

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DJILLALI LIABES
FACULTE DES SCIENCES EXACTES
SIDI BEL ABBES

THÈSE

Présentée par :

AMRANE Meryem Imane

pour obtenir le grade de

Docteur de l'université de Djillali Liabès

(LMD)

Spécialité : Chimie des Polymères

Option : Polymères fonctionnels et environnement

Intitulé :

Etude et synthèse de copolymères amphiphiles greffés et à blocs par polymérisation radicalaire contrôlée et modification chimique

Soutenu le :

Devant le jury composé de :

Président :

Mr. MESLI ABDERREZZAK

Professeur, Université Djillali Liabès à SBA

Examineurs :

Mr. MEGHABAR RACHID

Mr. MANSRI ALI

Mme. MERINE HOUARIA

Professeur, Université d'Oran1

Professeur, Université de Tlemcen

Professeur, Université Djillali Liabès à SBA

Directeur de thèse :

Mr. GUEMRA KADDOUR

Professeur, Université Djillali Liabès à SBA

Co-Directeur de thèse :

Mr. LUTZ JEAN- FRANÇOIS

Directeur de recherche à CNRS, ICS, Univ. Strasbourg

Année Universitaire : 2016-2017

*"THE PROPER USE OF **SCIENCE** IS NOT TO CONQUER **NATURE**
BUT TO LIVE IN IT"*

Barry Commoner

DEDICACE

A mes très chers parents,

A mon trio

Il n'y a plus besoin de mots pour que nous nous comprenions...

REMERCIEMENTS :

Encadreur et Co-encadreur :

Je souhaite exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur GUEMRA kaddour mon professeur de chimie de m'avoir encadré. Je voudrais le remercier pour Son dynamisme, sa patience et la confiance qu'il m'a accordée. Merci beaucoup de m'avoir intégré dans le domaine de la chimie des polymères. Merci pour le soutien et de m'avoir accordé le feu vert pour découvrir et apprendre plus. Le temps est passé vite, vous m'avez accompagné pendant un long parcours, depuis le Master, certes j'ai grandi mais je n'oublierai jamais mon Prof.

J'exprime mon gratitude et ma reconnaissances à Mr Jean François LUTZ, de m'avoir accepté parmi les membres du groupe PMC, et de m'encadrer pendant le travail à ICS, pour son soutien et sa confiance, merci pour les conseils précieux que vous m'avez donnés, ils m'ont été très utiles et surtout de m'avoir ouvert la porte afin de découvrir un si joli monde, le monde de la chimie macromoléculaire de précision.

Président et Membre de Jury :

Nous remercions Mr. MESLI Abderrezzak, Professeur à l'université Djillali Liabès, d'avoir accepté de présider le jury. Nous remercions également les membres de jury : Madame MERINE Houaria Professeur à l'université Djillali Liabès, Mr MANSRI Ali, professeur à l'université Abu Bakr bel kaid de Tlemcen et Mr MEGHABAR Rachid Professeurs à l'université d'ORAN1, d'avoir accepté d'examiner ce travail. Merci à vous tous et j'espère que le cocktail de thèse préparé vous sera délicieux.

Techniciens et membres des laboratoires :

Je remercie Mr. Daouadji Mostafa, le technicien du laboratoire L.C.P.O.M pour sa patience et le temps qu'il m'a consacré durant mon travail au laboratoire, Merci énormément à Mr Rezgane pour son aide aussi.

Mes remerciements vont aussi aux techniciens Amine et Hanaa de deux laboratoires à l'université Sénia pour les caractérisations RMN et IR.

Je remercie énormément l'assistance technique du laboratoire du groupe PMC, merci Laurence de m'avoir appris les astuces techniques, merci de rendre les matériels et produits bien organisés et facilement accessibles, merci d'être là, le moment où j'en avais besoin.

J'exprime mon gratitude à Mélanie Legros, Catherine Foussat et Julie pour les mesures SEC et Jean –Marc Strub pour l'analyse ESI-MS, au Prof. Pierre Lutz pour les discussions intéressantes à Odile, Jean-Marc, et tous les membres qui m'ont facilité les procédures administratives et techniques. Je remercie particulièrement, Mme. Mesa et Mr. Boyle pour l'organisation et l'accueil chaleureux.

L'équipe LCOPM :

Je tiens à remercier Welaa et Meriem : l'amitié de l'antiquité ☺ , Hanane l'ambiance, Wahiba amie et sœur sage, Asma l'aventurière, Oum el khir l'amie correcte, Imane la dynamique , merci d'avoir partagé avec moi les verreries☺, les instants de joie et les moments sérieux, nous avons grandi ensemble, je ne pourrais oublier l'ambiance vécu au labo, ainsi que Nariman ma chère sœur et collègue, Lamia, nos frères Abbas et Mohamed, Ilham, Fatima, ...et tous les étudiants de doctorat et de master de l'équipe L.C.P.O.M et des autres wilayas sans oublier personne, pour leur collaboration et leur aide précieuse. Je ne pourrai clôturer sans citer ma petite sœur Rafiqua et Ismahane, nos fous rires spontanés et la discussion avec vous et un moment « hlew » qui passe trop vite, merciiii !!!

L'équipe PMC :

A Nezha, merci pour ton soutien, ton guide, je souhaite tout le bonheur pour toi et ta famille. A Lila, Je garde de bons souvenirs, surtout le premier mois, merci pour ton aide Lila. To Fair, Thank you for your assistance and friendship, my answer is: whenever you needed☺. To Maria, I had really nice unforgettable moments; your company was a valuable added time to my life, thank you my friend. To Hati, “no doubt, don't speak”. Thank you- To Tam, it's wonderful when you meet someone with different culture and origin and you manage to be in the same wavelength, I owe to express all the love and the respect to Veronique the artist. To Olia, I even didn't know before that tartelette may fly, we had great moments in ICS, Спасибо!!!. To Annushka, Thank you for your assistance, you are someone that makes people feel comfortable and positive. To Mr Cofee, I was lucky to share the office with you, thank you for the valuable discussions and your help .To Raj, You are very respectful, Thank you for your answers whenever I needed, I hope the best for you, Sarmistha and the twins. To Natalie, Only real chemists may recognize the greatness of a mechanism with a *Ziegler–Natta* catalyst, I had good moments in the office with you, Thank you. To Delphine, To

Alexandre, Fawaz, Andru, Les discussions au bureau étaient très riches, Merci à Clémence, Marine, Clair, Pauline...

Merci aux personnes du groupe internationale Wassila, Ilyass, Kyryl, Héléna, Yajn, Dimitri,....

Merci à mis amigos khadija et mahfoud, nous avons passé de bon moments ensemble.

Ma famille !!!!

C'est avec un grand plaisir et beaucoup d'émotion que je tiens à remercier deux personnes qui me sont très chers, mes chères amies et parents !!!

Je me sens assez petite et incapable devant ce que vous avez fait pour moi et pour nous tous, aujourd'hui je profite de l'occasion pour vous remercier et pour vous dédier ce travail qui ne se compte même pas devant ce que vous avez fait pour moi, j'espère que vous êtes fiers de votre fille ☺

Je remercie également mon frère Amine, mes deux sœurs Hiba et Nadia. Je ne le dit peut être pas souvent mais sachez que mon trio est très cher pour moi.

Avant de finir, je fais hommage à une personne que j'aurais aimé qu'il soit avec nous, mon grand père C. Abdelkader, il m'a également aidé et il m'a appris beaucoup de choses sans même dire un seul mot...

Certes, J'ai accumulé beaucoup de moments et souvenirs inoubliables avec tout le monde, la liste est bien longue mais Merci à toute personne qui m'a encouragé, aidé de près ou de loin.

Merciiii à tous ☺

Meryem Imane.

TABLE DES MATIERES:

REMERCIEMENTS.....	I
TABLE DE MATIERES.....	II
LISTE DES ABREVIATIONS.....	III
LISTE DES FIGURES.....	IV
LISTE DES TABLEAUX.....	V

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

-INTRODUCTION GENERALE.....	1
-----------------------------	---

Chapitre01	LA POLYMERISATION RADICALAIRE CONTROLEE
-------------------	--

1.1 Introduction.....	5
1.2 Polymérisation radicalaire contrôlée (PRC).....	5
1.3 Polymérisation radicalaire par transfert d'atomes (ATRP).....	10
1.3.1 Généralités.....	10
1.3.2 Etude cinétique.....	13
1.3.3 L'amorceur.....	14
1.3.4 Le métal de transition.....	16
1.3.5 Les ligands.....	16
1.3.6 Les monomères d'ATRP.....	18
1.3.7 Les solvants d'ATRP.....	19
1.3.8 La température de réaction et le temps de réaction.....	19
1.4 Applications.....	20
1.5 Les méthodes ATRP.....	20
1.6 L'insertion Ultra précise de monomères fonctionnels dans une chaîne polymère, une nouvelle approche pour la synthèse de la polymérisation radicalaire contrôlée.....	21
1.7 Conclusion.....	24
1.8 Références.....	25

Chapitre02 POLYMERES A SEQUENCES CONTROLEES

2.1.Introduction	33
2.2.Histoire de la SCP	34
2.3.Les Polymères à séquences contrôlées « Les Frontières de la chimie des polymères » ...	36
2.4.Principales approches pour la synthèse	38
2.5.Processus de polymérisation biologique des séquences contrôlées	40
2.6.Procédés chimiques	42
2.7.Propriétés et promesses des Polymères à séquence contrôlée	45
2.8.Les polymères de précision	46
2.9.Conclusion	49
2.10. Références	50

Chapitre03 LA SYNTHESE ITERATIVE

3.1. Synthèse itérative	60
3.2.La synthèse sur phase solide	61
3.3.La synthèse de peptides sur phase solide	63
3.3.1. La résine	64
3.3.2. Connecteurs (linker).....	65
3.3.3. Stratégies de protection	65
3.3.4. Couplage	68
3.3.5. La protection de la chaîne latérale	70
3.4. La synthèse des peptides en phase liquide	71
3.5. Avantages et inconvénients des deux voies de synthèse peptidique	76
3.6. Conclusion.....	79
3.7. Références	80

