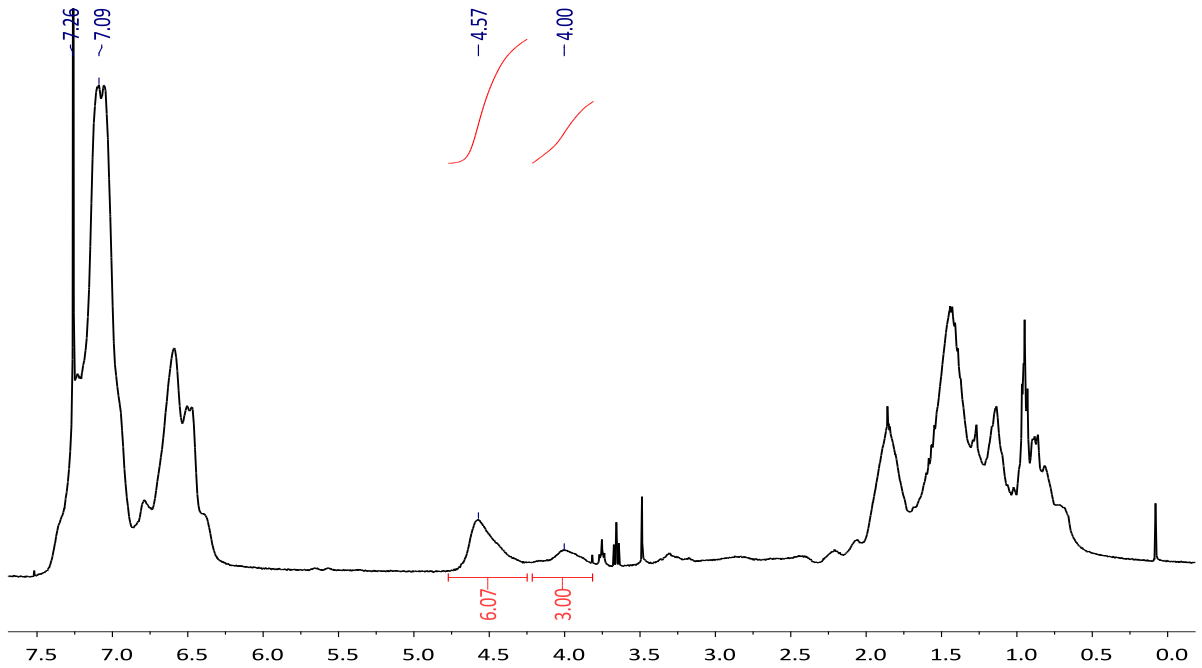


Figure 5.V.B.2. Spectre RMN ^{1}H du polymère purifié PS-(BzMI-BVE)$_3$-SG1 obtenu par co-oligomérisations itératives contrôlées par un excès de BVE dans le *n*BuOH à 100°C.

L'évolution de la masse molaire (Mn) calculée par chromatographie d'exclusion stérique tend vers la même interprétation (**Figure 5.V.B.3**). La différence de masse reste dans une fourchette correspondant à la masse d'un BzMI et d'un BVE (respectivement M = 187,2 et 100,16 g.mol^{-1}) (**Tableau 5.V.B.4**). Ces chromatogrammes montrent aussi par un élargissement, l'augmentation de la polymolécularité du polymère jusqu'à 1,25. Cet indice peut s'expliquer par le nombre de chaîne se terminant dans le système et/ou la perte de contrôle de la croissance simultanée des chaînes. Aucune élimination de l'agent de contrôle n'a été détectée par RMN ^{31}P, mais la perte de chaîne peut aussi être constatée par l'analyse du polymère après sa croissance par homopolymérisation de styrène. L'analyse SEC de ce nouveau polymère à blocs PS-(BzMI-BVE)$_n$-PS-SG1 permet de quantifier la part des chaînes mortes et vivantes (courbes bordeaux **Figure 5.V.B.3**). Dans la synthèse du polymère PS-(BzMI-BVE)$_n$-PS-SG1 ayant impliquée une purification à chaque étape, 71,4% des chaînes croissent toujours après les cycles de mono-insertion itérative contrôlée. Dans ces synthèses comprenant de nombreuses manipulations du produit, une optimisation des conditions est toujours nécessaire pour diminuer les risques engendrés de terminaison quelle que soit la technique de polymérisation radicalaire contrôlée utilisée[24-26]. La suppression des purifications augmente significativement la conservation du caractère vivant des chaînes, puisque 83,5 % de la population polymère croît toujours. Mais la perte de chaîne n'est pas seulement lié aux étapes de mono-insertions contrôlées par co-oligomérisation ; une partie de ces chaînes non réactives ont été perdues à la synthèse du polystyrène support PS-SG1 (de l'ordre de 7%) (**Figure 5.VIII.B.2** et **Tableau 5.VIII.B.3**).

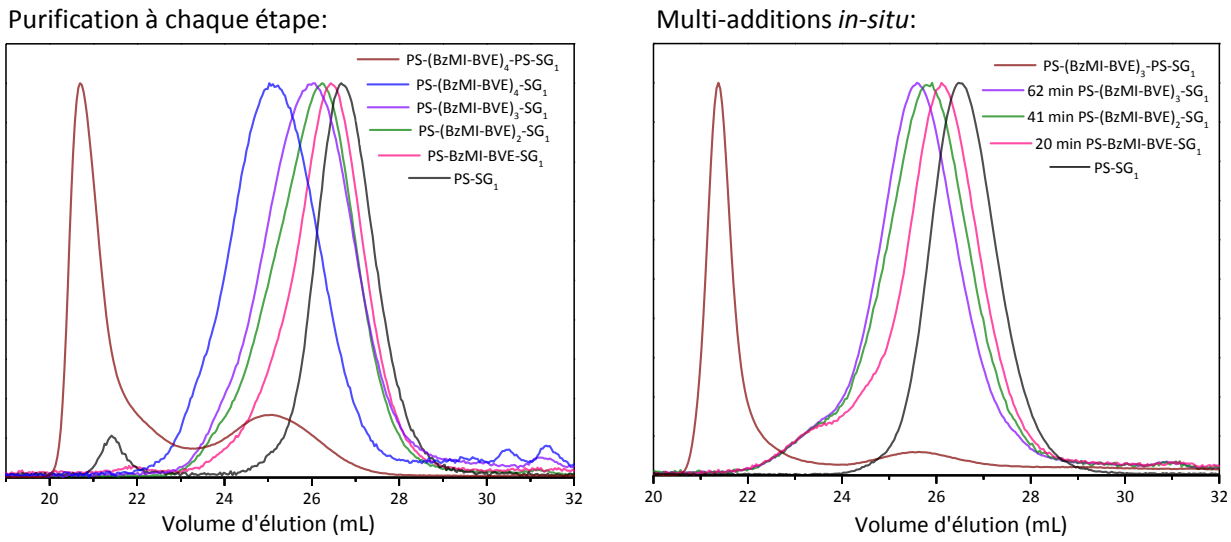


Figure 5.V.B.3. Chromatogrammes SEC du suivi de l'évolution des masses molaires du polymère après chaque cycle de copolymérisation contrôlée. Comparaison entre une expérience conduite in-situ et une expérience ayant subi des étapes de purification supplémentaires à chaque cycle. Les analyses ont été enregistrées dans le THF.

Tableau 5.V.B.4. Tableaux récapitulatifs des masses molaires (Mn) et polymolécularités (Đ) calculées par chromatographie SEC des bruts de réaction prélevés à la fin de chaque cycle de copolymérisation contrôlée.

Purification à chaque étape		
Polymère	M_n (g.mol^{-1})	Đ
PS-SG$_1$	1800	1,09
PS-(BzMI-BVE)$_1$-SG$_1$	2100	1,16
PS-(BzMI-BVE)$_2$-SG$_1$	2430	1,2
PS-(BzMI-BVE)$_3$-SG$_1$	2620	1,22
PS-(BzMI-BVE)$_4$-SG$_1$	2890	1,22
PS-(BzMI-BVE)$_4$-PS-SG$_1$	13480	1,17

Multi-additions *in situ*		
Polymère	M_n (g.mol^{-1})	Đ
PS-SG$_1$	2030	1,08
PS-(BzMI-BVE)$_1$-SG$_1$	2290	1,25
PS-(BzMI-BVE)$_2$-SG$_1$	2500	1,24
PS-(BzMI-BVE)$_3$-SG$_1$	2670	1,23
PS-(BzMI-BVE)$_3$-PS-SG$_1$	11520	1,13

Après plusieurs séries d'expérimentations, il a été remarqué que la proportion de chaînes inactives dans l'homopolymérisation finale avec le styrène est réduite en alternant différents maléimides *N*-substitués à chaque cycle. Pour exemple, seulement 14% de la population n'a plus évolué après la synthèse du polymère PS-BzMI-BVE-PMI-BVE-BzMI-BVE-PS-SG1. Et après la synthèse de séquence contrôlée de 10 unités, cette part de chaînes « morte » n'est que de 18,5 % (**Figure 5.V.B.5** et **Tableau 5.VIII.B.3**). Les analyses de ce polymère portant une relativement longue séquence codée (10 unités) présente une évolution correcte de la masse molaire (SEC : **Figure 5.V.B.5** et **Tableau 5.V.B.6**) et une conservation de l'agent de contrôle SG1 (RMN ^{31}P : **Figure 5.VIII.B.4.b**). La spectrométrie RMN ^{1}H reste elle compliquée à exploiter du fait de la superposition des signaux. Et les conditions de spectrométrie de masse MALDI-Tof testées n'ont pas permis d'observer nos produits.

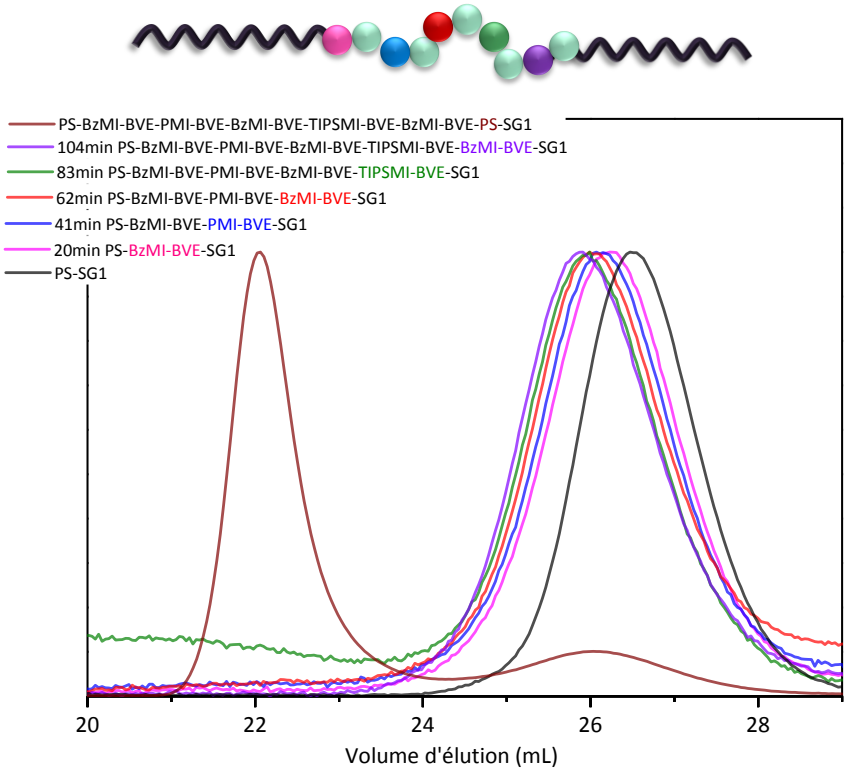


Figure 5.V.B.5. Chromatogrammes SEC du suivi de l'évolution des masses molaires du polymère après chaque cycle de copolymérisation contrôlée et de l'homopolymérisation d'un bloc de styrène. Les analyses ont été enregistrées dans le THF.

Tableau 5.V.B.6. Tableau récapitulatif des masses molaires (Mn) et polymolécularités (Đ) calculées par chromatographie SEC des bruts de réaction prélevés à la fin de chaque cycle de copolymérisation contrôlée et après l'homopolymérisation d'un bloc de styrène.

Polymère	M_n (g.mol^{-1})	Đ
PS-SG_1	2030	1,08
PS-BzMI-BVE-SG_1	2240	1,12
PS-BzMI-BVE-PMI-BVE-SG_1	2320	1,12
PS-BzMI-BVE-PMI-BVE-BzMI-BVE-SG_1	2374	1,12
PS-BzMI-BVE-PMI-BVE-BzMI-BVE-(TIPS-PMI)-BVE-SG_1	2470	1,12
PS-BzMI-BVE-PMI-BVE-BzMI-BVE-(TIPS-PMI)-BVE-BzMI-BVE-SG_1	2450	1,14
PS-BzMI-BVE-PMI-BVE-BzMI-BVE-(TIPS-PMI)-BVE-BzMI-BVE-PS-SG_1	12520	1,12

VI. Modèles moléculaires de la co-oligomérisation contrôlée

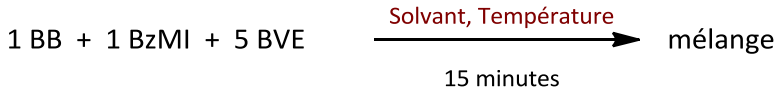
Afin d'obtenir de nouvelles informations sur nos systèmes de copolymérisation, des essais sans support polymère ont été réalisés. Pour ce faire, les réactions ont été initiées par un amorceur moléculaire, le BlocBuilder®, mais les ratios restent les mêmes BB :RMI :BVE 1 :1 :5. Cette approche permet de s'affranchir de la contrainte de distribution intrinsèque au polymère et ainsi de faciliter et étendre les techniques de caractérisation (en particulier à la spectrométrie de masse ESI). Par contre, la purification et séparation des espèces créées tendent à se compliquer par la ressemblance structurelle des produits et l'impossibilité de pratiquer des techniques simples comme la précipitation pour retirer l'excès de monomères en fin de réaction. C'est pourquoi dans tous les cas, les analyses seront

effectuées sur les bruts de réaction. La spectroscopie RMN ^{1}H, n'apportant que très peu d'information, ne sera pas discutée dans ce paragraphe. Par contre, la mise en commun des interprétations de spectres de masse ESI, de RMN ^{31}P ou encore de chromatogrammes SEC, ont engendré la compréhension du système (influence du solvant, température, réactivités des monomère…).

C. L'influence du solvant et de la température

Comme dans les études de mono-insertion contrôlée faites précédemment (sur support polystyrène *cf.* **paragraphe IV** et **V** de ce chapitre), la nature du solvant et la température sont des facteurs cruciaux pour la synthèse d'un produit particulier par réaction radicalaire. Ces paramètres engendrent la formation de différentes espèces, ainsi que leurs proportions dans le mélange de produits.

Afin d'observer l'effet du solvant et de la température, une série d'expérimentation a été conduite dans un ratio BB : BzMI : BVE 1 : 1 : 5 à différentes températures dépendamment du solvant utilisés pendant 15 minutes. Le butanol et le dioxane solvatent particulièrement le BlocBuilder® en formant des liaisons hydrogène et ainsi leur utilisation réduit la vitesse de la désactivation radicalaire (recombinaison). C'est pour cette raison que les expériences conduites dans ces solvants ont nécessitées une réduction de températures (à 100°C). Les autres solvants (anisole, toluène, DMF) demandent par contre une température plus élevée (120°C) pour enclencher les mécanismes de réaction.



En fin de réaction, des échantillons ont été prélevés pour la caractérisation du mélange de produits formés. Les spectres RMN ^{1}H permettent d'observer la consommation de l'unité benzylmaléimide alors que ceux du phosphore montrent une dégradation du produit par perte de l'agent SG1 (**Tableau 5.VI.A.1**). La proportion d'agent SG1 éliminé est calculée par le rapport relatif des intégrations des signaux à 25 ppm et 7,3 ppm correspondant, respectivement, au diéthyl phosphate du SG1 en fin d'oligomère et au diéthyl phosphite ($(EtO)_2P(O)H$) du SG1 dégradé. La consommation du benzylmaléimide est, quant à elle, déduite du rapport d'intégration entre les signaux des CH_2 benzyliques du maléimide libre (à 4,65 ppm) et du maléimide oligomérisé (à 4,58 ppm). Dans les solvants permettant la réaction à une température de 100°C (BuOH, Dioxane), l'agent SG1 n'est pas ou très peu éliminé (0 à 5%) malgré une haute conversion du MI et donc des conditions très « affamées ». Cette conservation de l'agent de contrôle (6% d'élimination) est aussi possible dans le toluène à 120°C, mais dans ces conditions la réaction est plus lente au vue de la consommation du BzMI qui atteint seulement les 70%. A 120°C, dans le DMF et l'anisole, les conversions de MI sont proches de 100% mais la proportion d'oligomères dégradés atteint 14 à 18%.

Tableau 5.VI.A.1. Tableau récapitulatif des données calculées par intégration des signaux des spectres RMN ^{1}H et ^{31}P en fonction des conditions expérimentales.

Solvant	Température	Perte de l'agent SG_1 (%)	Consommation de BzMI (%)
***n*BuOH**	100°C	~ 5	~ 99
Anisole	120°C	~ 14	~ 99
Toluène	120°C	~ 6	~ 70
DMF	120°C	~ 18	~ 95
1,4-dioxane	100°C	~ 0	~ 91

Les chromatogrammes SEC des échantillons de fin de réaction dévoilent un non contrôle total de l'oligomérisation. Quel que soit le solvant ou la température, le produit obtenu est un mélange d'espèces. Celles-ci ont alors été définies et identifiées par spectrométrie de masse ESI. Et une quantification relative en nombre de chacune des espèces a été proposée par déconvolution des chromatogrammes SEC et de la mise en relation des chromatogrammes redéfinis avec les données de spectrométrie de masse. Les déconvolutions ont été calculées avec le programme MagicPlot Pro version 2.5.1. Par exemple, la réaction menée dans le BuOH donne naissance à 5 espèces différentes, identifiées dans la **Figure 5.VI.A.2**. La déconvolution du chromatogramme obtenu par SEC (**Figure 5.VI.A.3**) et le rapprochement des masses de ces différentes déconvolutions avec les données ESI ont permis d'évaluer relativement la proportion de chacune des espèces produites. La part de population de chacune des espèces est relative à l'aire du chromatogramme déconvolué par rapport à l'aire totale du chromatogramme. Et l'attribution de chaque courbe déconvoluée est faite par comparaison des masses SEC relatives (Mp) et des masses obtenues par spectrométrie de masse ESI. Ces corrélations ont été faites pour tous les solvants et sont présentées avec les **Figures 5.VIII.B.5** à **5.VIII.B.12.**

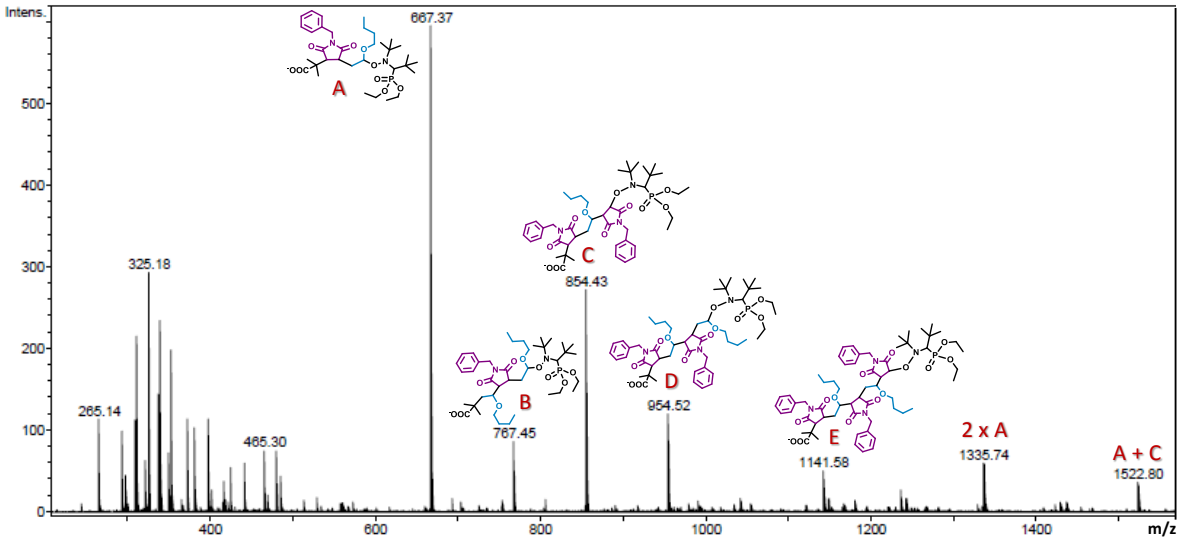


Figure 5.VI.A.2. Spectre de masse ESI de l'échantillon prélevé après 15 minutes de réaction du BB : BzMI :BVE 1 :1 :5 :dans le butanol à 100°C. L'analyse a été enregistrée dans l'acétonitrile.

espèces	aire	Population	m/z (g.mol^{-1})
	4.0306	24.4%	465.3
A	2.2352	13.5%	667.37
B	4.8216	29.2%	767.45
C	1.6506	10%	854.43
D	1.7072	10.3%	954.52
E	1.4625	9%	1141.58
2 x A	0.2888	1.7%	1335.74
A + C	0.3298	2%	1522.88
	16.5263		

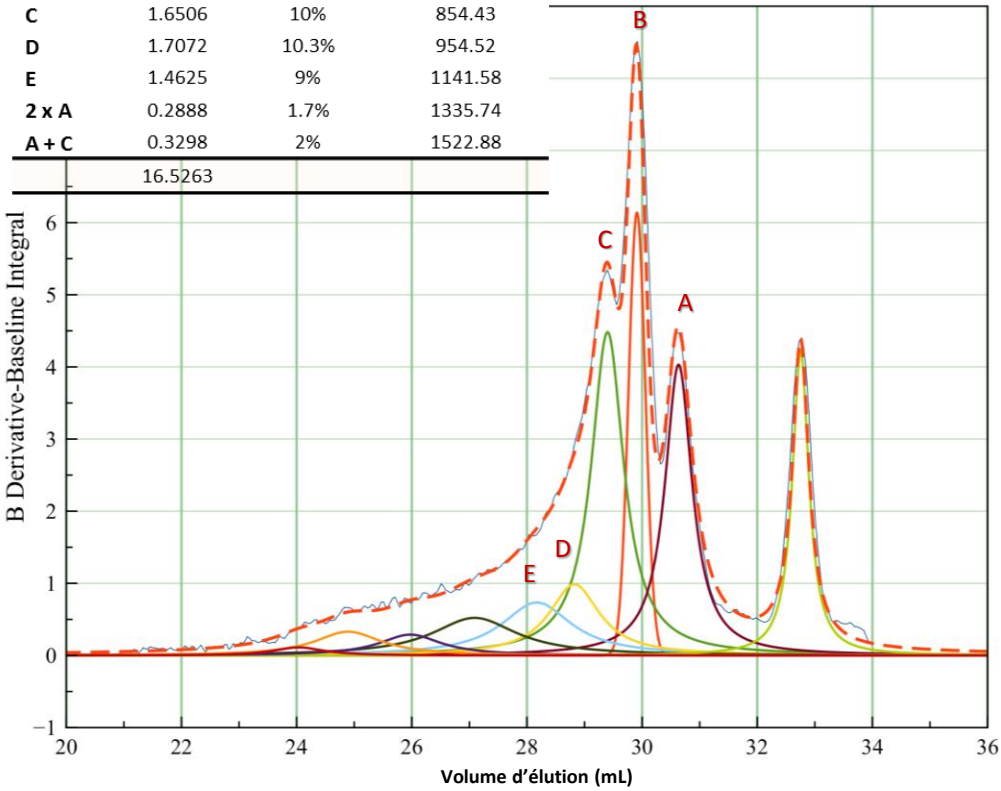
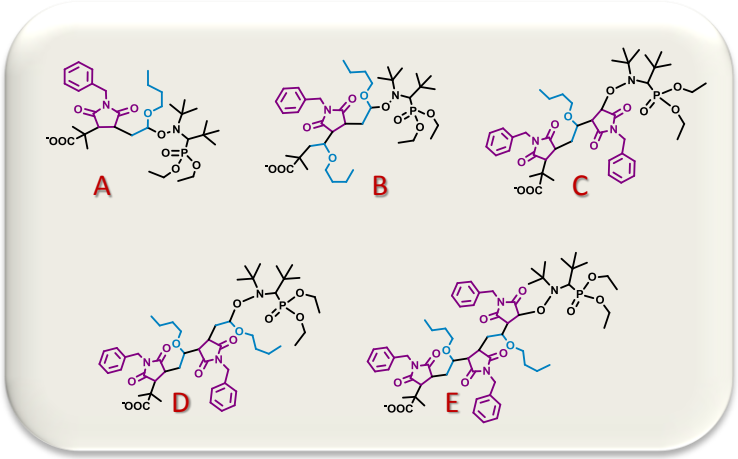


Figure 5.VI.A.3. Chromatogramme SEC de l'échantillon prélevé après 15 minutes de réaction du BB : BzMI :BVE 1 :1 :5 :dans le butanol à 100°C. L'analyse a été enregistrée dans le THF. La déconvolution a été réalisée à l'aide du programme MagicPlot Pro version 2.5.1. La part de population de chacune des espèces est relative à l'aire du chromatogramme déconvolué et l'attribution de chaque courbe est faite par comparaison des masses SEC relatives et des masses obtenues par ESI.

L'identification des espèces formées et leurs quantifications dans le mélange ont été déterminées de la même façon pour chacune des conditions expérimentales (**Figure 5.VI.A.4**). Ces divers produits sont tous issus de l'oligomérisation radicalaire incontrôlée du BVE et du BzMI amorcée par le BlocBuilder®. Théoriquement, le mélange attendu à la suite de la réaction devrait comprendre les espèces A et B car la réactivité du radical partant du BB (HOOC-C$(CH_3)_2^{\cdot}$), plutôt accepteur, peut influencer une première insertion de BVE (donneur) sans être complétement sélective. Il est à noter que la détermination des espèces repose sur la supposition d'alternation des comonomères, due à leur nature particulière. Les espèces A et D ont aussi été dessinées avec un enchaînement -BzMI-BVE- mais pourrait tout aussi bien représenter l'agencement contraire (-BVE-BzMI-). La première alternation a été choisie en fonction des conditions expérimentales : l'éther vinylique étant en excès, il a été supposé être favorisé en dernière unité ajoutée.