Chapitre04	LA STRATEGIE DE COMBINAISON DE DEUX METHODES DE POLYMERISATIONS
-------------------	--

Partie I La Polymérisation par transfert d'iode en mode inverse

4.1.Introduction	87
4.2.Processus de polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'iode en mode inverse (RITP)	88
4.3.Le mécanisme de la polymérisation RITP pour le MMA	90
4.4.Application	91
4.5.Résumé d'étude sur la RITP	92

Partie II La stratégie de Combinaison

4.1.Introduction	96
4.2.Polymérisation par ouverture de cycle (ROP).....	96
4.3.Polymérisation cationique par ouverture de cycle (ROP).....	97
4.4.Combinaison de différentes méthodes de polymérisation.....	101
4.5.Conclusion.....	103
4.6.Références	104

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Produits chimiques	120
2. Polymérisation radicalaire par transfert d'atomes (ATRP).....	121
2.1) Homopolymérisation du Styène par ATRP.....	121
2.2) Caractérisation	122
3. Synthèse de peptides par phase solide.....	124
3.1) Synthèse de l'hexapeptide Lys-Tyr-Gly-Lys-Tyr-Gly	124
3.2) Synthèse du térapeptide Gly-Lys-Ser-Arg.....	129
4. Synthèse de peptides par phase liquide	130
4.1) Synthèse du support soluble.....	130
o Synthèse de l'amorceur 1 d'ATRP	130
o Polymérisation ATRP du Styène par l'amorceur 1	132
o Mode générale pour l'attachement du <i>Linker</i> Rink Amide sur le support soluble P1	133
4.2) Synthèse du peptide sur le support clivable P2.....	140
• Procédé générale pour l'attachement du premier acide aminé	140
• Procédé générale pour l'attachement itératif des acides aminés	141
4.3) Clivage	141
5. Résultats et discussion	142
6. Etude sur les conditions de clivage.....	146
7. Caractérisation RMN des étapes intermédiaires de la synthèse itérative en phase liquide	149
8. Polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'iode (RITP).....	154
9. Synthèse des copolymères hydrophiles à bloc par l'association de deux méthodes de polymérisation : RITP suivie de CROP	156
10. Voies de synthèse par la stratégie de combinaison RITP et CROP	161
11. Méthodes d'analyses utilisés.....	164
12. Références (5)	166
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVE.....	167
RESUME (FRANÇAIS-ANGLAIS-ARABE).....	170

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
AIBN	Azobisisobutyronitrile
Arg	Argénine
ARGET	Activateur régénéré par transfert d'électrons (Activator Regenerated by Electron Transfer)
ARN	Acide ribonucléique
ATRP	Polymérisation radicalaire par transfert d'atome (Atome transfert radical polymerization)
Bipy	2,2'-bipyridine
Boc	tert-Butoxycarbonyle
COSY	Spectroscopie de corrélation
CROP	Polymérisation cationique par ouverture de cycle
ESI	Ionisation par électronébuliseur
Fmoc	Le fluorénylméthoxycarbonyle
FT-IR	Infrarouge avec transformé de fourier
Gly	Glycine
HMQC	Corrélation quantique multiple hétéronucléaire
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
ICAR	Amorceur pour la régénération continue du catalyseur en ATRP
Ip	Indice de polydispersité
ITP	Polymérisation par transfert d'iode (Iodine Transfer Polymerization)
kd	Constante de vitesse de dissociation
kp	Constante de vitesse de propagation
kt	Constante de vitesse de terminaison
Lys	Lysine
MALDI-TOF	Spectrométrie de masse par désorption-ionisation assistée par matrice à temps de vol analysé
MMA	Méthacrylate de méthyle
Mn	Masse molaire moyenne en nombre

NMP	Polymerisation contrôlée par les nitroxydes (Nitroxide mediated polymerization)
PRC /PCR	Polymérisation radicalaire contrôlée (Controlled Radical Polymerization)
PyBOP	Hexafluorophosphate de benzotriazole-1-yl-oxy-tris-Pyrrolidinophosphonium
RAFT	Polymérisation Radicalaire Contrôlée par Transfert Réversible par Addition-Fragmentation
RITP	Polymérisation radicalaire par transfert d'iode inverse (Reverse Iodine Transfer Polymerization)
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RMN 2D	Résonance magnétique nucléaire bidimensionnelle
RTCP	Polymérisation catalysée par un transfert de chaîne réversible (Reversible Chain Transfer Catalyzed Polymerization)
SCPs/PSC	Polymers à séquences contrôlées (Sequence Controlled Polymers)
SEC	Chromatographie par exclusion stérique
Ser	Sérine
SET-LRP	Polymérisation radicalaire de transfert à électron singulier (Single-Electron Transfer Living Radical Polymerization)
SPPL	Synthèse de peptides par phase liquide
SPPS	Synthèse de peptides par phase solide
SR & NI	Initiation simultanée réversible et normale (Simultaneous Reverse and Normal Initiation)
Tyr	Tyrosine

LISTE DES FIGURES:

Figure 1.1. Illustration schématique d'un Polymère bio-conjugué synthétisé par PRC	6
Figure 1.2. Exemples des structures de molécules obtenues par la CRP	7
Figure 1.3. Représentations schématiques d'une PRC	8
Figure 1.4. Les trois principales méthodes de la PCR	9
Figure 1.5. Résultats de recherche <i>SciFinder</i> du 2011 pour L'ATRP, RAFT et NMP	10
Figure 1.6. Un complexe métallique exemplifié avec Cu (I) comme catalyseur et Bipy comme ligand.....	12
Figure 1.7. Schéma du mécanisme de l'ATRP	12
Figure 1.8. Exemples d'initiateurs bromés utilisé pour l'ATRP	16
Figure 1.9. Quelques exemples de ligands utilisés dans l'ATRP	17
Figure 1.10. Constante de vitesse d'activation k_{act} en fonction des ligands du Cu.....	18
Figure 1.11. Exemples de monomères peuvent être polymérisés par l'ATRP.....	18
Figure 1.12. Contrôle du positionnement dans la polymérisation radicalaire vivante du Styrène	22
Figure 1.13. Quelques objectifs de la synthèse de polymères avec précision	23
Figure 2.1. Chronologie des découvertes importantes reliées à la synthèse et la caractérisation des cosmonomies à séquences ordonnés dans les macromolécules synthétique et biologique	35
Figure 2.2. Polymérisation à séquence régularisée dans la nature	36
Figure 2.3. Encodage moléculaire précis de chaines polymère synthétique	39
Figure 3.1. Illustration du cycle de la synthèse des peptides sur phase solide.....	63
Figure 3.2. Quelques exemples de résines utilisées dans la synthèse en phase solide.....	65
Figure 3.3. Principe généralisé de la synthèse en phase solide.....	66
Figure 3.4. La stratégie Fmoc dans la SPPS	67
Figure 3.5. Illustration et simulation de l'attachement du produit ciblé au support solide à travers le linker.....	68
Figure 3.6. Quelques agents de couplage utilisés	69
Figure 3.7. La technologie de synthétiseur automatisé de protéines conçue spécifiquement pour la synthèse multiple de peptides en phase solide	71
Figure 3.8. Structure des groupements protecteurs Fmoc et Boc.....	72
Figure 3.9. Structure du Fmoc-Rink amide linker (Knorr linker).....	73

Figure 3.10. Illustration schématique de la synthèse en phase liquide avec plusieurs choix de monomères d'addition (AA, AB, BB or CD).....	73
Figure 3.11. Principaux stratégies de synthèse des polymères-peptides conjugués	75
Figure 4.1. Schéma simplifié du mécanisme de la RITP	89
Figure 4.2. L'évolution de la conversion en monomère en fonction du temps dans la polymérisation RITP	91
Figure 4.3. La formation réversible du 1,2-Diiodoethylbenzene.....	93
Figure 4.4. La structure du 2,5-di(2-ethylhexanoylperoxy)-2,5-dimethylhexane.....	94
Figure 4.5. La structure du copolymère à bloc PS-b-PHEA.....	94
Figure 4.6. Schéma générale de la propagation ionique en mode ROP	97
Figure 4.7. Mécanisme de la polymérisation des of 2-oxazolines	98
Figure 4.8. Schéma résumant les voies de mécanisme de polymérisation cationique par ouverture du cycle.....	100
Figure 4.9. Classement de nucléophilie de quelques monomère et contre-ions d'amorceurs	100
Figure 5.1. Synthèse de polymérisation du Styrène par ATRP.....	122
Figure 5.2. Superposition des Chromatogrammes GPC du Polystyrène à différents degré de polymérisation (100, 50 and 20)	123
Figure 5.3. Graphe semi-logarithmique de la conversion du Styrène en fonction du temps pour les trois polymérisations DP100, DP50 and DP20 respectivement.....	124
Figure 5.4. Le spectre MALDI-TOF de l'oligo-peptide Lys-Tyr-Gly-Lys-Tyr-Gly.....	126
Figure 5.5. Structure et Spectre H1 NMR de l'hexa-peptide dans CD3OD.....	127
Figure 5.6. Schéma structuré de la synthèse de l'hexapeptide.....	128
Figure 5.7. Spectre ESI-MS du Tétrapeptide final récupéré (GKSR) après déprotection et clivage du support solide.....	130
Figure 5.8. Spectre RMN1H de l'amorceur 1 dans le CDCl ₃	132
Figure 5.9. Schéma de réaction de l'étape de déprotection du polymère P1.....	133
Figure 5.10. Spectres RMN1H du polymère P1 dans le CDCl ₃ avant et après déprotection.....	134
Figure 5.11. Spectre RMN1H à 2D du polymère-Rink P2 dans le CDCl ₃	135
Figure 5.12. Spectre COSY NMR du support soluble clivable P2 dans le CDCl ₃	136
Figure 5.13. Le spectre HMQC NMR du polymère P2 dans le CDCl ₃	137
Figure 5.14. Présentation 3D du spectre HMQC NMR du polymère P2 dans le CDCl ₃	138
Figure 5.15. Présentation des différentes faces du spectre HMQC NMR du polymère P2	