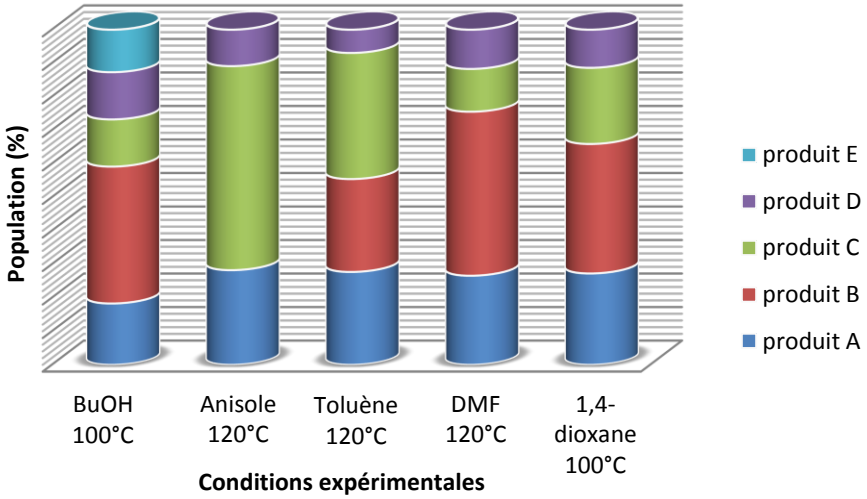


Figure 5.VI.A.4. Graphique représentant la répartition des espèces formées en fonction des conditions expérimentales. La quantification et l'attribution de chacune ont été déterminées par chromatographie SEC et spectrométrie de masse ESI (**Figure 5.VIII.B.5** à **12**).

La répartition des espèces dans le mélange obtenu dépend bien des conditions expérimentales. Le butanol est le solvant où l'oligomérisation est la moins contrôlée avec la formation de 5 espèces dont l'une compte jusqu'à trois unités maléimides insérées. Hypothétiquement, il est possible d'imputer cette emballement de la réaction à la formation des liaisons hydrogène entre le solvant et le SG1 qui retarde la recombinaison radicalaire. Cependant, l'espèce majoritaire est tout de même le produit B attendu. Dans d'autres solvants (toluène, DMF et dioxane), la réaction est un peu mieux maîtrisée avec un mélange de produits allant au maximum jusqu'à deux unités maléimides insérées. Dans la dioxane et le DMF, le produit B attendu est majoritaire alors que le toluène favorise l'espèce C et donc l'insertion d'un second maléimide. Mais dans chacun des cas, les oligomères A et B sont largement dominant dans le mélange (60 à 70% de la population totale). Cette proportion diminue pourtant considérablement quand le solvant utilisé est l'anisole. Le produit B n'est alors pas présent dans le mélange réactionnel. Seules trois espèces (A, C et D), incluant exclusivement l'insertion d'une unité maléimide en premier lieu sur le radical partant du BB, sont observées. Le produit amplement majoritaire est l'espèce C

comportant deux maléimides. Le mécanisme donnant lieu à une telle sélection n'est pas encore compris.

D. Avantager un monomère en première insertion

Comme noté précédemment, dans la plupart des conditions, la sélectivité du radical amorceur vis-à-vis du BzMI ou du BVE est statistique. Des études supplémentaires tentant de forcer le système à l'insertion spécifique d'une des deux unités ont été réalisées. Deux approches différentes ont été considérées et vont être présentées :

- l'insertion unique d'un des comonomères avant l'ajout du second,
- la présence d'un très large excès d'un des comonomères.

a) Insertion première du BVE

Influencer le système vers la synthèse de l'espèce B, souvent majoritaire dans le mélange, peut se faire en commençant la réaction d'oligomérisation avec uniquement l'excès de BVE (5 équivalents) avant d'ajouter le comonomère maléimide. Les conditions réactionnelles sont alors les mêmes que précédemment mis à part que le MI est additionné au milieu après 20 minutes : BB : BVE 1 : 5 dans un solvant à une température donnée. Les tests ont été réalisés dans les différentes conditions expérimentales précédentes pour mener à des résultats identiques en spectrométrie RMN ^{31}P et spectrométrie de masse ESI. Les spectres en RMN du phosphore dévoilent trois signaux caractéristiques. Le premier à 29,27 ppm correspond au diethyl phosphate de la molécule BB, le deuxième à 24,17 ppm est significatif du diethyl phosphate du SG1 lié à l'unité BVE, et le dernier à 7,36 ppm représente le diethyl phosphite formé par dégradation du SG1. Les intégrations de ces signaux permettent de déduire ainsi la part de l'amorceur n'ayant pas réagi (10-15%), la part de du produit attendu BVE-SG1 (30-40%) ainsi que la part des espèces terminées par la perte irréversible de l'agent SG1 (50-60%). La spectrométrie de masse montre également que le BVE peut se di-insérer sur l'amorceur dans des conditions aussi « affamées » (Produit 3 de la **Figure 5.VI.B.a.1**). L'un des produits observés en spectrométrie de masse (produit 2) suggère également une réaction de β-scission en milieu de chaîne oligomère, exclusivement rencontrée dans le cas de polymérisation radicalaire d'éther vinylique[27].

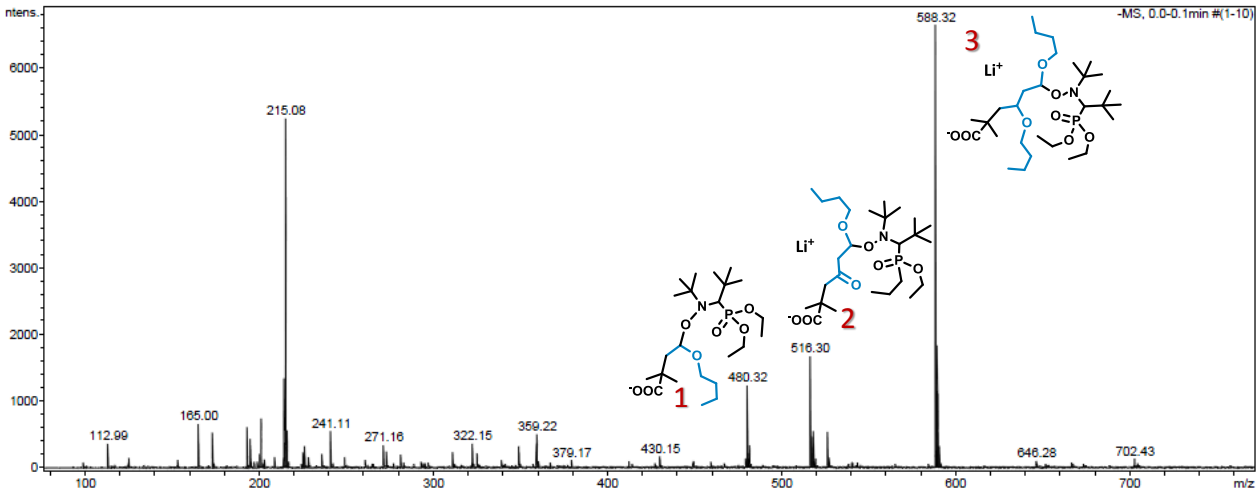


Figure 5.VI.B.a.1. Spectre de masse ESI de l'échantillon prélevé après 15 minutes de réaction du BB :BVE 1 :5 :dans la DMF à 120°C. L'analyse a été enregistrée dans l'acétonitrile.

De telles conditions d'insertion de BVE par réaction radicalaire sur l'amorceur conduisent à un nombre invalidant de réactions secondaires incontrôlées. C'est pourquoi, cette approche a été abandonnée.

b) Insertion première du RMI

Dans le but de synthétiser l'espèce C, imaginant alors le RMI comme agent limitant de notre stratégie de copolymérisation contrôlée, l'introduction unique de RMI dans le système réactionnel en premier lieu a été testée. Des expérimentations ont été conduites en parallèle afin de vérifier l'influence de la nature du RMI (BzMI ou PhMI), du nombre d'équivalent (1, 3, 5 ou 50), de la température (100°C ou 120°C) et du temps de réaction (10 ou 30 minutes). Le solvant utilisé, l'anisole, a alors été inchangé durant ces expériences, compte tenu des appréciations faites dans le **paragraphe 5.VI.A**, démontrant l'insertion favorisée RMI en première unité. A la fin de chaque expérience, des prélèvements de bruts de réaction ont été analysés en SEC (**Figure 5.VI.B.b.1**), RMN ^{1}H et ^{31}P et en ESI. Dans la plupart des conditions, un mélange de mono-adduit (RMI-SG1) et d'oligomères ((RMI)$_n$-SG1) est produit.

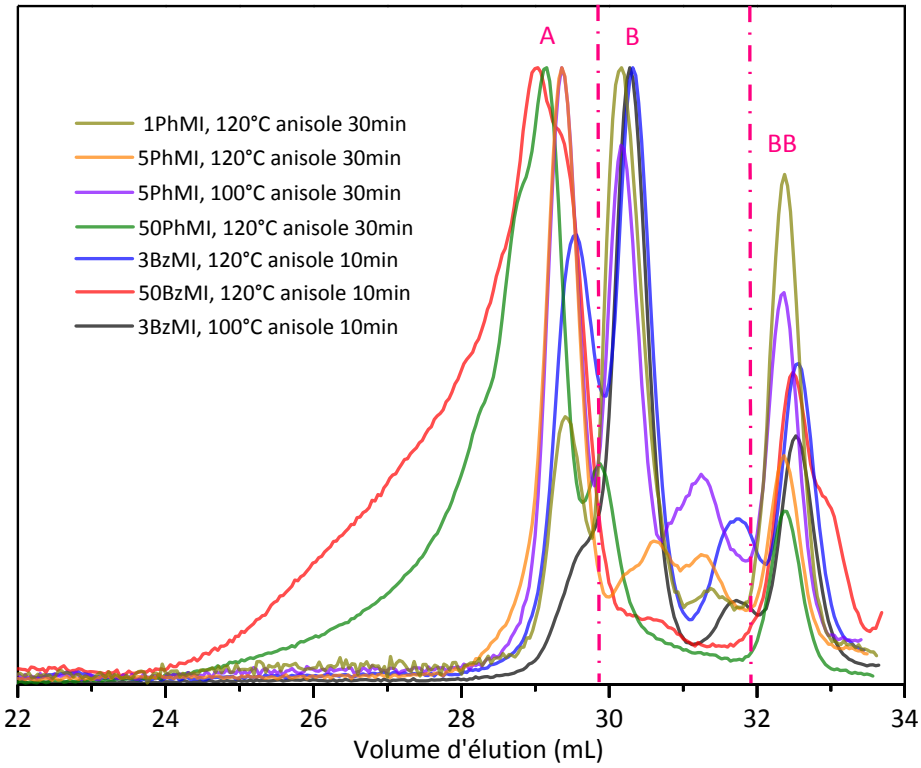


Figure 5.VI.B.b.1. Chromatogrammes SEC des échantillons prélevés en fin de réaction.

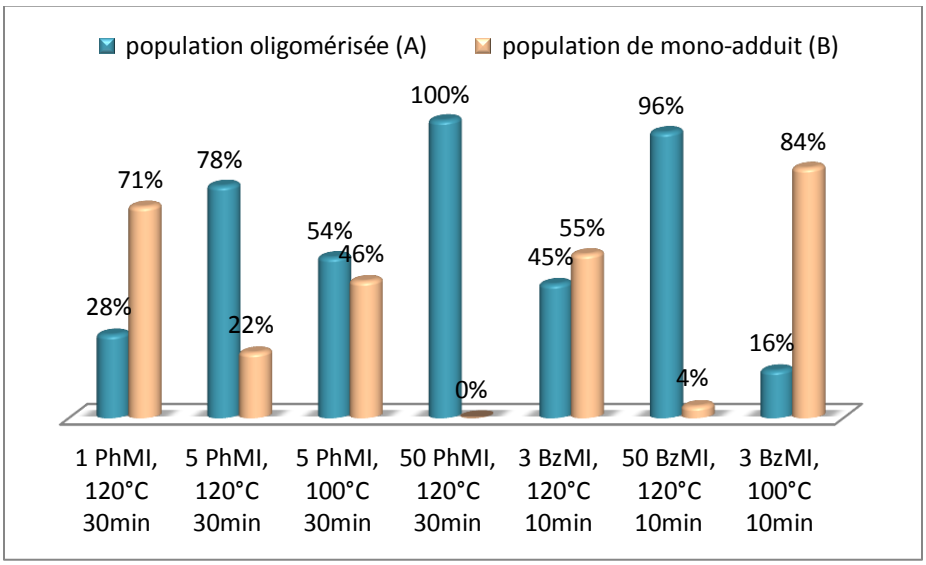


Figure 5.VI.B.b.2. Diagramme comparatif des espèces formées lors des différents tests d'insertion d'une unité maléimide sur le BB.

Afin de comparer les quantités de ces populations, un diagramme (**Figure 5.VI.B.b.2**) a été dessiné à partir des données de chromatographie SEC. Par rapprochement, un certain nombre de conclusions ont pu être tirées :

- La diminution de la température diminue la proportion des espèces oligomèrisées, certainement en diminuant la vitesse de l'étape de propagation. Il a aussi été remarqué qu'une température plus basse défavorise la réaction d'élimination de l'agent SG1.

- L'allongement du temps de réaction avantage également l'oligomérisation et la dégradation des chaînes par perte du SG1.

- L'augmentation de la concentration du milieu (=nombre d'équivalent par rapport à l'amorceur) contribue également à la formation d'un mélange d'oligomères. La dilution implique une décélération de la polymérisation ainsi que l'aggravation du nombre de réactions secondaires irréversibles[28].

L'insertion unique d'une unité de RMI sur l'amorceur est ainsi très compliquée à maîtriser. La formation rapide d'oligomères dans ces tests ne s'accorde malheureusement pas avec notre stratégie de copolymérisation contrôlée par des comonomères tels que les maléimides fonctionnalisés.

c) Influence d'un très large excès

La dernière approche, tentant à favoriser la formation d'un produit en contrôlant la première unité insérée, consiste à la reproduction des réactions avec un équivalent d'un des comonomères et un très large excès de l'autre (50 équivalents). En présence de l'excès de RMI, la réaction est conduite dans l'anisole à 120°C mais quand le BVE, liquide, est en surabondance, la synthèse se fait en masse à une température de 100°C (le point d'ébullition du BVE = 94°C).