dans le CDCl ₃	139
Figure 5.16. Schéma de synthèse du support clivable et soluble support polystyrène-Rink amide.....	140
Figure 5.17. Spectre ESI-MS du tetrapeptide finale récupéré (GKSR) après déprotection et clivage depuis le support soluble Polystyrène-Rink Amide	142
Figure 5.18. Illustration schématique résumant la synthèse itérative du tetrapeptide	143
Figure 5.19. Chromatogrammes superposés SEC de la synthèse du tetrapeptide en phase liquide en utilisant un support Rink Amide clivable.....	144
Figure 5.20. La structure chimique du Pbf.....	147
Figure 5.21. Schéma général des étapes de la synthèse des copolymère type poly(styrene-oligopeptide).....	148
Figure 5.22. Superposition des spectres du Polymère Poly-Rink (P2) avant et après déprotection.....	149
Figure 5.23. Spectre RMN ¹ H du poly-Rink-Gly (P3) dans le CDCl ₃	150
Figure 5.24. Superposition des spectres du Polymère Poly-Rink-Gly (P3) avant et après déprotection.....	150
Figure 5.25. Spectre RMN ¹ H du poly-Rink-Gly-Lys (P4) dans le CDCl ₃	151
Figure 5.26. Superposition des spectres du Polymère Poly-Rink-Gly-Lys (P4) avant et après déprotection.....	151
Figure 5.27. Spectre RMN ¹ H du poly-Rink-Gly-Lys-Ser (P5) dans le CDCl ₃	152
Figure 5.28. Superposition des spectres du Polymère Poly-Rink-Gly-Lys (P5) avant et après déprotection.....	152
Figure 5.29. Spectre RMN ¹ H du poly-Rink-Gly-Lys-Arg (P6) dans le CDCl ₃	153
Figure 5.30. Superposition des spectres du Polymère Poly-Rink-Gly-Lys-Ser (P6) avant et après déprotection.....	153
Figure 5.31. Spectre IR du Polyacide Acrylique.....	155
Figure 5.32. Spectre RMN ¹ H du copolymère dans <i>le block</i> (2-éthyle-2-oxazoline).....	157
Figure 5.33. Spectre RMN ¹ H du copolymère dans <i>le block</i> (2-Phenyl-2-oxazoline).....	158
Figure 5.34. Superposition des spectres IR du polymère Polyacide acrylique et des copolymères à blocs en (2-éthyle-2-oxazoline) <i>et</i> (2-Phenyl-2-oxazoline).....	159
Figure 5.35. Schéma résumant l'étape de la synthèse de l'homopolymère PAc-I avec I ₂	162
Figure 5.36. Schéma résumant les deux étapes de la synthèse par combinaison de la RITP avec la CROP.....	163

LISTE DES TABLEAUX:

Tableau3.1. Comparaison entre les deux stratégies utilisées (Boc/Fmoc).....	67
Tableau5.2. Les principales données des résultats obtenus pour les différentes polymérisations.....	123
Tableau5.3. Valeurs des masses moléculaires expérimentales obtenues par la SEC.	145
Tableau5.4. Comparaison des conditions de clivage en utilisant des différents pourcentages de TFA dans le DCM pendant 4heures.	146
Tableau5.5 Attribution des spectres infrarouge des différentes bandes caractéristiques de l'homopolymère PAc-I et des copolymères d'oxazolines.	159
Tableau5.6. Attribution du spèctre IR du copolymère Poly (EtOx-b-AA) (copo1)	160
Tableau5.7. Attribution du spèctre IR du copolymère Poly (PhOx-b-AA) (copo2).....	160

INTRODUCTION GENERALE:

La polymérisation radicalaire contrôlée a pris une place dominante dans la zone des matériaux avancés, par la simple raison qu'elle permet le contrôle de l'architecture macromoléculaire et bien d'autres paramètres. Chaque type de polymérisation a son rôle imposé dans la chimie des polymères, et ne peut être ignoré, la polymérisation radicalaire libre peut être encore utilisée à nos jours pour avoir des structures et architectures variées, sauf que les chaînes polymères obtenue par cette méthode sont généralement longues, et possèdent des extrémités de chaînes inactives, tandis que dans la polymérisation vivante, des polymères bien précis peuvent être préparés, et peuvent être appliqués dans différents domaines tels que la biomédecine, la robotique, comme polymères intelligents

Contrairement à la méthode conventionnelle dans laquelle les mêmes motifs de monomères se répètent dans le squelette du polymère, la polymérisation vivante permet l'incorporation de segments de polymères incompatibles et immiscibles ensemble dans la même macromolécule.

Une large gamme de polymères avec une variété structurale peut être obtenue par la polymérisation radicalaire contrôlée (PRC), par exemple, un produit naturel tel qu'une macromolécule biologique (enzyme...) [1] peut être lié à un polymère synthétisé par une polymérisation PRC, ainsi, différentes structures ciblées peuvent être obtenues.

Dans le premier chapitre nous présentons une synthèse bibliographique récente sur les méthodes les plus connues et utilisées jusqu'au jour sur la polymérisation contrôlée.

L'une des particularités les plus intéressantes de la polymérisation vivante c'est de permettre l'incorporation des segments de polymères incompatibles et immiscibles ensemble dans la même macromolécule. Ces polymérisations possèdent la clé de plusieurs issues de synthèse, par exemple elles peuvent être ainsi, appliquées à une large gamme de monomères. Cependant, la polymérisation des monomères acides a été l'un des plus grands défis pour la polymérisation radicalaire vivante. Très récemment, ce défi a été relevé, des acides méthacryliques ont été préparés avec succès avec la polymérisation radicalaire par transfert d'atome [2]. Actuellement, la recherche se dirige vers la synthèse d'une nouvelle génération

de polymères, dont l'ordre et la précision prennent une place dominante. Dans la partie suivante la technique de polymérisation par transfert d'atome (ATRP) [3] a été étudiée.

Dans le deuxième chapitre, il s'agit de la préparation des chaînes de polystyrènes en utilisant la polymérisation radicalaire d'ATRP. Ensuite, une étude cinétique a été effectuée durant la polymérisation du styrène en variant le degré de polymérisation en suivant le taux de conversion à différentes étapes de la réaction. Cette cinétique permet la possibilité de la préparation des polymères à séquences contrôlées (SCP). Cette dernière joue un rôle important dans le domaine de la science des polymères, pour la simple raison qu'elle permet la synthèse de macromolécules bien définies et conduit à des architectures complexes et intelligentes. Cette stratégie est également importante pour le contrôle de l'arrangement des monomères dans une chaîne macromoléculaire unique.

Afin de compléter l'étude, d'autres stratégies ont été utilisées dans **le troisième chapitre**. Ces techniques se basent sur l'utilisation des supports solides ou solubles pour la croissance itérative des peptides. Étant donné que la polymérisation conventionnelle ne permet pas le contrôle de la séquence des monomères dans la chaîne polymère, les chimistes avaient besoin de développer de nouveaux moyens. Effectivement, en comparaison avec les systèmes biologiques complexes, les polymères synthétiques ne sont pas définis suffisamment. Dans la nature par exemple, le positionnement des acides aminés dans une chaîne peptidique est crucial pour dicter la forme tridimensionnelle des protéines. Cette forme dépend de l'ordre et la nature de la séquence d'acides aminés (hydrophiles, hydrophobes, chargés....).

Deux techniques ont été adaptées dans cette partie, la synthèse par phase solide et la synthèse par phase liquide, ces deux stratégies ont été abordées et comparées pour la synthèse de séquences peptidiques. Ainsi des copolymères amphiphiles à différents segments de la séquence peptidique ont été préparés avant clivage du peptide final en utilisant un support soluble, préparé par le polymère obtenu dans le premier chapitre.

La première partie du quatrième chapitre consiste en la polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'iode (RITP) de l'acide acrylique. Le polymère obtenu a été utilisé comme polymère précurseur pour la synthèse des copolymères blocs amphiphiles et autres. **Dans la deuxième partie de ce chapitre**, des monomères oxazolines ont été employés pour aboutir à la combinaison des deux techniques de polymérisation : la RITP et la polymérisation

cationique par ouverture de cycle (CROP), cette technique s'avère un plus pour la nouvelle bibliothèque des polymères de combinaison en générale et la combinaison RITP –CROP en particulier [4]. La dernière partie de ce travail comporte la partie expérimentale qui englobe les résultats obtenus.

Références bibliographiques:

[1] Tao L., Fu C., Wei Y., New synthetic strategy for facile synthesis of functional polymers by one-pot combination of controlled radical polymerization and enzymatic reaction. *Polymer International*, 64, 705-712, (2015).

[2] Fantin M., Isse A. A., Venzo A., Gennaro A., Matyjaszewski K., Atom Transfer Radical Polymerization of Methacrylic Acid: A Won Challenge. *Journal of American Chemical Society*, 138, 7216–7219, (2016).

[3] Matyjaszewski K., Xia J., Atom transfer radical polymerization. *Chemical Reviews*, 101, 2921–2990, (2001).

[4] Rayeroux D., Lapinte V., Lacroix-Desmazes P., One-Pot Synthesis of Amphiphilic Diblock Copolymers of Poly(styrene) and Poly(2-methyl-2-oxazoline) by the Direct Combination of Reverse Iodine Transfer Polymerization (RITP) and Cationic Ring-Opening Polymerization (CROP) Processes. *Journal of Polymer Science part: polymer Chemistry*, 50, 4589–4593

Chapitre I

La polymérisation radicalaire contrôlée (PRC)

1.1. Introduction

Suivant le cheminement et le but de ce travail, Il est indispensable d'évoquer les différents types de polymérisation avant d'entamer la technique de polymérisation radicalaire contrôlée (PRC) elle-même. Dans la première partie de ce chapitre des points importants ont été abordés: le concept de la PRC, son mécanisme, ses caractéristiques, qu'est ce qui lui diffère de la polymérisation Radicalaire libre. Ainsi que son utilisation qui ne cesse d'évoluer et d'attirer d'autant de chercheurs en chimie des polymères de plus en plus. Dans la première partie de ce chapitre la polymérisation radicalaire contrôlée (PRC) a été décrite en détails. Parmi ces différents types, la polymérisation radicalaire par transfert d'atome (l'ATRP) a été ciblée; cette méthode était découverte par *Matyjaszewski* et *Wang* en 1995 [1]. De plus, elle est considérée comme étant l'une des techniques les plus répandues dans le domaine des polymères. Cet enchaînement permettra par la suite d'entreprendre dans le prochain chapitre une technique moderne qui englobe l'utilisation de la polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'atome (ATRP) pour la synthèse des polymères bio-hybrides.

1.2. Polymérisation Radicalaire Contrôlée (PRC)

La polymérisation radicalaire conventionnelle peut mener à une large variété de polymères et de copolymères à travers une diversité de monomères vinyliques. En fait, environ 50% de polymères synthétiques commerciaux sont préparés par cette méthode [2]. En revanche, cette méthode présente un contrôle limité envers certains paramètres, par exemple elle aboutit à des valeurs qui dépassent 1,5 en terme de polydispersité affecté par l'étape de terminaison qui s'avère comme une terminaison bimoléculaire (recombinaison, dismutation). En plus, cette méthode est limitée dans sa capacité pour synthétiser des polymères avec architecture et paramètres structuraux bien définis. Toutefois, une nouvelle technique de polymérisation a été démontrée sous différentes nominations « vivante, pseudo-vivante, Quasi-vivante, contrôlée/"vivante ».

Le terme « vivante » a été utilisé la première fois par *Michael Szwarc* [3] en 1956 lors d'une polymérisation anionique du styrène dont des macromolécules de structure bien définie ont été obtenus avec un contrôle de masses moléculaires. Il a caractérisé la polymérisation vivante par la croissance linéaire des chaînes de polymères avec le temps [4]. Sauf que d'un point de vue pratique cette polymérisation reste délicate et difficile à

manipuler et exige l'absence de l'humidité et des impuretés. De plus, la polymérisation ionique est souvent coûteuse pour le secteur industriel, la voie radicalaire reste donc préférable.

Le terme « contrôlée » a été rajouté à la polymérisation radicalaire pour indiquer que l'étape de terminaison est terminée mais pas éliminée tandis que la polymérisation vivante est définie comme une réaction où la terminaison ou le transfert des chaînes est éliminé. Selon la littérature, la discussion sur ce point reste ouverte [5,6]. Ainsi, les techniques contrôlées sont considérées vivantes quand il est possible de réactiver la chaîne après consommation totale d'un monomère en introduisant un nouveau lot de monomère et éventuellement l'initiateur.

La PRC permet la préparation de polymères bien définie avec le contrôle de plusieurs paramètres (masses moléculaires, distribution, composition, architecture de chaînes et polydispersité...), cette méthode génère non seulement une vague diversité de polymères et copolymères de structures et architectures différentes et/ou complexes, mais elle donne lieu à de nouveaux *design* de matériaux et de nouvelles formes de polymères tels que les copolymères à blocks ou greffés, les polymères bio-conjugués (Figure 1.1), et les composites organiques/inorganiques...etc (Figure 1.2). Elle génère toute une variété de nouveaux matériaux avec des propriétés très et elle est aussi devenue l'intérêt de plusieurs secteurs académiques et industriels [4].

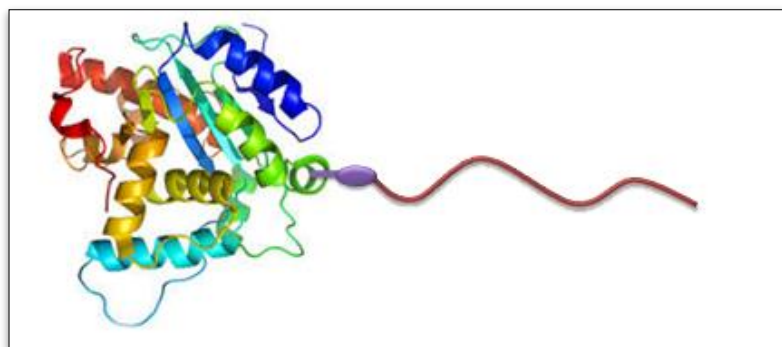


Figure 1. 1. Illustration schématique d'un Polymère bio-conjugué synthétisé par PRC.

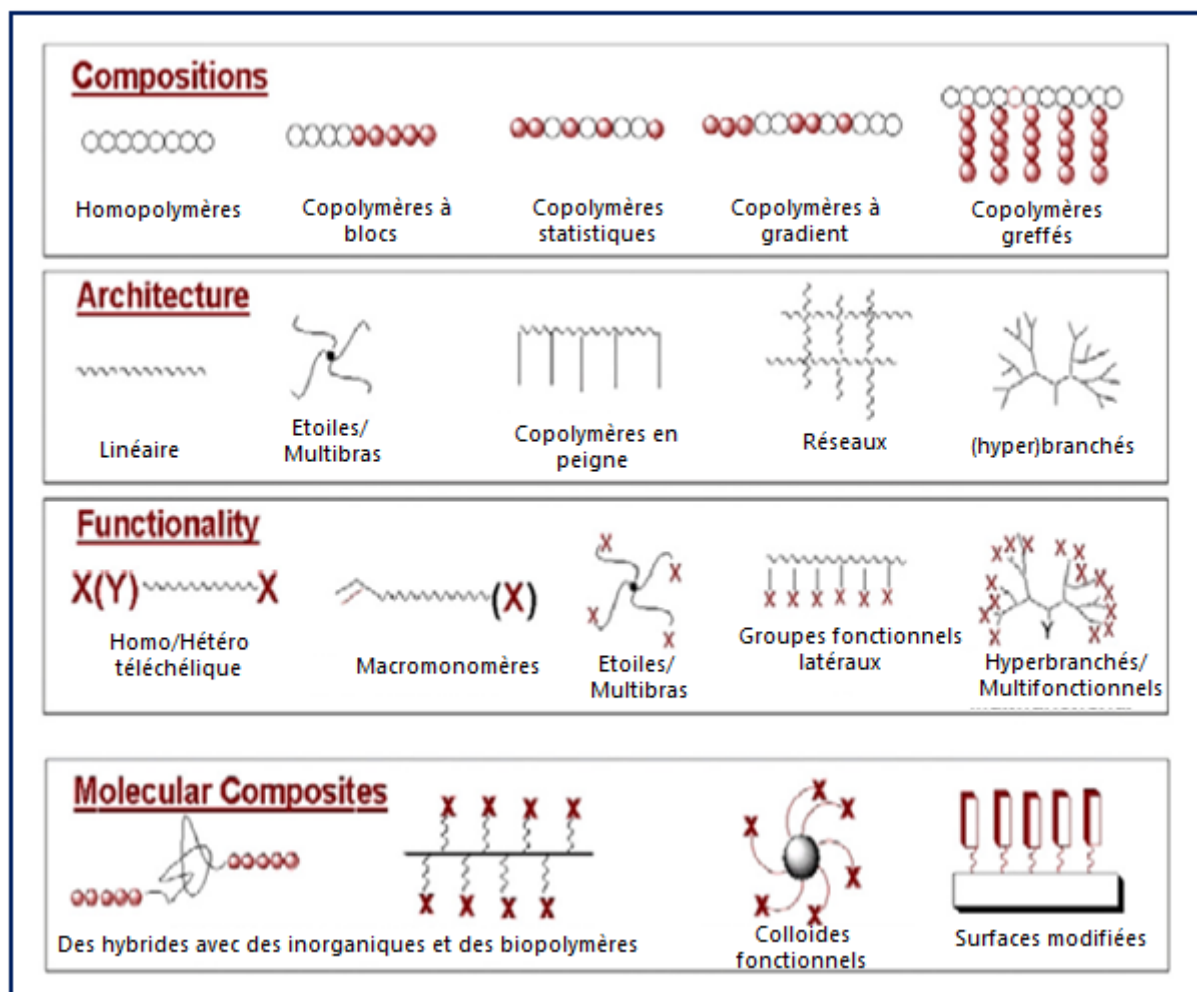


Figure 1.2. Exemples des structures de molécules obtenues par la CRP [4].

L'approche de la « polymérisation radicalaire vivante/contrôlée » présentée récemment se base sur la formation réversible des radicaux en croissance (espèces-actifs ou propageantes) et de divers types d'espèces dormantes. Il unifie la technique radicalaire et vivante à la fois et il s'appuie sur l'équilibre activation/désactivation (comme l'indique le nom accordé par IUPAC: *reversible deactivation radical polymerization*), afin de réduire au maximum la réaction de terminaison irréversible en diminuant la concentration des espèces radicalaires en croissance, autrement dit, ainsi, le processus de polymérisation radicalaire contrôlée ou vivante a été développé pour réduire la réactivité des radicaux [7].

Expérimentalement, le caractère vivant de la technique de polymérisation peut être évalué en suivant la cinétique de polymérisation et l'évolution du poids moléculaire (M_n), la polydispersité (I_p), la fonctionnalité...

Un système bien contrôlé est principalement caractérisé par :

- Une croissance linéaire du degré de polymérisation avec la conversion en monomère, sans réaction de transfert (nombre de chaînes est constant) et sans réaction de terminaison (nombre de sites actifs est constant)
- Une initiation définie et contrôlée.
- La courbe $\ln(1/(1-x)) = f(t)$ est linéaire (cinétique d'ordre 1 en monomère)
- La polydispersité diminue avec la conversion [8].