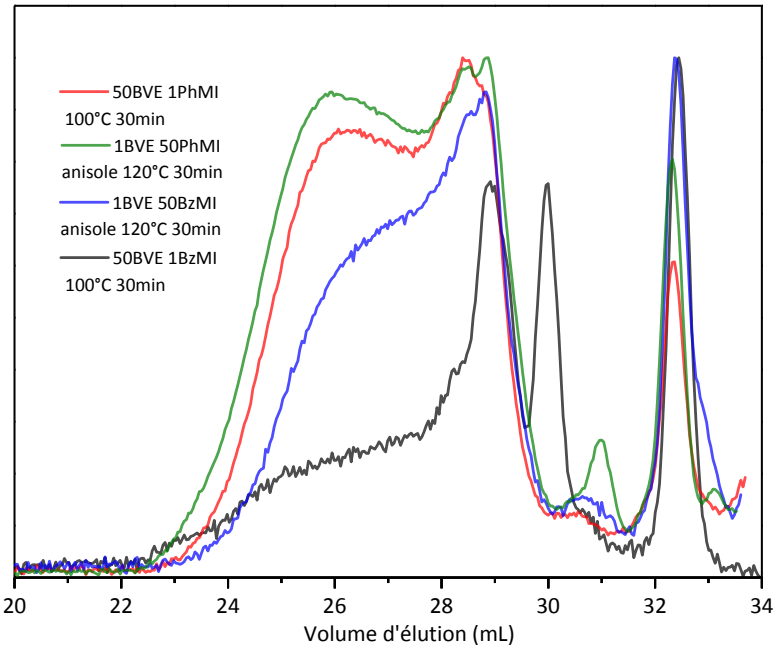


Figure 5.VI.B.c.1. Chromatogrammes SEC des échantillons prélevés en fin de réaction, analysés dans le THF.

Quel que soit le comonomère en excès, le produit d'oligomérisation est là encore un mélange. Le PhMI, plus réactif que le BzMI, engendre une étape de propagation plus rapide et moins contrôlée, qu'il

soit en excès ou non. Par contre, le BzMI influe plus particulièrement quand il est en excès. La très large quantité de BVE permet tout de même de favoriser spécifiquement une espèce quand il est couplé au benzylmaléimide. Les réactions secondaires sont toutefois présentes mais pas la perte du SG1 au vue de la spectrométrie RMN du phosphore.

Néanmoins, ces stratégies visant à privilégier la formation d'une espèce ou d'une autre par la régulation de la première insertion sur l'amorceur moléculaire restent infructueuses quelle que soit l'approche envisagée.

VII. Conclusion et perspectives

Dans les travaux de ce dernier chapitre, une stratégie permettant la création de séquences ordonnées (jusqu'à 10 unités) a été élaborée. Celle-ci est contrôlée simplement par des conditions bien particulières intrinsèques au caractère non homopolymérisable d'au moins l'un des comonomères de la paire. Mais la question de la nature du second comonomère a également été montrée comme très importante pour le contrôle de la masse molaire moyenne et de la polymolécularité du polymère synthétisé. En effet, l'emploi des dérivés styréniques (comonomères homopolymérisables) fait perdre le contrôle de la polymolécularité par une perte du contrôle de la croissance simultanée des chaînes. Par contre, l'utilisation d'éthers vinyliques (non-homopolymérisable par voie radicalaire) permet la croissance bien maîtrisée des chaînes au vue des analyses SEC. Cependant la caractérisation de telles chaînes polymères aux microstructures complexes est difficile. Seules des analyses indirectes (RMN, SEC) sont pour le moment possibles. L'accès à la microstructure réelle de ces polymères par la spectrométrie de masse par exemple n'a pour l'instant pas été obtenu. C'est pour pallier ce problème que des petits modèles moléculaires ont été synthétisés. Cependant, ceux-ci se démarquent par un comportement différent des oligomères réalisés sur support soluble. L'oligomère ayant la séquence la plus ordonnée a été obtenu dans un autre solvant et à une autre température que ceux utilisés pour les co-oligomérisations sur une chaîne polymère. Cette différence pourrait impliquer que la co-oligomérisation faite dans ces conditions est définie par les mécanismes du modèle pénultième. Mais pour le confirmer de nouveaux modèles de faibles masses sur une base d'oligo-amorceur de styrène de 2 à 3 unités pourraient être examinés. Mais l'étude de cette nouvelle stratégie, prometteuse pour l'élaboration de séquences ordonnées, pourrait également être modélisée par logiciel de simulation (par exemple Predici) afin de comprendre les mécanismes.

VIII. Procédure expérimentale

E. Produits chimiques

Benzylmaléimide (BzMI, Aldrich, 99%), Phenylmaleimide (PhMI, Aldrich, 97%), Propylmaleimide (PMI, Aldrich, 95%), methylmaleimide (MMI, Alpha Aeser, 98%), l'amorceur N-(2-methylpropyl)-N-(1-diethylphosphono-2,2-dimethylpropyl)-O-(2-carboxylprop-2-yl)hydroxylamine (BlocBuilder®, Arkema, 99 %), 4,4'-di-n-nonyl-2,2'-bipyridine (dNbipy, Alfa Aesar, 97 %), le *tert*-butoxystyrène (^{t}BuOSty, Aldrich, 99 %, contient 200 ppm de 4-*tert*-butylcatechol comme inhibateur), l'acetoxystyrène (AcOSty, TCI, >98 %, stabilisé avec TBC), le 4-methylstyrène (MSty, Fluka, >99 %), le Chloro Benzyl Vinyl (ClBzV, Kodac, avec du *tert*-butylcatechol comme inhibateur) et le butyl vinyl ether (BVE, Alfa Aeser, 98 %, stabilisé avec 0,01 % de KOH) ont été utilisés sans traitement. Le styrène (Sty, Sigma-aldrich, 99 %) a été distillé sur CaH_2 et conservé sous atmosphère inerte. Le Bromure de cuivre (CuBr, Sigma-aldrich, 98 %) a été lavé à l'acide acétique. Le toluène (Sigma-Aldrich, >99,7 %, Puriss.), l'anisole (Sigma-Aldrich, 99 %), le *n*-butanol (*n*BuOH, Sigma-Aldrich, 99 %), la dimethylformamide (DMF, Sigma-Aldrich, >99,9 %, CHROMASOLV Plus pour HPLC), la pyridine anhydre (Alfa Aesar, >99,5 %) et le 1,4-dioxane (Sigma-Aldrich, >99,5 %) ont été dégazés 30 minutes sous atmosphère inerte avant chaque utilisation. Le TIPS- *N*-propargyl maléimide (TIPS-PMI) a été préparé en suivant la procédure de Schmidt et *al.*[29].

F. Tests préliminaires de co-oligomérisation contrôlée.

***Exemple de co-oligomérisation contrôlée par un excès de maleimide (RMI) par processus ATRP*.** Le macro-amorceur PS-Br (1 eq.), le maleimide *N*-substitué (10 eq.), la dNbipy (2 eq.) et le CuBr (1 eq.) ont été ajoutés dans un ballon, ensuite celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Quelques millilitres d'anisole dégazée et du MSty (1 eq.) ont été ajoutés aux poudres à l'aide d'une seringue dégazée. Le mélange a été immergé pendant 10 à 70 minutes dans un bain d'huile préalablement chauffé à 110°C. Le produit de réaction a été refroidi à température ambiante, dilué dans une petite quantité de THF afin d'être précipité dans du méthanol froid. Le polymère précipité a été filtré, lavé avec du méthanol (3 x 5 mL) et séché à température ambiante. Les analyses SEC, RMN ^{1}H, et MALDI-TOF ont été faites sur le polymère purifié pour sa caractérisation.

***Exemple de co-oligomérisation contrôlée par un excès de maleimide (RMI) par processus NMP*.** Le macro-amorceur PS-SG_1 (1 eq.) et le RMI (10 eq.) ont été ajoutés dans un ballon, ensuite celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Quelques millilitres de toluène dégazé et du MSty (1 eq.) ont été ajoutés aux poudres à l'aide d'une seringue dégazée. Le mélange a été immergé pendant 30 minutes dans un bain d'huile préalablement chauffé à 120°C. A la fin de la polymérisation, un échantillon du mélange a été prélevé avec une seringue afin de vérifier la conservation de l'agent de contrôle SG_1 RMN ^{31}P. Le produit de réaction a été refroidi à température ambiante, dilué dans une petite quantité de THF afin d'être précipité dans du méthanol froid. Le polymère précipité a été filtré, lavé avec du méthanol (3 x 5 mL) et séché à température ambiante. Les analyses SEC, RMN ^{1}H et ^{31}P, et MALDI-TOF ont été faites sur le polymère purifié pour sa caractérisation.

Exemple de co-oligomérisation contrôlée par un excès de maleimide (RMI) par processus RAFT. Le macro-amorceur PS-CTA (1 eq.) et le maleimide *N*-substitué (10 eq.) ont été ajoutés dans un ballon, ensuite celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Quelques millilitres de THF anhydre et du BVE (1eq.) ont été ajoutés à la seringue dégazée. Trois cycles de gel-dégel sous pression réduite ont été faits. Le mélange a été immergé sous agitation dans un bain d'huile à 80°C pour pendant 16h. Le produit de réaction a été refroidi à température ambiante, dilué dans une petite quantité de THF afin d'être précipité dans du méthanol froid. Le polymère précipité a été filtré, lavé avec du méthanol (3 x 30 mL) et séché à température ambiante. La précipitation a été répétée plusieurs fois pour l'élimination complète du monomère en excès. Les analyses SEC, RMN ^{1}H et MALDI-Tof ont été faites pour caractériser le polymère purifié.

G. Encodage de séquences par co-oligomérisation contrôlée sur un support PS-SG$_1$ par processus NMP.

Exemple de synthèse pour le macro-amorceur par NMP (PS-SG1). Le BlocBuilder® (1,66 g ; 4,37 mmol ; 1 eq.) a été ajouté dans un ballon, ensuite celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Puis, 10 mL de styrène dégazé (87 mmol, 20 eq.) ont été ajoutés à la seringue dégazée. Le mélange a été immergé pendant 1,5 heure dans un bain d'huile préalablement chauffé à 120°C. Le produit de réaction a été refroidi à température ambiante, dilué dans une petite quantité de THF afin d'être précipité dans du méthanol froid (2 fois). Le polymère précipité a été filtré, lavé avec du méthanol (3 x 30 mL) et séché à température ambiante M_n= 1660 g.mol^{-1}; M_w/M_n= 1,10.

Exemple de codage par co-oligomérisations itératives in situ de styréniques contrôlées par un excès de RMI. Le macro-amorceur PS-SG1 (1 eq.) et le RMI (10 eq.) ont été introduits dans un ballon, qui est ensuite celé et purgé sous atmosphère inerte. Du RSty (1 eq.) ainsi que du *n*BuOH ont été ajoutés à la seringue dégazée. Puis le mélange a été plongé dans un bain d'huile préalablement chauffé à 100°C. Après un temps nécessaire à la consommation du RSty, connu par des tests cinétiques ultérieurs, une solution dégazée de RMI (1 eq.) et de RSty (1 eq.) dissout dans *n*BuOH a été réinjectée dans la solution avec une seringue dégazée. Un prélèvement de brut de réaction a été réalisé avant ce nouvel ajout de RSty afin de confirmer la consommation totale du précédent équivalent de RMI par spectroscopie RMN ^{1}H mais aussi la conservation de l'agent SG$_1$ par RMN ^{31}P. Cette procédure de prélèvement et d'ajout de RMI-RSty a été répétée autant de fois qu'il a été nécessaire. Cependant le temps de consommation de l'unité RSty a été prolongé de 20 minutes à chaque cycle. Une fois, les co-oligomérisations itératives finies, le mélange a été refroidi à température ambiante. Le *n*BuOH a été évaporé sous pression réduite avant que le polymère ait été dissout dans un minimum de THF pour être précipité dans un grand volume de méthanol froid. Le polymère a ensuite été filtré, lavé et séché avant sa caractérisation par SEC, RMN ^{1}H et RMN ^{31}P. Dans cet exemple, le solvant a été le *n*BuOH, mais celui-ci peut être changé et la température adaptée.

Exemple de codage par co-oligomérisations itératives in situ de RMIs contrôlées par un excès de BVE Le macro-amorceur PS-SG1 (1 eq.) et le RMI (1 eq.) ont été introduits dans un ballon, qui est ensuite celé et purgé sous atmosphère inerte. Du BVE (10 eq.) ainsi que du *n*BuOH purgé ont été ajoutés à la

seringue dégazée. Puis le mélange a été plongé dans un bain d'huile préalablement chauffé à 100°C. Après 20 minutes (temps nécessaire à la consommation du RMI dans ces conditions), une solution dégazée de RMI (1 eq.) et de BVE (1 eq.) dissout dans un minimum de *n*BuOH purgé a été injectée dans la solution avec une seringue dégazée. Un prélèvement de brut de réaction a été réalisé avant ce nouvel ajout de RMI afin de confirmer la consommation totale du précédent équivalent de RMI par spectroscopie RMN ^{1}H mais aussi la conservation de l'agent SG1 par RMN ^{31}P. Cette procédure de prélèvement et d'ajout de RMI-BVE a été répétée autant de fois qu'il a été nécessaire toutes les 20 minutes. Une fois, les co-oligomérisations itératives finies, le mélange a été refroidi à température ambiante. Le *n*BuOH a été évaporé sous pression réduite avant que le polymère ait été dissout dans un minimum de THF pour être précipité dans un grand volume de méthanol froid. Le polymère a ensuite été filtré, lavé et séché avant sa caractérisation par SEC, RMN ^{1}H et RMN ^{31}P.