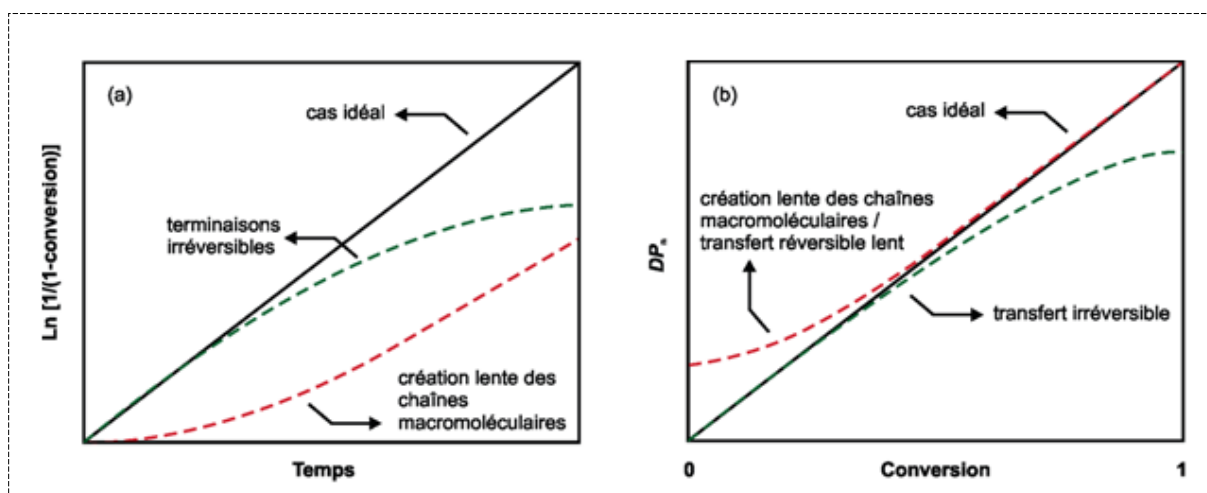


Figure 1.3. Représentations schématiques d'une PRC [9].

(a) cinétique de polymérisation

(b) DP_n en fonction du taux de conversion.

La technique de polymérisation (PRC) introduit à la fois les avantages offerts par la polymérisation radicalaire libre conventionnelle et la polymérisation anionique. En conséquence, plusieurs méthodes ont été développées, parmi eux, des techniques les plus étudiées et connues : L'ATRP (Atom Transfer Radical Polymerization) [10], NMP (Nitroxide Mediated Polymerization) [11], RAFT (Reversible Addition-Fragmentation Chain-Transfer) [12], ARGET (Activator Regenerated by Electron Transfer) [13], SET-LRP (Single Electron Transfer-Living Radical Polymerization) [14], RITP (Reverse Iodine Transfer Radical Polymerization) [15].

Principalement, les types du processus de la PRC sont classés selon le mécanisme approprié, soit par rapport à la terminaison réversible ou le transfert réversible, le premier cas est basé

sur la réversibilité entre les macro-radicaux en propagation et une espèce désactivatrice dans le milieu réactionnel, telle que la NMP et l'ATRP, Tandis que, le deuxième cas se base sur la réaction de transfert réversible, sur un équilibre thermodynamique neutre dont un radical est transféré directement de la chaîne active vers une chaîne dormante (transfert dégénératif) tel que la RAFT et l'ITP. Encore, il existe un autre type, le transfert non dégénératif tel que la RTCP (Reversible Chain Transfer Catalyzed Polymerization) [15,16].

Comme décrit dans la Figure 1.4, il y a essentiellement trois méthodes principales de la PCR :

1. **SFRP ou NMP** : Dissociation thermique des espèces dormantes fournit une faible concentration des radicaux
2. **ATRP** : Activation du métal de transition des espèces dormantes avec un atome transférable par voie radicalaire.
3. **Transfère dégénératif ou RAFT** : La majorité des chaînes sont des espèces dormantes qui participent à une réaction de transfert avec une faible concentration des radicaux actifs.

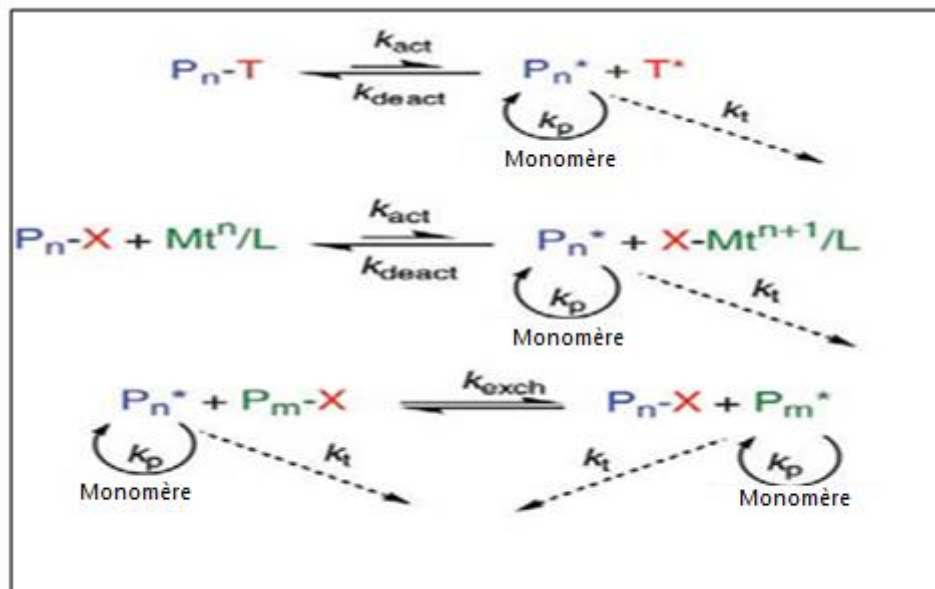


Figure .1.4. Les trois principales méthodes de la PCR [4].

Afin de prolonger la durée de vie des chaînes propageantes, ces techniques de polymérisation PRC se basent sur l'équilibre dynamique entre la concentration faible de chaînes propageantes actives (P_n^\bullet) et une quantité importante des chaînes dormantes (P_n-

X) qui ne sont pas capables de se propager (kp) ou terminer (kt). Le nombre total de chaînes mortes (kt) produit dans la polymérisation PRC peut être négligé par rapport à celui des chaînes vivantes.

Dans le cas de la NMP, la concentration des chaînes actives de propagation d'une extrémité de la chaîne dormante (activation / désactivation) (ka/kd) est maintenue faible par clivage homolytique réversible et spontanée

L'ATRP implique un clivage homolytique réversible catalytique d'une liaison covalente via un processus redox. Alors que, la méthode RAFT est basée sur un échange bimoléculaire entre les radicaux en croissance et une espèce dormante.

Bien qu'il existe une variété de méthodes de polymérisation radicalaire contrôlée, deux techniques seront traitées en détails dans les chapitres suivants (ATRP et RITP) ... [17].

1.3. La polymérisation radicalaire par transfert d'atomes (ATRP)

1.3.1. Généralité

Parmi les types de polymérisation radicalaire (PRC), L'ATRP est l'une des techniques les plus efficaces et les plus utilisées selon la littérature, et d'après les bases de données de *Scifinder* (Figure 1.5), L'ATRP est la technique la plus citée :

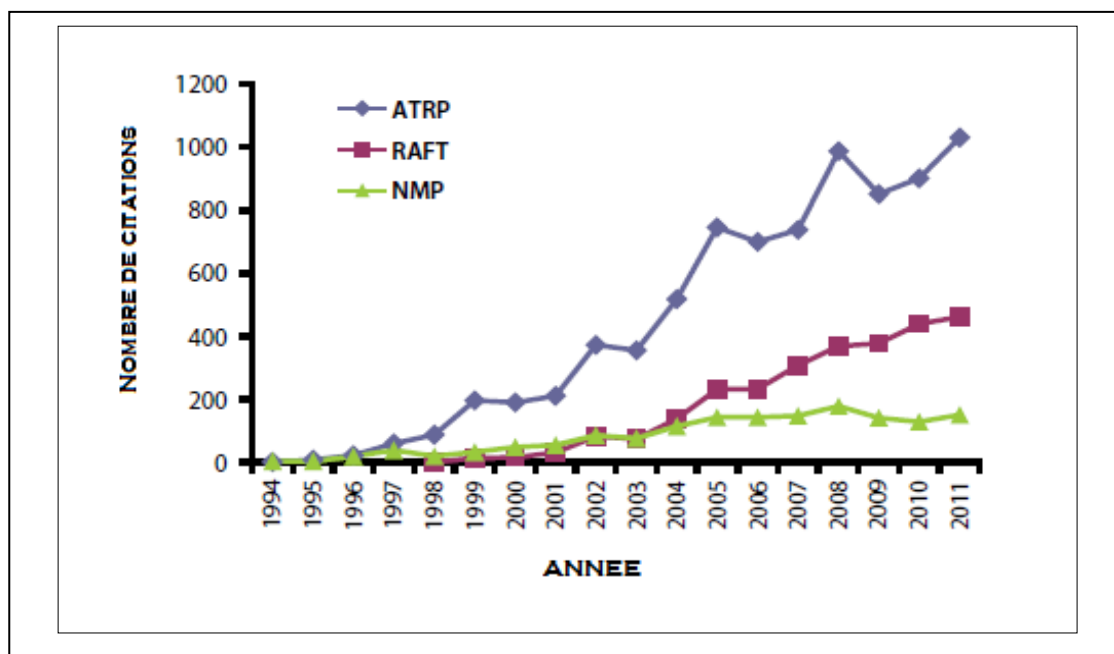


Figure 1.5. Résultats de la recherche par *SciFinder* du 2011 pour L'ATRP, RAFT et NMP [4].

L'ATRP permet de former des polymères facilement en assemblant les motifs monomères, dans un environnement contrôlé, en mode fragment par fragment. Cette technique fournit un large éventail de polymères avec des sites spécifiques adaptés à des fonctionnalités ciblées pour des propriétés spécifiques pour des applications de hautes valeurs. Par exemple, des polymères créés par ATRP sont utilisés pour revêtement et adhésives, et sont actuellement en recherche pour leur usage dans le domaine médicale et environnemental.

Avant la découverte de l'ATRP, il a été difficile de préparer des matériaux avec des caractéristiques uniformes spécifiques, les limites étaient dans le contrôle de la composition et de l'architecture moléculaire. En 1995, le professeur *Krzysztof Matyjaszewski* de l'université Carnegie Mellon a découvert l'une des premières et plus robuste méthode de la polymérisation contrôlée (*Copper-mediated ATRP*). Cette technique diffère de la polymérisation radicalaire conventionnelle dans la production des structures de polymères complexes en utilisant un catalyseur spécial qui permet de rajouter un ou plusieurs monomères à la fois à une chaîne polymère en croissance. Ce processus synthétique vivant peut être arrêté ou relancé à volonté, cela dépend sur la variation de la température et d'autres conditions.

L'ATRP est une technique robuste pour contrôler uniformément et avec précision la composition chimique et l'architecture des polymères, ainsi que la croissance des chaînes polymères, en utilisant toute une large gamme de monomères. La polymérisation radicalaire contrôlée PRC est basée sur le maintien d'une faible concentration stationnaire des espèces actives et un équilibre rapide entre les radicaux libres et les espèces dormantes. Avec l'ATRP, l'espèce active est formée quand l'halogène dans l'halogénoalcane est arraché par le complexe métallique dans un processus d'oxydoréduction réversible [18].

Comme le montre la figure 1.6, la liaison entre l'alkyle et l'halogénure est clivée de manière homolytique et un radical est formé dans le carbone centré formé dans le groupement alkyle. Dans ce processus, le taux de désactivation doit être plus élevé que le taux d'activation afin de créer une faible concentration des radicaux propageant, Ainsi, l'équilibre entre les espèces actives et dormantes doit être fortement dirigé vers les espèces dormantes. Si la désactivation est très lente ou non présente la polymérisation est donc non contrôlée. La vitesse de la réaction est fortement dépendante du potentiel d'oxydoréduction des complexes métalliques.

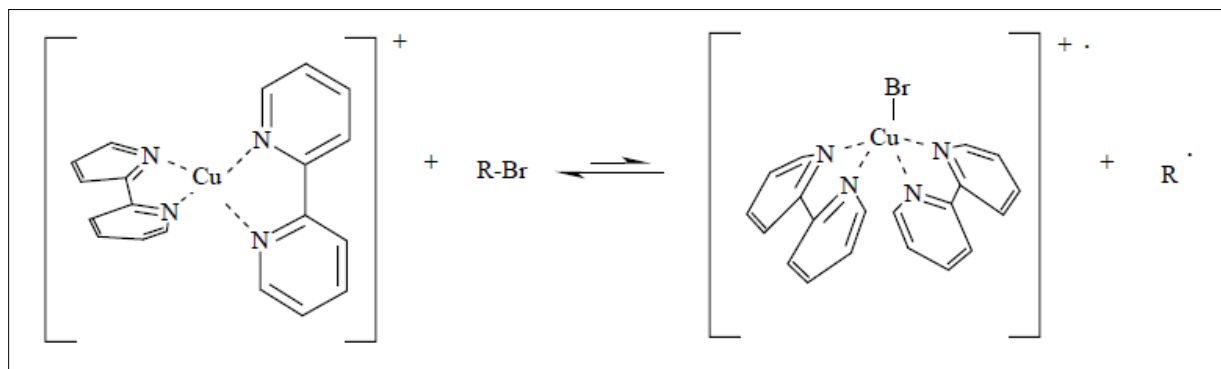


Figure 1.6. Un complexe métallique exemplifié avec Cu (I) comme catalyseur et Bipy comme ligand [18].

La polymérisation se déroule en deux étapes : initiation et propagation. Le mécanisme est illustré dans la figure 1.7 où le catalyseur est le cuivre dans ce cas. La réaction de terminaison se produit également, mais juste quelques pourcentages de chaînes en croissance subissent la terminaison dans l'ATRP. Le mécanisme est illustré avec le cuivre comme catalyseur. Les réactions de terminaison se produisent également, mais pas plus de quelques pourcentages des chaînes en croissance subissent une terminaison dans l'ATRP.

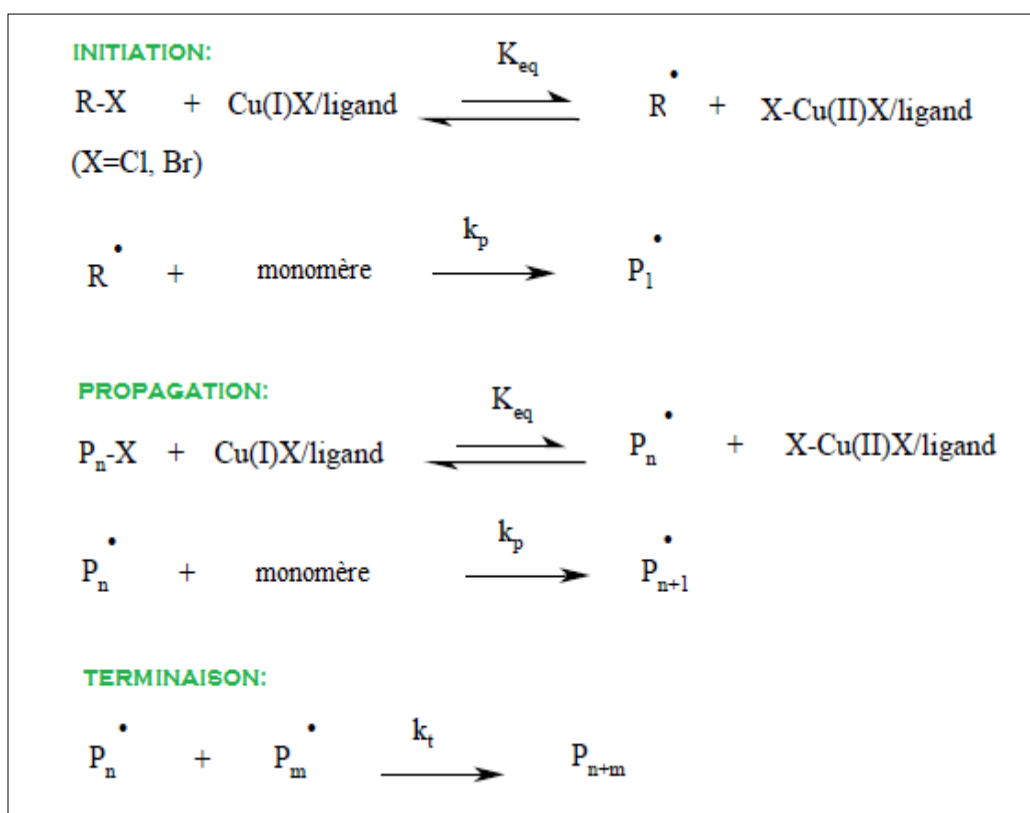


Figure 1.7. Schéma du mécanisme de l'ATRP [17].

Comme cité précédemment l'ATRP repose sur le clivage de l'atome d'halogène de l'initiateur R-X ou d'une chaîne polymère dormante Pn-X à travers un complexe de métal de transition avec un ligand dans son état d'oxydation faible. Un radical alkyle R• ou une chaîne polymère active Pn• est générée et le complexe métal de transition est transformé à un état d'oxydation élevé.

Dans l'étape de propagation, le monomère est ajouté pour participer à la croissance de la chaîne k_p jusqu'à la formation des espèces dormantes de nouveau par l'arrachement d'un atome d'halogène du complexe métal de transition avec la formation du ligand (k_d).

Le contrôle de la chaîne (masse moléculaire), la distribution de la masse moléculaire et la fonctionnalité sont ainsi obtenus par un équilibre dynamique (k_a/k_d) entre la chaîne dormante Pn-X et une chaîne active. Pn• par l'échange d'électrons (oxydoréduction) entre le complexe du métal de transition et les extrémités de la chaîne radicalaire des espèces actives. La terminaison peut se présenter en petites quantités de chaînes polymères couplées dans le cas d'une combinaison ou des chaînes dismutés dans le cas de la dismutation (k_t) [17].

1.3.2. Etude cinétique

La connaissance des paramètres cinétiques affectant la polymérisation radicalaire contrôlée est critique pour la fabrication des macromolécules bien définies. La vitesse de polymérisation, la distribution du poids moléculaire et la distribution des co-monomères (dans un copolymère) sont des conséquences directes de la cinétique.

L'ATRP est basée sur un processus qui implique un transfert réversible d'halogène entre une espèce dormante (R-X) et un complexe métallique de transition (Mt^m/L_n) conduisant à la formation des radicaux propageants et un complexe métallique dans un état d'oxydation élevé. Les radicaux réagissent de manière réversible avec les complexes métalliques oxydés X-Mt^{m+1}/Ligand dans une réaction de désactivation pour reformer les espèces dormantes et le complexe métallique de transition dans l'état d'oxydation faible. Ce processus se déroule avec une constante de vitesse d'activation k_{act} et de désactivation k_{deact} respectivement. La croissance des chaînes polymères se présente par l'addition des monomères aux radicaux générés périodiquement d'une manière analogue à une polymérisation conventionnelle, avec une constante de vitesse de propagation k_p . Comme il a été déjà mentionné auparavant, la réaction de terminaison (k_t) se produit aussi dans l'ATRP via un couplage radicalaire et dismutation. Le taux de polymérisation est finalement régi par la position de l'équilibre de l'ATRP, l'équation suivante le démontre :

$$R_p = K_p[M][P^\bullet] = K_p[M]K_{ATRP} \frac{[PX][Mt^mL_n]}{[XMt^{m+1}L_n]}$$

PX : espèce dormante.