H. Synthèse de modèles moléculaires.

Co-oligomérisation du BzMI en présence d'un excès de BVE. Le BlocBuilder® (1 eq.) et le BzMI (1 eq.) ont été ajouté dans un ballon, ensuite celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Puis, le BVE (5 eq.) ainsi que 2 mL du solvant choisi ont été ajoutés à la seringue dégazée. Le mélange a été immergé pendant 20 minutes dans un bain d'huile préalablement chauffé à 100 ou 120°C dépendamment du solvant utilisé. Le produit de réaction a été refroidi à température ambiante. Le solvant de réaction est évaporé sous pression réduite. Le mélange a ensuite été analysé par SEC, RMN ^{1}H, RMN ^{31}P et spectrométrie de masse ESI.

Insertion d'une unité de BVE sur l'amorceur BlocBuilder®. Le BlocBuilder® (1 eq.) a été introduit dans un ballon, celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Puis, le BVE (5 eq.) ainsi que 1,5 mL du solvant choisi ont été ajoutés à la seringue dégazée. Le mélange a été immergé pendant 20 minutes dans un bain d'huile préalablement chauffé à 100 ou 120°C dépendamment du solvant utilisé. Le produit de réaction a été refroidi à température ambiante. Le solvant de réaction a été évaporé sous pression réduite. Le mélange a été ensuite analysé par SEC, RMN ^{1}H, RMN ^{31}P et spectrométrie de masse ESI.

Insertion d'une unité de BzMI sur l'amorceur BlocBuilder®. Le BlocBuilder® (1 eq.) et le BzMI (1 à 50 eq.) ont été introduits dans un ballon, celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Puis, 1,5 mL du solvant choisi ont été ajoutés à la seringue dégazée. Le mélange a été immergé pendant 10 à 30 minutes dans un bain d'huile préalablement chauffé à 100 ou 120°C dépendamment du solvant utilisé. Le produit de réaction a été refroidi à température ambiante. Le solvant de réaction a été évaporé sous pression réduite. Le mélange a été ensuite analysé par SEC, RMN ^{1}H, RMN ^{31}P et spectrométrie de masse ESI.

Etude de l'influence d'un très grand excès de monomère non-homopolymérisable.

<u>*BVE en excès*</u> : Le BlocBuilder® (1 eq.) et le RMI (1 eq.) ont été ajouté dans un ballon, ensuite celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Puis, le BVE (50 eq.) a été ajouté à la seringue dégazée. Le mélange a été immergé pendant 30 minutes dans un bain d'huile préalablement chauffé à

100°C. Le produit de réaction a été refroidi à température ambiante. Le solvant de réaction est évaporé sous pression réduite. Le mélange a ensuite été analysé par SEC, RMN ^{1}H, RMN ^{31}P et spectrométrie de masse ESI.

RMI en excès : Le BlocBuilder® (1 eq.) et le RMI (50 eq.) ont été ajouté dans un ballon, ensuite celé avec un septum et purgé sous argon pendant 30 minutes. Puis, le BVE (1 eq.) et 3 mL d'anisole purgée ont été ajoutés à la seringue dégazée. Le mélange a été immergé pendant 30 minutes dans un bain d'huile préalablement chauffé à 120°C. Le produit de réaction a été refroidi à température ambiante. Le solvant de réaction a été évaporé sous pression réduite. Le mélange a ensuite été analysé par SEC, RMN ^{1}H, RMN ^{31}P et spectrométrie de masse ESI.

I. Figures additionnelles

Tableau 5.VIII.B.1. Caractéristique de copolymérisation des différents styréniques et des polymères purifiés obtenus. Condition expérimentales : RMI :RSty : PS-SG$_1$ 5 :1 :1 dans le *n*BuOH à 100°C. t_{car} RSty est le temps auquel est fait le prélèvement en fin de copolymérisation de l'unité styrénique et du maléimide. Mn et D correspondent au polymère au moment de l'addition du RSty dans la solution et donc avant sa copolymérisation avec le styrène sur celui-ci. Les SEC ont été réalisées dans le THF.

A	**Copolymérisation MSty-MMI**	
T_{car} RSty (min)	M_n (g.mol^{-1}) SEC	Đ SEC
0	1400	1,13
142	1860	1,12
314	2040	1,16
506	2100	1,20
718	2250	1,23
950	2420	1,25
1200	2500	1,32

B	**Copolymérisation MSty-BzMI**	
T_{car} RSty (min)	M_n (g.mol^{-1}) SEC	Đ SEC
0	1400	1,13
142	2020	1,13
314	2220	1,2
506	2470	1,25
718	2790	1,28
950	2940	1,31
1200	2780	1,4

D	**Copolymérisation ClBzV-BzMI**	
T_{car} RSty (min)	M_n (g.mol^{-1}) SEC	Đ SEC
0	1400	1,13
82	1880	1,15
194	2030	1,2
326	2440	1,3
478	2770	1,4
648	2430	1,61

C	**Copolymérisation ^{t}BuOSty-BzMI**	
t_{add} RSty (min)	M_n (g.mol^{-1}) SEC	Đ SEC
0	1400	1,13
142	1900	1,14
294	2140	1,18
456	2380	1,23
628	2450	1,28
804	2710	1,29

E	**Copolymérisation AcOSty-BzMI**	
t_{add} RSty (min)	M_n (g.mol^{-1}) SEC	Đ SEC
0	1400	1,13
162	1920	1,12
332	2100	1,19
516	2320	1,23
708	2460	1,25
908	2650	1,31

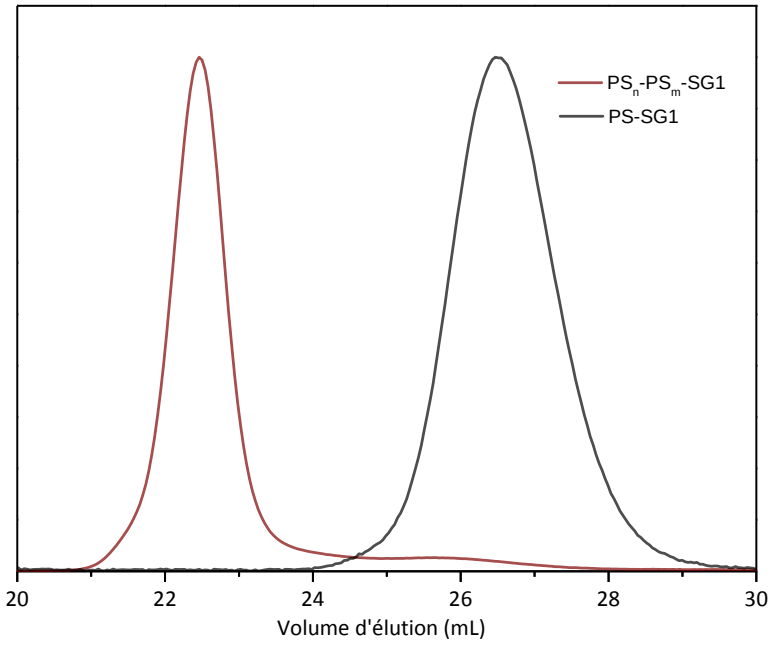


Figure 5.VIII.B.2. Chromatogrammes SEC du suivi de l'évolution des masses molaires du polymère support PS-SG$_1$ et du polymère après homopolymérisation du styrène sur ce support (PS$_n$-PS$_m$-SG$_1$).

Tableau 5.VIII.B.3. Tableau récapitulatif des populations de chaînes vivantes et mortes après co-oligomérisation successives et/ou homopolymérisation du styrène sur le support PS-SG$_1$. Le calcul de ces populations est fait par déconvolution des chromatogrammes SEC des polymères purifiés après modification avec le programme Origin Pro.

Polymères	Ratio de chaînes vivantes (%)	Ratio de chaînes terminées (%)
PS-(BzMI-BVE)$_4$-PS-SG1 (purification à chaque étape)	71.4	28.6
PS-(BzMI-BVE)$_3$-PS-SG1 Multi-étape *in situ*)	83.5	16.5
PS-BzMI-BVE-PMI-BVE-BzMI-BVE-SG1	86	14
PS-BzMI-BVE-PMI-BVE-BzMI-BE-TIPSMI-BVE-BzMI-BVE-SG1	81.5	18.5
PS$_n$-PS$_m$-SG1	93	7

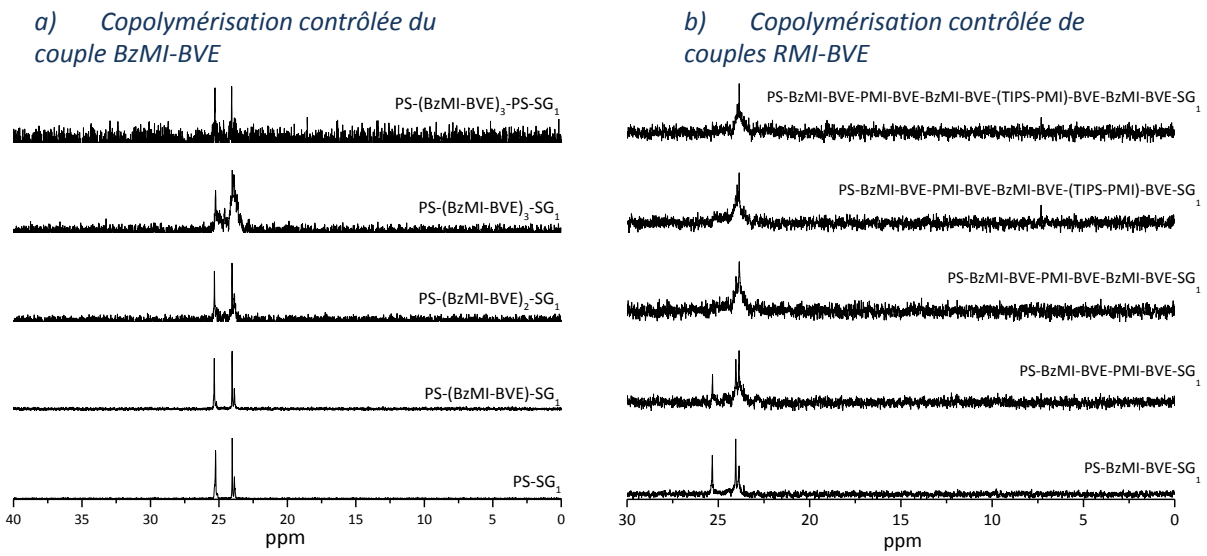


Figure 5.VIII.B.4. Evolution des spectres RMN ^{31}P du brut de réaction après chaque cycle de co-oligomérisation contrôlée en présence d'un excès de BVE avec (a) le même maléimide, BzMI ou (b) un RMI différent à chaque cycle.

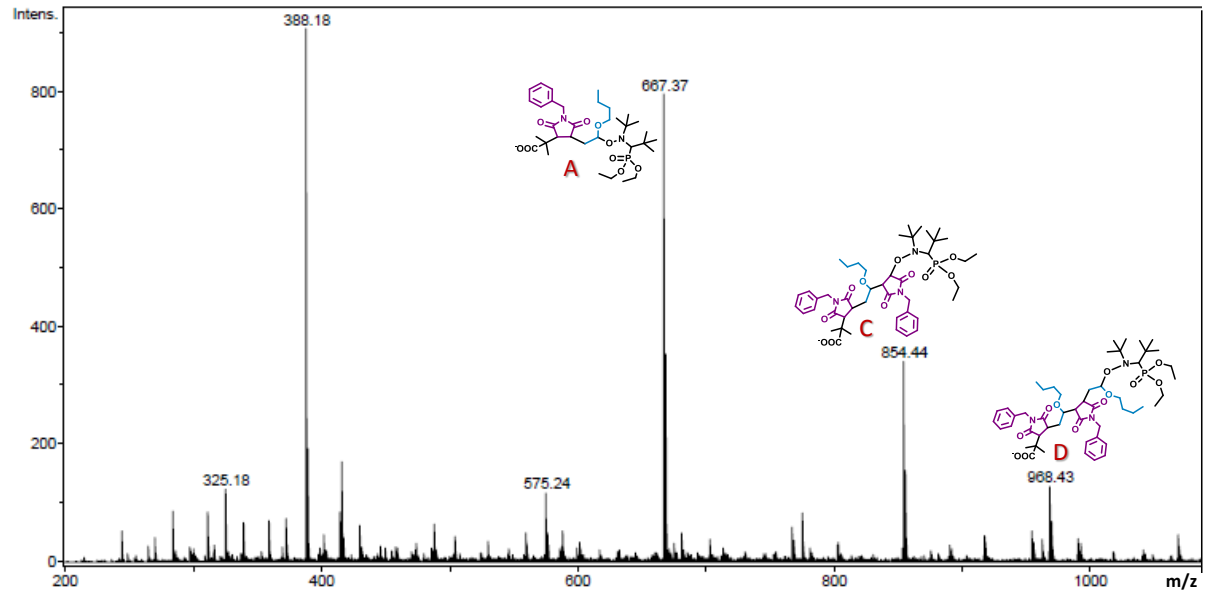


Figure 5.VIII.B.5. Spectre de masse ESI de l'échantillon prélevé après 15 minutes de réaction du BB : BzMI :BVE 1 :1 :5 :dans l'anisole à 120°C. L'analyse a été enregistrée dans l'acétonitrile.

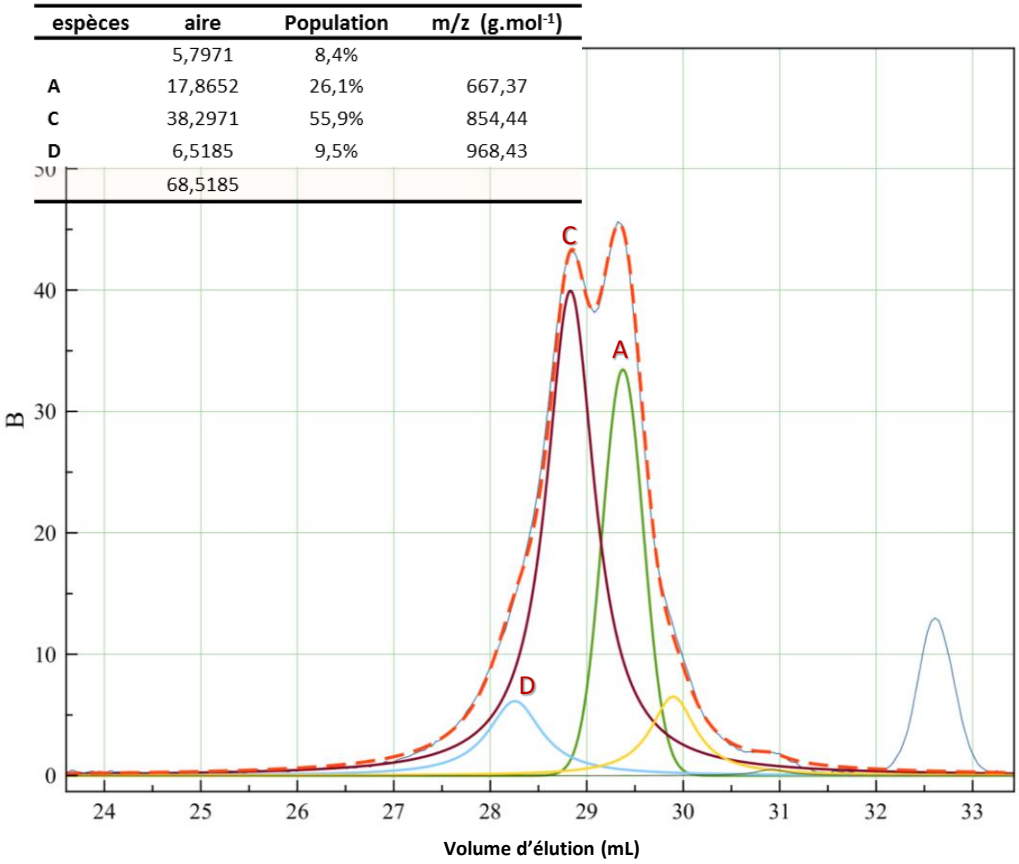


Figure 5.VIII.B.6. Chromatogramme SEC de l'échantillon prélevé après 15 minutes de réaction du BB : BzMI :BVE 1 :1 :5 :dans l'anisole à 120°C. L'analyse a été enregistrée dans le THF. La déconvolution a été réalisée à l'aide du programme MagicPlot Pro version 2.5.1. La part de population de chacune des espèces est relative à l'aire du chromatogramme déconvolué et l'attribution de chaque courbe est faite par comparaison des masses SEC relatives et des masses obtenues par ESI.

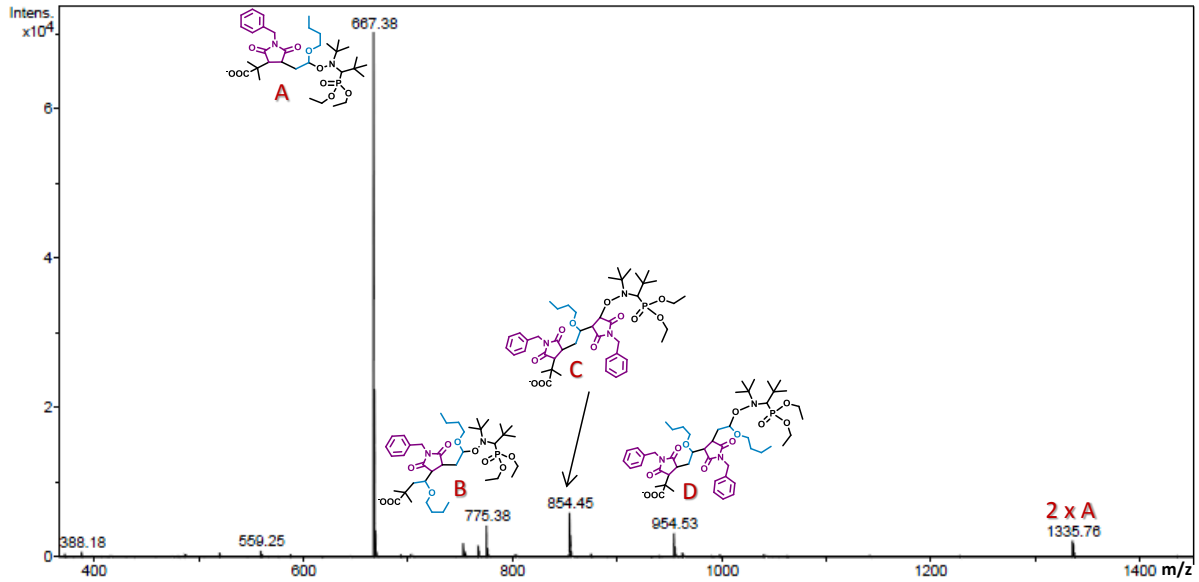
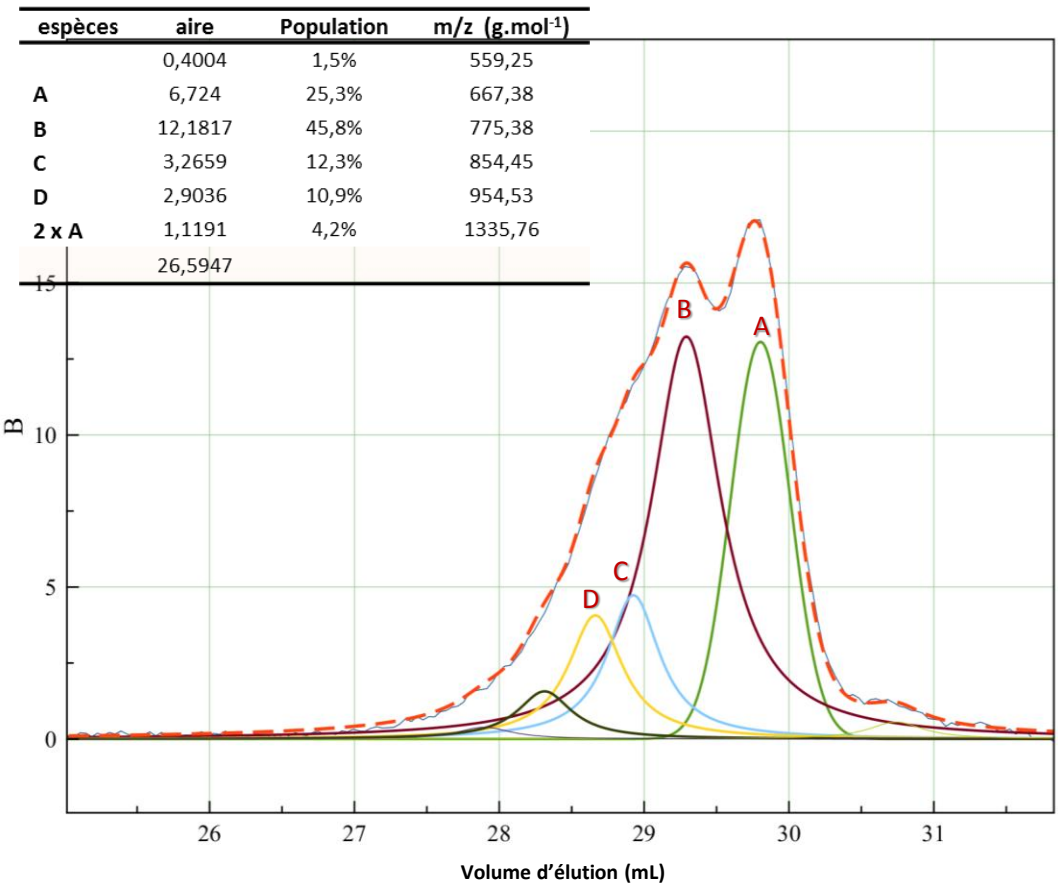


Figure 5.VIII.B.7. Spectre de masse ESI de l'échantillon prélevé après 15 minutes de réaction du BB : BzMI :BVE 1 :1 :5 :dans la DMF à 120°C. L'analyse a été enregistrée dans l'acétonitrile.



espèces	aire	Population	m/z (g.mol^{-1})
	0,4004	1,5%	559,25
A	6,724	25,3%	667,38
B	12,1817	45,8%	775,38
C	3,2659	12,3%	854,45
D	2,9036	10,9%	954,53
2 x A	1,1191	4,2%	1335,76
	26,5947		

Figure 5.VIII.B.8. Chromatogramme SEC de l'échantillon prélevé après 15 minutes de réaction du BB : BzMI :BVE 1 :1 :5 :dans la DMF à 120°C. L'analyse a été enregistrée dans le THF. La déconvolution a été réalisée à l'aide du programme MagicPlot Pro version 2.5.1. La part de population de chacune des espèces est relative à l'aire du chromatogramme déconvolué et l'attribution de chaque courbe est faite par comparaison des masses SEC relatives et des masses obtenues par ESI.

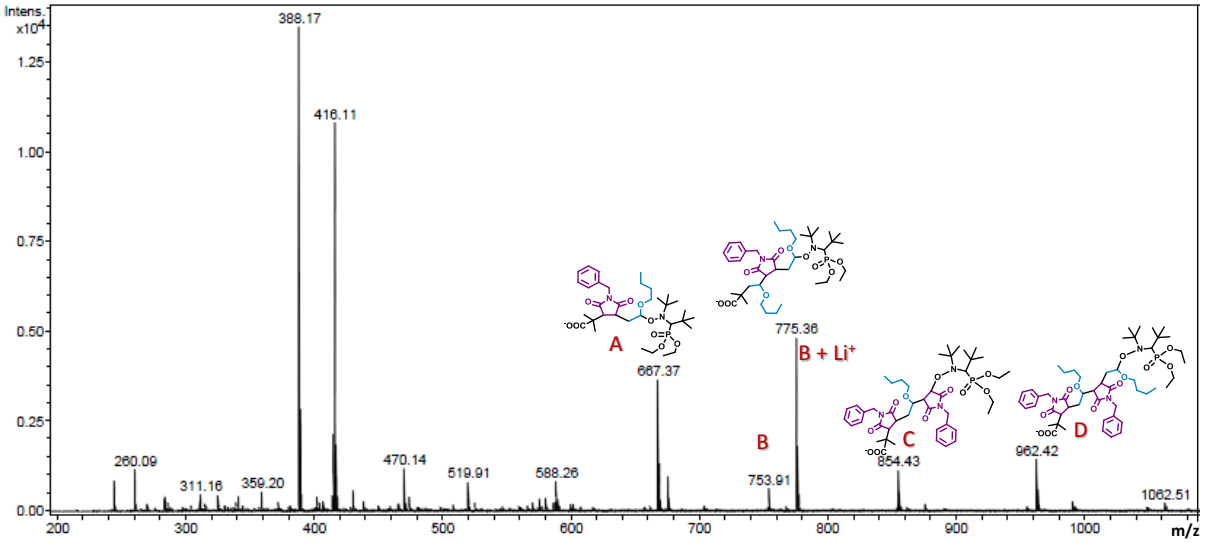


Figure 5.VIII.B.9. Spectre de masse ESI de l'échantillon prélevé après 15 minutes de réaction du BB : BzMI :BVE 1 :1 :5 :dans le toluène à 120°C. L'analyse a été enregistrée dans l'acétonitrile.