L_n : ligand.

M : monomère.

Pour un catalyseur donné K_{ATRP} fournit une mesure de l'activité réelle du catalyseur dans une réaction de polymérisation. La valeur des constantes de vitesses, k_{act} [19], k_{deact} [20] et leur rapport, K_{ATRP} est influencée considérablement par le Ligand L.

L'équation ci-après illustre la manière dont l'indice de polydispersité d'un polymère préparé par ATRP, en absence de réaction de terminaison et de transfert, est relié à la concentration de l'initiateur (RX) et un désactivateur (D), les constantes de vitesse de propagation (k_p) et à la désactivation (k_{deact}) et la conversion des monomères (q) [21].

$$IP = \frac{M_w}{M_n} = 1 + \left(\frac{([RX]_0) - [RX]_1 K_p}{K_{deact}[D]} \right) \left(\frac{2}{q} - 1 \right)$$

L'indice de polydispersité diminue quand la concentration de désactivateur augmente, cependant, l'addition d'une petite quantité d'halogénures Cu(II) (5-10%) dans un processus ATRP conduit à un contrôle meilleur de la polymérisation avec une diminution du taux de polymérisation [22,23].

1.3.3. L'amorceur d'ATRP

L'amorceur dans l'ATRP fournit un radical à travers le premier cycle activation/désactivation de la polymérisation. Les initiateurs les plus utilisés avec succès sont des halogénures organiques qui portent la liaison Carbone-halogène. De ce fait, des espèces radicalaires sont facilement générées par l'effet électronique et stérique de leurs substituants [17]. *Percec et al* ont utilisé des halogénures de sulfonyle comme initiateur pour

une polymérisation ATRP [24]. Le choix de l'initiateur doit être sélectionné soigneusement, ceci, doit être en accordance avec la structure, la réactivité du monomère et avec le complexe métallique utilisé. Afin d'obtenir une polymérisation contrôlée, L'étape de l'initiation dans l'ATRP doit être quantitative et rapide par rapport à la propagation.

L'amorceur montre une tendance faible ou même non présente à l'occurrence des réactions secondaires. Il a été démontré que les halogénures d'alkyles tertiaires sont des meilleurs initiateurs que les secondaires, qui sont à leurs tours meilleurs que les primaires. Bien évidemment, il existe d'autres paramètres qui influencent cette étape, tel que l'effet stérique, la polarité et le processus d'oxydoréduction.

La masse moléculaire moyenne en nombre (M_n) des polymères préparés par ATRP dépend du rapport de la concentration initiale du monomère sur celle de l'initiateur, et de la conversion en monomère :

$$M_n = Q \frac{[M]_0}{[RX]_0}$$

Avec :

$[M]_0$: La concentration initiale du monomère

$[RX]_0$: La concentration initiale de l'halogénure d'alkyle

Q : La conversion en monomère.

L'halogénure d'alkyle utilisé peut contenir un ou plusieurs atomes d'halogènes. L'architecture des polymères préparés dans ce cas, dépend de la structure d'initiateur et du nombre d'atome d'halogènes, de ce fait, une variation structurale peut être obtenue ; partant d'un halogénure d'alkyle avec un seul atome d'halogène, des polymères de structure linaires peuvent être atteints. Des polymères semblables aux étoiles ou brosses (*star-like/ brush-like*) peuvent être préparés en utilisant un initiateur qui porte plusieurs atomes d'halogènes, l'utilisation d'un initiateur portant le groupe d'halogénure d'alkyle attaché a un seul noyau permet l'obtention des polymères en étoile, et afin d'obtenir un polymère en brosse (*brush polymer*), il suffit d'attacher un groupement halogénure tout au long de la chaîne principale du polymère, d'une large molécule ou d'une nanoparticule (par ex. les nanotube de carbone) [18].

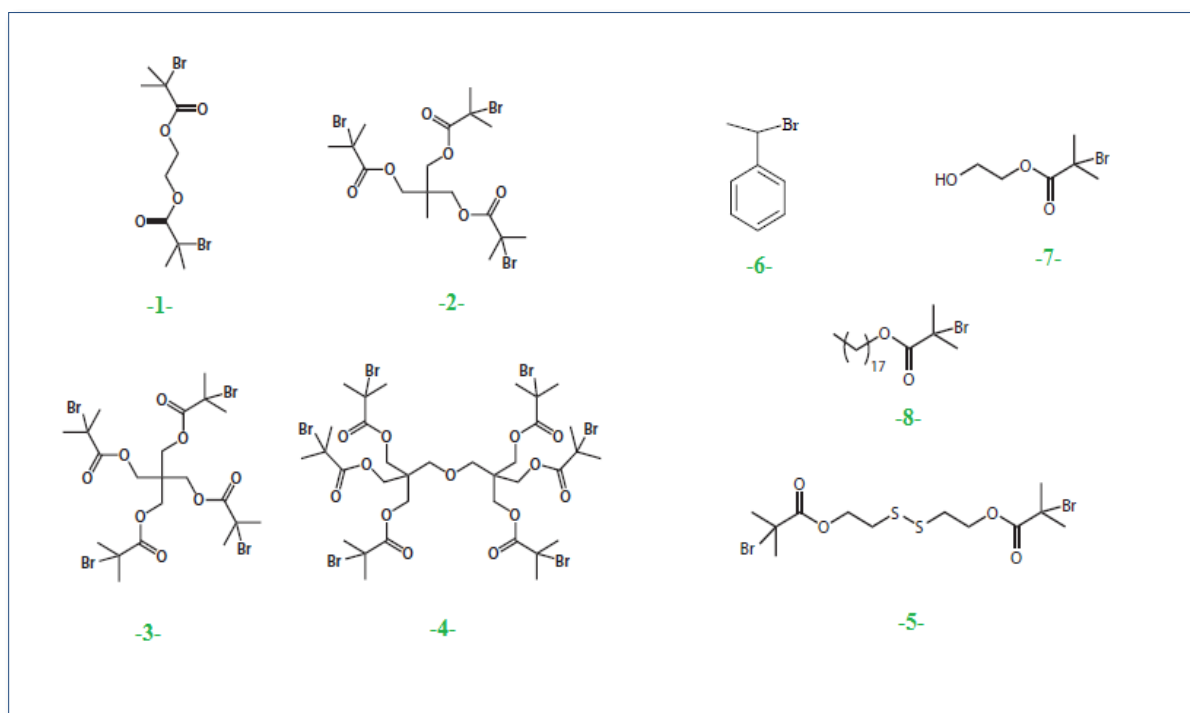


Figure 1.8. Exemples d'initiateurs bromés utilisés pour l'ATRP [18].

1 : amorceur Di fonctionnel, **2** : amorceur Tri fonctionnel, **3** : amorceur Tetra fonctionnel, **4** : amorceur Hexa fonctionnel, **5** : amorceur Biodegradable (disulfure), **6** : (1-bromoéthyl)benzène, **7** : amorceur Hydroxyle, **8** : amorceur Stéarylique.

1.3.4. Le métal de Transition

Une variété de métaux de transition a été utilisée dans l'ATRP, le Cuivre est le métal le plus largement utilisé grâce à sa versatilité dans l'ATRP. Toutefois, d'autres métaux pour plusieurs monomères ont été aussi utilisés avec succès, tel que le fer [25-27], le Ruthénium [28,29], le Nickel [30,31], le Molybdène [32,33], Rhénium [34], le Rhodium [35], le Palladium [36,37]. Il a été exigé que le métal doit avoir un électron accessible du couple oxydoréduction, une affinité modérée vers un halogène et une faible affinité pour d'autres atomes tels que les atomes d'hydrogènes et les radicaux alkyles [38].

1.3.5. Les ligands

Les ligands jouent un rôle important dans l'ATRP, ils solubilisent les métaux dans le milieu réactionnel organique; ils contrôlent la sélectivité par l'effet stérique et électronique, par leur effet électronique et ils influencent la chimie d'oxydo-réduction du complexe métallique final. Le Cuivre est généralement ligaturé avec les ligands à base d'azote.

La figure 1.9 présente quelques exemples de ligands, les ligands bidentales ont tendance à ligaturer avec deux molécules tandis que les autres le font avec une seule.

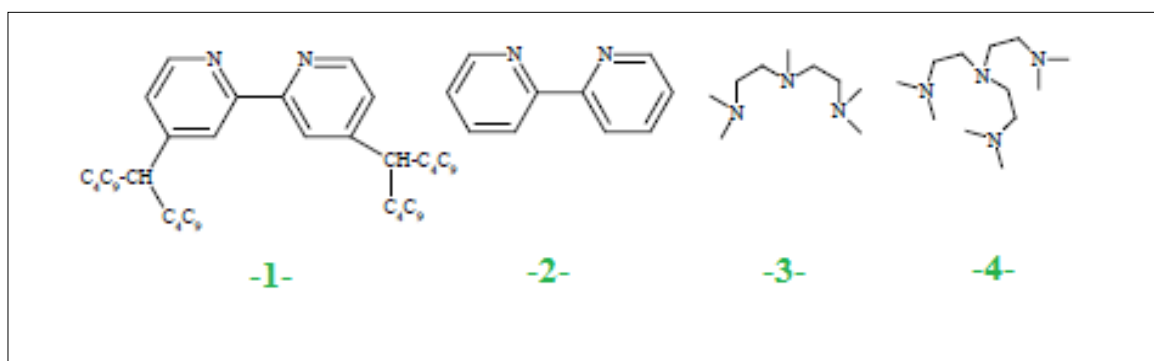


Figure 1.9. Quelques exemples de ligands utilisés dans l'ATRP [18].