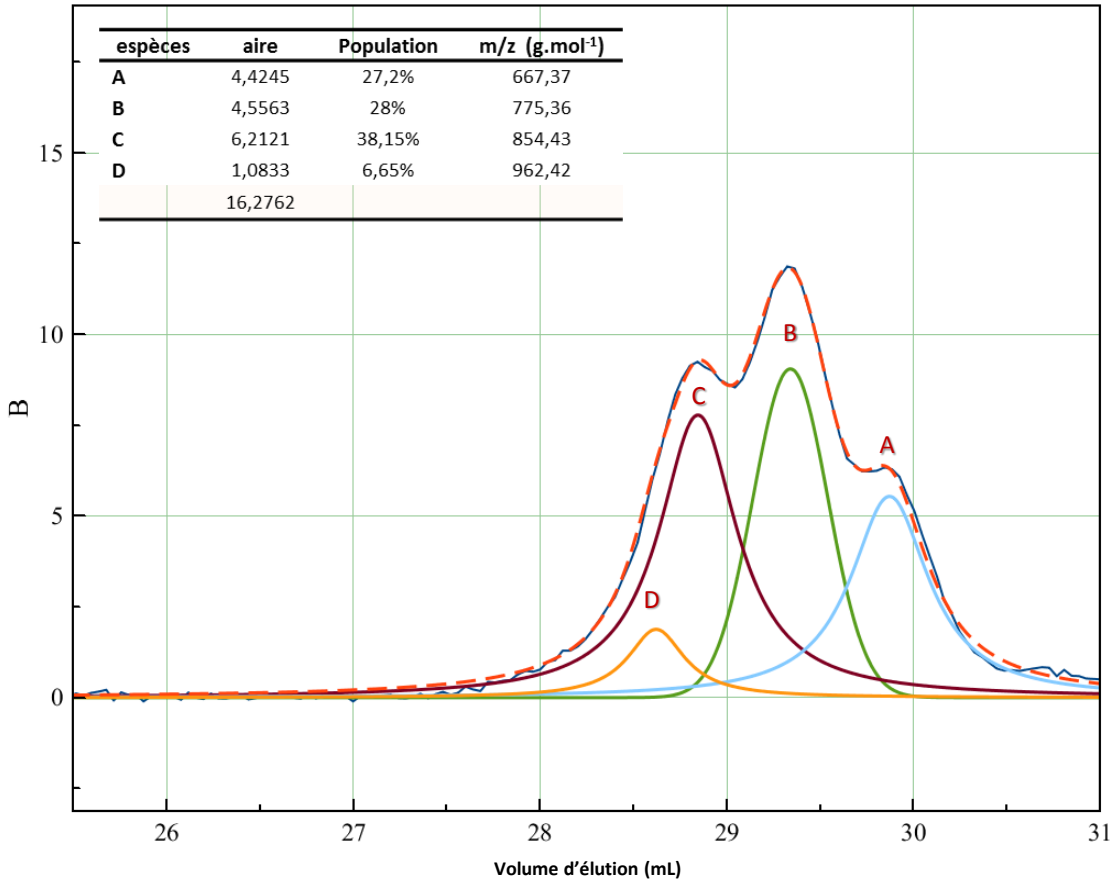


Figure 5.VIII.B.10. Chromatogramme SEC de l'échantillon prélevé après 15 minutes de réaction du BB : BzMI :BVE 1 :1 :5 :dans le toluène à 120°C. L'analyse a été enregistrée dans le THF. La déconvolution a été réalisée à l'aide du programme MagicPlot Pro version 2.5.1. La part de population de chacune des espèces est relative à l'aire du chromatogramme déconvolué et l'attribution de chaque courbe est faite par comparaison des masses SEC relatives et des masses obtenues par ESI.

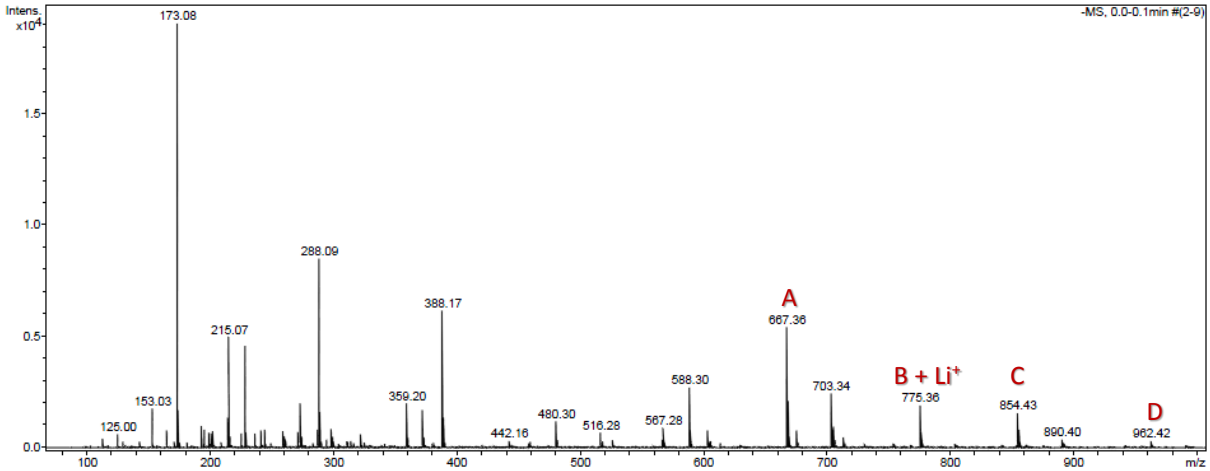


Figure 5.VIII.B.11. Spectre de masse ESI de l'échantillon prélevé après 15 minutes de réaction du BB : BzMI :BVE 1 :1 :5 :dans le 1,4-dioxane à 100°C. L'analyse a été enregistrée dans l'acétonitrile.

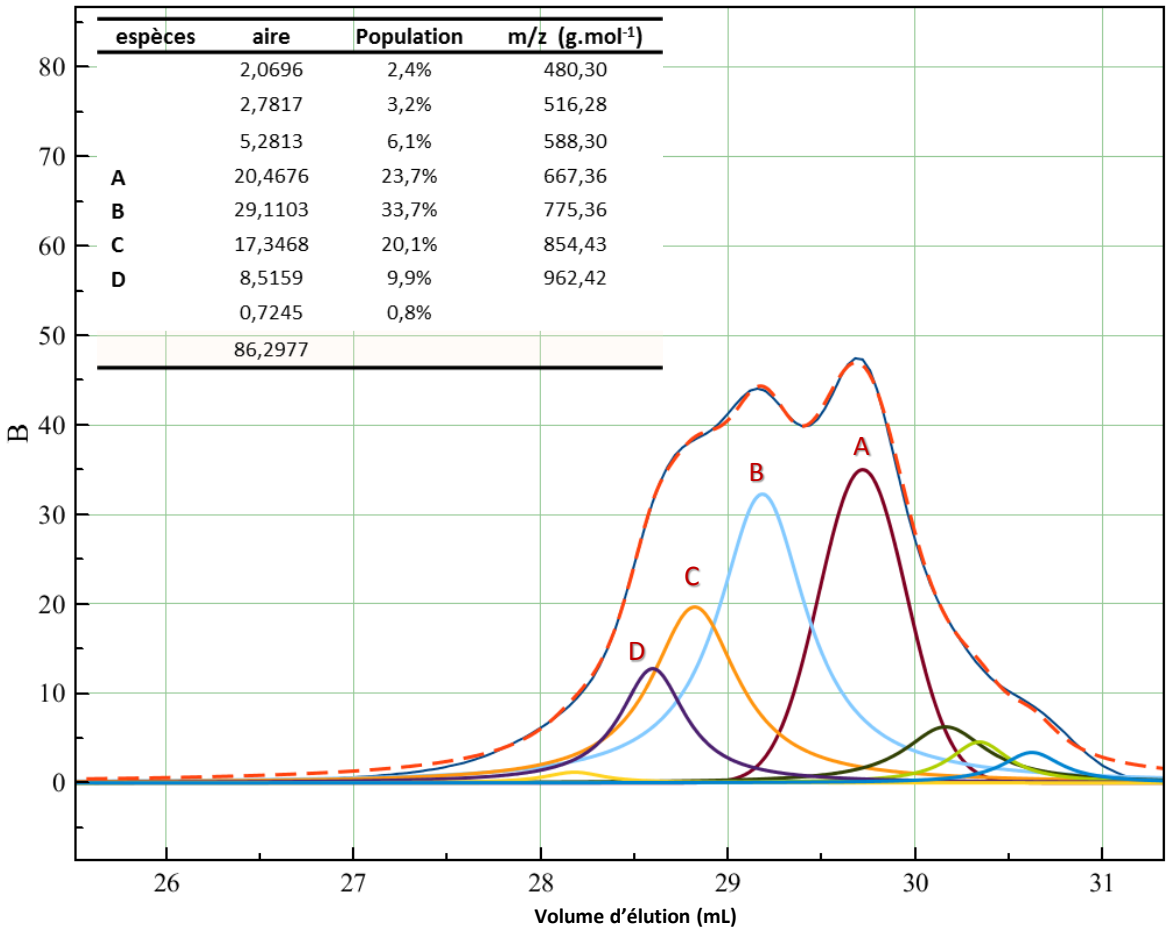


Figure 5.VIII.B.12. Chromatogramme SEC de l'échantillon prélevé après 15 minutes de réaction du BB : BzMI :BVE 1 :1 :5 :dans 1,4-dioxane à 100°C. L'analyse a été enregistrée dans le THF. La déconvolution a été réalisée à l'aide du programme MagicPlot Pro version 2.5.1. La part de population de chacune des espèces est relative à l'aire du chromatogramme déconvolué et l'attribution de chaque courbe est faite par comparaison des masses SEC relatives et des masses obtenues par ESI.

IX. Références

(1) Hisano, M.; Takeda, K.; Takashima, T.; Jin, Z.; Shiibashi, A.; Matsumoto, A. *Macromolecules* **2013**, *46*, 7733.

(2) Zamfir, M.; Lutz, J.-F. *Nat. Commun.* **2012**, *3*, 1138.

(3) Soeriyadi, A. H.; Boyer, C.; Nyström, F.; Zetterlund, P. B.; Whittaker, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11128.

(4) Boyer, C.; Soeriyadi, A. H.; Zetterlund, P. B.; Whittaker, M. R. *Macromolecules* **2011**, *44*, 8028.

(5) Zhu, M.; Wei, L.; Zhou, P.; Du, F.; Li, Z.; Li, F. *Acta Polym. Sin.* **2001**, *3*, 418.

(6) Studer, A.; Harms, K.; Knoop, C.; Müller, C.; Schulte, T. *Macromolecules* **2004**, *37*, 27.

(7) Harrisson, S.; Couvreur, P.; Nicolas, J. *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 805.

(8) Kaim, A.; Oracz, P. *Polymer* **1999**, *40*, 6925.

(9) Harth, E.; Hawker, C. J.; Fan, W.; Waymouth, R. M. *Macromolecules* **2001**, *34*, 3856.

(10) Matyjaszewski, K.; Ziegler, M. J.; Arehart, S. V.; Greszta, D.; Pakula, T. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 775.

(11) Sanders, G. C.; Duchateau, R.; Lin, C. Y.; Coote, M. L.; Heuts, J. P. A. *Macromolecules* **2012**, *45*, 5923.

(12) Chernikovaa, E.; Terpugovab, P.; Buia, C.; Charleux, B. *Polymer* **2003**, *44*, 4101.

(13) Lessard, B.; Maric, M. *Macromolecules* **2010**, *43*, 879.

(14) Qiu, J.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **1997**, *30*, 5643.

(15) Srichan, S.; Chan-Seng, D.; Lutz, J.-F. *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 589.

(16) Odian, G. *Principle of Polymerization*; 2nd ed.; Wiley-Interscience: New-York, 1981.

(17) Matsumoto, A.; Nakana, T.; Oiwa, M. *Makromol. Chem., Rapid Commun.* **1983**, *4*, 277.

(18) Yagci, Y.; Acar, M.; Hizal, G.; Yildirim, H.; Baysal, B. *Angew. Makromol. Chem.* **1987**, *154*, 169.

(19) Kokubo, T.; Iwatsuki, S.; Tamashita, Y. *Macromolecules* **1968**, *1*, 482.

(20) Kohli, P.; Scranton, A. B.; Blanchard, G. J. *Macromolecules* **1998**, *31*, 5681.

(21) Olson, K. G.; Butler, G. B. *Macromolecules* **1984**, *17*.

(22) Olson, K. G.; Butler, G. B. *Macromolecules* **1984**, *17*, 2486.

(23) Butler, G. B.; Olson, K. G.; Tu, C. L. *Macromolecules* **1984**, *17*, 1884.

(24) Zhang, Q.; Wilson, P.; Li, Z.; McHale, R.; Godfrey, J.; Anastasaki, A.; Waldron, C.; Haddleton, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7355.

(25) Thomas, C. S.; Maldonado-Textle, H.; Cabello-Romero, J. N.; Macossay, J.; Zhang, X.; Esturau-Escofet, N.; Guerrero-Santos, R. *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 3089.

(26) Gody, G.; Maschmeyer, T.; Zetterlund, P. B.; Perrier, S. *Macromolecules* **2014**, *47*, 639.

(27) Kumagai, T.; Kagawa, C.; Aota, H.; Takeda, Y.; Kawasaki, H.; Arakawa, R.; Matsumoto, A. *Macromolecules* **2008**, *41*, 7347.

(28) Chevalier, C.; Guerret, O.; Gnanou, Y. *Advances in Controlled/Living Radical Polymerization*; ACS Symposium Series, 2003; Vol. Vol. 854.

(29) Schmidt, B. V. K. J.; Fechler, N.; Falkenhagen, J.; Lutz, J.-F. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 234.

Conclusion Générale et Perspectives

Inscrit dans le domaine de chimie macromoléculaire de précision, ce travail de recherche avait pour objectif général la conceptualisation de nouvelles macromolécules à microstructures contrôlées par la régulation des séquences de monomères dans des copolymérisations radicalaires en chaîne. Dans ce contexte, deux axes distincts ont été envisagés, développés et approfondis. Les deux approches sont basées sur des mécanismes de polymérisation radicalaire contrôlée en chaîne. La première visait à l'apport de groupements fonctionnels précisément localisés sur une chaîne en croissance par copolymérisation en chaîne alors que la seconde consistait à contrôler les séquences de monomères par mono-insertions ou co-oligomérisations contrôlées dans des conditions bien spécifiques.

L'étude de l'incorporation de maléimides *N*-substitués dans une chaîne polystyrène en croissance a été utilisée pour la synthèse de deux types de polymères multifonctionnels. Le premier exemple présenté pour cette stratégie était la synthèse de polymères possédant des clusters locaux de groupes fonctionnels par insertion contrôlée de macromonomères dendritiques. L'encombrement du macromonomère maléimide dendritique a permis une incorporation bien contrôlée d'une seule unité par chaîne. Le comportement et l'application d'une telle macromolécule peuvent également être modifiés par post-fonctionnalisation en fonction de l'application visée. Cette modification doit idéalement être conduite par des réactions quantitatives et qualitatives, c'est pour cela que la chimie « click » a été choisie. Une combinaison d'apport de groupements fonctionnels par incorporation de maléimides *N*-substitués dans une chaîne polystyrène et de chimie de post-modification similaire a été aussi empruntée dans le second exemple de cette stratégie. La synthèse d'un copolymère tri-fonctionnalisables « à la carte » par insertion contrôlée séquentielle a été étudiée. Cette stratégie d'incorporation de maléimide à des localisations précises dans une chaîne de polystyrène a permis d'insérer trois fonctions réactives similaires, protégées différemment, à différents sites du squelette de la chaîne styrénique. Puis par un jeu de déprotection-modification par chimie « click », cet objet macromoléculaire a été fonctionnalisé par des petites molécules commerciales puis par des hexoses. Les études complémentaires du biopolymère hybride résultant a aussi permis de souligner sa reconnaissance par des lectines spécifiques aux carbohydrates greffés. Il est ainsi possible de penser que de tels objets macromoléculaires (polymère dendritique et multi-fonctionnalisable à la carte) peuvent développer des comportements spécifiques à une application visée. La multiplication des incorporations de fonctions diverses au long des différentes positions de la chaîne polymère par ce type de stratégie pourrait permettre la création dans le futur de polymères très complexes. La post-modification sélective des différents sites laisse la possibilité de changer à souhait la fonction ou le comportement de ces polymères ayant une microstructure régulée.

Le second axe, étudié dans ces travaux de thèse pour réguler la microstructure de polymères synthétiques, visait un contrôle absolu de séquences par mono-insertion ou co-oligomérisation. Afin de

contrôler l'insertion successive des monomères, des conditions de type « affamées » ont été étudiées. Ces conditions, peuvent être appliquées à toutes les techniques de polymérisations radicalaires contrôlées, et reposent sur la simple nature non-homopolymérisable du monomère à mono-insérer ou à co-oligomériser. Ce dernier, en excès dans le système, peut par cette nature contrôler l'extrémité de la chaîne polymère, après son insertion ou sa co-oligomérisation avec un autre monomère déficient, en limitant l'insertion d'une nouvelle unité identique ou le couplage avec une autre chaîne terminée par la même unité. Mais pour garder le caractère vivant des chaînes après de tels processus d'insertion, les paramètres expérimentaux (comme la température ou le solvant) doivent être optimisés pour réduire au minimum les réactions secondaires parasites. La réactivité de ces monomères peu enclins à homopolymériser est aussi très liée à la nature de leurs substituants. Cette variable a pu être observée lors de la tentative de mono-insertion par des maléimides *N*-substitués de support polystyrène soluble. Les conditions affamées, rudes pour ces systèmes, impliquent tout de même l'homopolymérisation cinétiquement défavorable en mini-blocs plus ou moins longs selon l'influence du substituant. Et l'ajout d'un équivalent de comonomères dans ce type de système semble mener à une co-oligomérisation rapide pas toujours bien contrôlée, en particulier quand le comonomère a une réactivité lui permettant d'homopolymériser. Mais le manque de possibilité d'analyser par une méthode directe ce type d'oligomères au-delà de la première unité ajoutée, ne permet pas d'être catégorique sur le contrôle total ou non de telles stratégies de codage. Pour contourner le problème, des modèles moléculaires ont été étudiés, mais ceux-ci présentant un comportement un peu différent ne permettent que l'hypothèse d'un mécanisme sur le modèle pénultième. D'autres études devront être poursuivies pour comprendre ces mécanismes et arriver à une optimisation menant à une séquence parfaitement contrôlée. Des modèles de simulation ou encore des travaux avec des monomères plus encombrés pourront être envisagés.

Tous les travaux réalisés afin de préparer cette thèse doctorale ont ainsi eu pour but de contrôler les microstructures de macromolécules. Pour ce faire, deux approches ont été étudiées reposant sur la réactivité des comonomères employés dans des conditions de polymérisations radicalaires contrôlées. Des résultats encourageants ont été obtenus mais le contrôle n'est encore possible que sur de petites séquences de polymères. Bien qu'il reste beaucoup d'optimisation à apporter à ces stratégies pour imaginer contrôler la séquence entière des macromolécules synthétiques, ces travaux ouvrent des pistes intéressantes pour arriver au contrôle des microstructures des polymères synthétiques. Les avancées vers de tels polymères complexes pourraient accroître, dans le futur, les propriétés de nos matériaux, et ainsi leurs utilisations dans de nombreuses applications comme le stockage de données ou encore leurs interactions avec le matériel biologique.

Mesures et Analyses

I. Spectroscopie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker 400 MHz à 25°C. La grande majorité des mesures ^{1}H, ^{31}P et ^{13}C ont été réalisées à des fréquences respectives de 400,13, 161,92 et 100,6 MHz. Les analyses 2D HSQC et ^{1}H des biopolymères hybrides du chapitre 3 ont été faites sur un spectromètre Bruker 600 MHz à 25°C. Les conversions des diverses monomères ont été calculées à partir des spectres RMN ^{1}H du brut de réaction en comparant les intégrales des signaux correspondants aux protons du monomère non-réagit aux signaux de ceux du polymère. La conservation de l'agent de contrôle SG1 en fin de chaîne polymère a été observée à partir des spectres RMN du phosphore des bruts de réaction. Tous les monomères et polymères synthétisés dans ces travaux de thèse ont été analysés dans du chloroforme deutéré ($CDCl_3$), à part les polymères biohybrides qui l'ont été dans le dimethyl sulfoxide deutéré (DMSO-d_6).

II. Chromatographie d'exclusion stérique (SEC).

Analyses des grandes masses (>20 000 g·mol^{-1}) : les caractérisations des copolymères ont été accomplies à 30°C dans le THF (pour HPLC) à un flux constant de 1 mL/min avec le toluène pour étalon de débit. La masse molaire moyenne en nombre (M_n) et l'indice de polymolécularité (M_w/M_n=Đ) ont été calculés à partir d'une calibration faite par courbe d'étalonnage à partir de 16 polystyrènes standards (Polymer Lab., masses allant de 1350 à 3 220 000 g·mol^{-1}). Le dispositif de SEC est équipé avec quatre colonnes 5 µm en série (PLgel mixte C, de longueur 30 cm, diamètre interne de 7,5 mm, avec un domaine de séparation de 1 000 à 10 millions g·mol^{-1}). La détection est réalisée avec un réfractomètre (Optilab T-rex, Wyatt Techn.), un détecteur UV à barette de diodes (Shimadzu, SPD-M20A), un détecteur diffusion de la Lumière Multi-Angles (MALS, TREOS, Wyatt Techn.) et viscosimètre Viscostar-II (Wyatt Techn.).

Analyses des petites masses (<20 000 g·mol^{-1}) : les caractérisations des copolymères ont été accomplies à 30°C dans le THF (pour HPLC) à un flux constant de 1 mL/min avec le toluène pour étalon de débit. La masse molaire moyenne en nombre (M_n) et l'indice de polymolécularité (M_w/M_n=Đ) ont été calculés à partir d'une calibration faite par courbe d'étalonnage à partir de 10 polystyrènes standards (Polymer Lab., masses allant de 162 à 20 650 g·mol^{-1}). Le dispositif de SEC est équipé avec quatre colonnes monoporosité 5 µ-SDV (PLgel, de longueur 30 cm, diamètre interne de 7,5 mm, en série 50, 100, 500 et 1 000 Å, avec un domaine de séparation de 100 à 20 000 g·mol^{-1}). La détection est réalisée avec un réfractomètre (Shimadzu RID10A) et un détecteur UV (Shimadzu SPD 10Avp, deux longueurs d'onde en parallèle).

III. Microbalance à quartz avec suivi de dissipation (QCM-D).

Cette technique mesure la fluctuation de masse par le suivi des variations de fréquence d'un cristal de quartz résonateur. Un voltage est appliqué par des électrodes disposées sur la surface du cristal à quartz AT-cut. L'oscillation est conduite à la fréquence fondamentale du cristal. L'absorption de matière sur la surface du cristal mène à un changement de fréquence d'oscillation. Pour un film rigide comme une couche de polystyrène, la masse du dépôt est calculée en utilisant la relation de Sauerbrey. $\Delta m = -(C\ \Delta f_z) / z$, où Δm est la variation de masse par unité de surface ($ng.cm^{-2}$), C est la constant de sensitivité de masse de Sauerbrey (17.7 $ng.Hz^{-1}.cm^{-2}$ pour un cristal de quartz 5 MHz dans l'eau), z est le mode harmonique (z = 1, 3, 5, 7) et Δf_z est la variation de fréquence (en Hz) mesuré à une harmonique z^{th}. Les cristaux à quartz couverts d'or ont été achetés chez Q-sense (diamètre = 14 mm). Les mesures ont été réalisées sur un instrument d'analyse Q-sense E4 analytical, où quatre chambres permettent des expériences en parallèle, soit dans un volume spécifique (100 µL), soit sous flux continu constant (100 µL/min.) conduit par une pompe péristaltique à 22°C.

IV. Spectrométrie de masse MALDI-Tof (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation-Time of flight).

Les spectres de masses ont été enregistrés sur un spectromètre de masse équipé d'un analyseur à temps de vol (MALDI-Tof Autoflex II Tof, Bruker Daltonics, Bremen, Germany) avec un laser à azote (λ = 337 nm).Une calibration multi-point externe est conduite avant chaque mesure. L'accumulation des scans et le traitement des données ont été réalisés avec le programme FlexAnalysis 3.0. Les matrices 1,8,9-anthracenetriol (dithranol, Alfa Aesar) et trans-2-[3-(4-tert-Butylphenyl)-2-methyl-2-propenylidene]malononitrile (DCTB, Sigma-Aldrich) ont été utilisées pour nos copolymères composés principalement de polystyrène. Une solution contenant la matrice est préparé avant chaque série de mesures par dissolution du dithranol ou de DCTB dans du THF pour obtenir une concentration de 20mg/mL. 0,5µL d'un mélange contenant la solution avec l'échantillon polymère celle de la matrice dans un rapport 1/1 est déposé sur le plateau en acier inoxydable.

V. Spectrométrie de masse ESI (Electrospray Ionization)

Les expérimentations de spectrométrie de masse sont réalisées sur un spectromètre Bruker Daltonics microTOF (Bruker Daltonik GmgH, Bremen, Germany) équipé avec une interface orthogonale par électronébuliseur (ESI). La calibration est accomplie par l'utilisation d'un Tunning mix (Agilent Technologies). Les échantillons de solution sont introduits dans la source du spectromètre avec une pompe seringue (Harvard type 55 1111: Harvard Apparatus Inc., South Natick, MA, USA) possédant un flux constant de 5 $\mu L.min^{-1}$.

“Vivez comme si vous deviez mourir demain. Apprenez comme si vous deviez vivre toujours.”

Mahatma Gandhi (1869-1948)

Nathalie Baradel

Synthèse de macromolécules à microstructures contrôlées : Régulation des séquences de monomères dans des copolymérisations radicalaires en chaîne.

Résumé

Dans cette thèse, des techniques de polymérisation radicalaire contrôlée en chaîne ont été utilisées afin de mettre au point des stratégies visant à réguler la séquence de copolymères linéaires. Dans ce contexte, deux axes distincts ont été étudiés.

La première approche, dans la continuité des travaux menés ces dernières années par notre équipe, repose sur l'incorporation très localisée d'une unité fonctionnelle sur une chaîne polymère linéaire. Basée sur les différences de réactivité entre comonomères (l'un accepteurs de types maléimides *N*-substitués en petite quantité et l'autre donneur, le styrène, en large excès), l'insertion du monomère déficient est très rapide dans la chaîne en croissance. Il est ainsi créé des macromolécules multifonctionnalisées tels qu'un polymère dendronisé ou un glycopolymère.

La seconde approche consiste à contrôler les séquences de monomères en utilisant des monoinsertions successives de comonomères. Ces monoinsertions ont été obtenues dans des conditions « affamées » avec des monomères peu enclins à homopolymériser. Deux concepts différents ont été étudiés. Dans le premier, la monoinsertion en fin de chaîne est visée, régulée par le caractère contrôlé de la PRC. Alors que dans la seconde, la monoinsertion est régulée par deux protections : un comonomère non-homopolymérisable désactivant la fin de chaîne et le caractère contrôlé de la PRC.

Mots clés : mono-insertion, copolymérisation, polymérisation radicalaire contrôlée, microstructures, séquences contrôlées.

Abstract

In this work, chain-growth controlled radical polymerization techniques were used to develop new strategies to regulate polymer sequences. For that, two different approaches were studied.

The first approach was developed by our team over past years and consists in adding reactive functional monomers at precise locations during a chain-growth polymerization. This method relies on the differences in reactivity between the functional monomer (acceptor *N*-substituted maleimides, in small quantity) and the comonomer (donor styrene, excess) which will form the backbone of the polymer chain. Deficient monomer was inserted rapidly in the chain backbone. By this way, multifonctionalized macromolecules were creating such as dendronized polymers or glycopolymers.

The second approach consists in controlling monomer sequence by successive monoinsertions of comonomers. Successive and ordered monomer additions occur in starved conditions by use of non-homopolymerizable monomers. Two different concepts were studied. In the first, the monoinsertion is regulated only by the non-polymerizable nature of the monomer and CRP deactivation while, in the second, the monoinsertion is also regulated by the use of an additional comonomer that do not homopolymerize.

Key words: mono-insertion, copolymerization, controlled radical polymerization, microstructures, sequence-controlled.