1: (4, 4'-di-5-nonyl-2,2'-bipyridine, dNbpy) **2:** (2, 2'-bipyridine, Bipy)

3: (pentamethyldiethylenetriamine, PMDETA) **4:** (tris (2-(dimethylamino)ethyl)amine, Me₆-TREN)

Le choix du ligand affecte l'activité du complexe métallique de transition, et donc la concentration des radicaux dans le système de la polymérisation, un complexe métallique plus réducteur (avec un faible potentiel d'oxydoréduction) présente habituellement une activité catalytique plus élevée (La valeur de k_a / k_d est élevée) [39,40].

Le choix du ligand a un effet sur le K_{act} et K_{desact} qui causera par la suite une différence dans la vitesse de polymérisation [41]. Plusieurs facteurs entrent dans le choix du ligand, le nombre le nombre de groupements liés aux atomes d'azote et l'angle de coordination, l'architecture du ligand, la nature du ligand et l'encombrement autour de l'atome métallique. La figure 1.10 représente l'action des ligands du *Cu* utilisés en ATRP sur le catalyseur par la constante d'activation k_{act} [42].

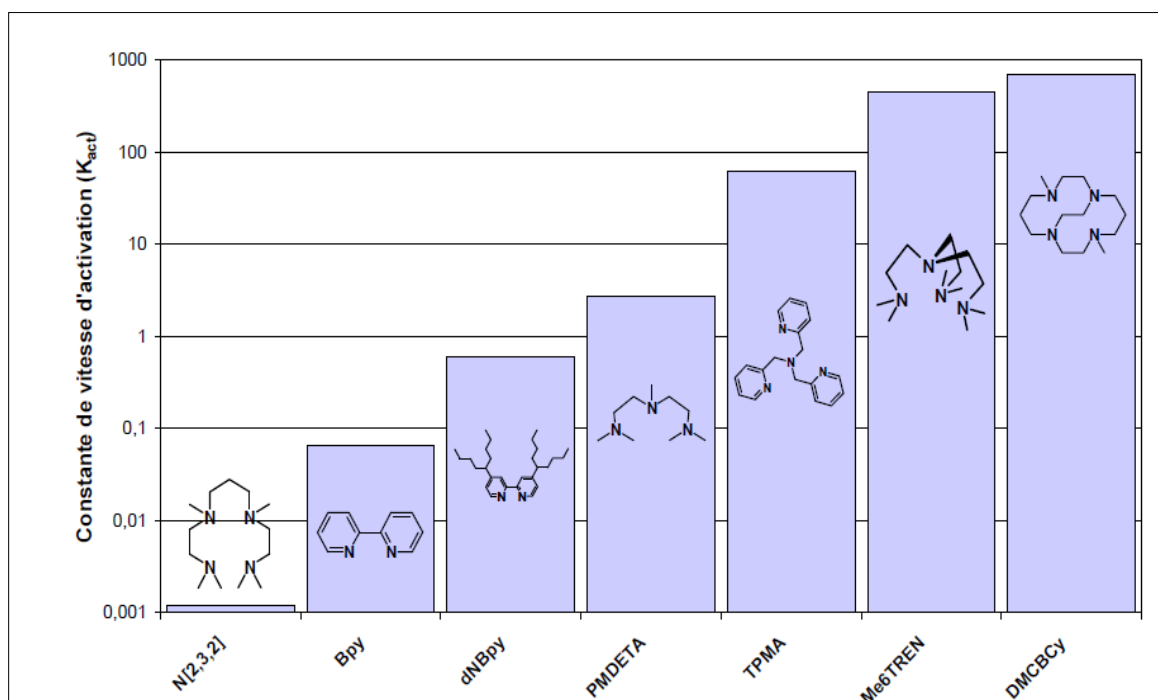


Figure 1.10. Constante de vitesse d'activation k_{act} en fonction des ligands du Cu [42].

1.3.6. Les monomères d'ATRP

L'ATRP peut être appliquée pour une large gamme de monomères tels que les styrènes, acrylates, méthacrylates, acrylonitriles, méthacrylamides...etc, mais elle démontre quelques limites pour les monomères contenant la fonction acide comme les acides méthacryliques, car la concurrence du monomère avec le catalyseur métallique perturbe l'équilibre de la polymérisation par ATRP. Quelques exemples de monomères qui peuvent être polymérisés par l'ATRP sont illustrés dans la figure 1.11.

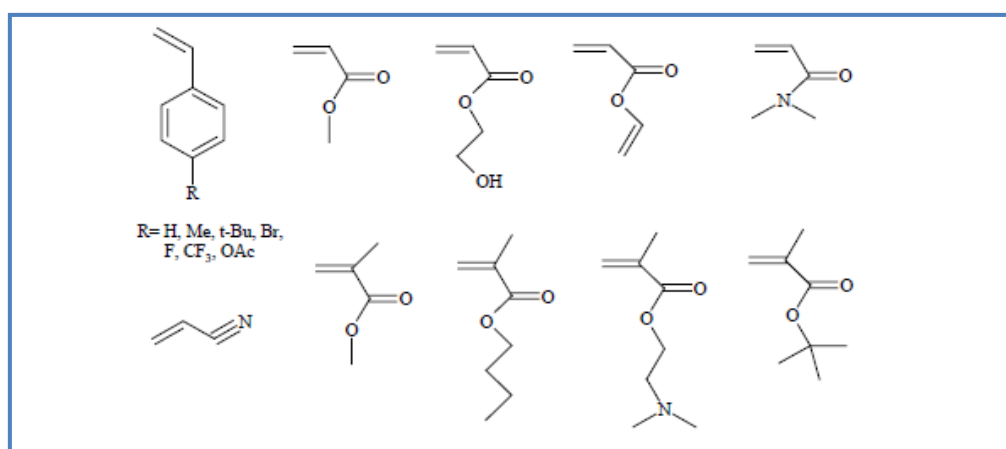


Figure 1.11. Exemples de monomères peuvent être polymérisés par l'ATRP [18].

1.3.7. Les Solvants d'ATRP

L'ATRP peut être réalisée en masse, en solution ou même dans un système hétérogène [43]. Le solvant est nécessaire si le polymère formé est insoluble dans le monomère correspondant, ou pour solubiliser le catalyseur. Des solvants polaires (l'eau, DMF, acétonitrile...) [44] ou non polaires (toluène...) peuvent être utilisés, et ils ne doivent pas être impliqués dans des réactions secondaires.

Cependant, l'ATRP dans l'eau conduit à la dissociation du complexe catalytique par solvation de l'halogénure. Une coordination compétitive de solvant réduit le contrôle de la polymérisation, l'addition de certaines quantités de sel contenant l'halogénure peut compenser cet effet [45].

1.3.8. La température de réaction et le temps de réaction

Il a été constaté que la température de réaction et le temps de réaction augmentent la température et accélèrent la polymérisation. En raison de l'augmentation la constante de vitesse de propagation radicalaire k_p et la constante d'équilibre radicalaire du transfert d'atome.

La solubilité du catalyseur augmente à des températures élevées. Cependant, à haute température, les vitesses de chaîne de transfert et d'autres réactions parasites, telles que la décomposition du catalyseur, peuvent se produire rapidement [46-49].

Ainsi, la température optimale pour la réaction doit être prédéterminée en fonction du système particulier d'ATRP (monomère, catalyseur et la masse moléculaire ciblée) pour obtenir une cinétique rapide, des réactions parasites limitées et un bon contrôle. La gamme des températures utilisées, peuvent s'élargir de 20 ° C jusqu'à 150 ° C. A des conversions élevées, la vitesse de propagation décroît considérablement; Cependant, la vitesse des réactions secondaires ne change pas de façon significative, puisqu'elle est dans la plupart des cas indépendante de la concentration en monomères.

Des temps de réaction importants conduisent à un taux de conversion en monomères élevée qui n'augmentera pas la polydispersité du polymère final, mais causera la perte des groupes terminaux affectant ainsi la structure finale du polymère obtenu [50]. Pour éviter la perte de groupes terminaux, il a été suggéré que la conversion ne devait pas dépasser pas 95% à fin de limiter le temps de conversion.

1.4. Application:

L'ATRP est une technique efficace pour la conception et la préparation des matériaux nanostructurés, multifonctionnels pour une variété d'applications en biologie et médecine. Cette méthode permet un contrôle précis envers la structure macromoléculaire, l'ordre, la fonctionnalité... qui s'avèrent comme des paramètres importants pour émerger l'architecture biomédicale [51]. *K. Matyjaszewski et al*, ont examiné les progrès récents dans la préparation des nanomatériaux à base de polymères par l'ATRP, y compris les polymères bioconjugués, des systèmes de médicaments délivrés à base de copolymères, microgèles réticulés/nanogels, plateformes de diagnostic et d'imagerie, l'ingénierie tissulaire des hydrogels et des polymères biodégradables. Il est envisagé que l'ingénierie précise au niveau moléculaire sera traduite pour accomplir les propriétés physiques macroscopiques, Ainsi, de permettre le contrôle des éléments clés afin de réaliser des applications biomédicales [52].

1.5. Les différentes Méthodes de l'ATRP :

Le catalyseur, s'il est à un degré d'oxydation bas et il est exposé en plein air, il devient instable, c'est le cas aussi des catalyseurs sensibles à l'oxydation, afin d'éviter cela, un nouveau processus d'ATRP a été développé, il s'agit de *l'ATRP inverse*, cette technique permet même l'utilisation de catalyseurs en plus faibles quantités. Toutefois, la quantité de catalyseur et l'amorceur sont analogues, ainsi la synthèse de copolymères à blocs est difficile à achever par l'ATRP inverse. Ainsi la technique nommée SR & NI (Simultaneous Reverse and Normal Initiation) le permet par le mélange des radicaux d'amorceur et un catalyseur actif (avec un état d'oxydation bas), sauf que cette méthode utilise un catalyseur conventionnel (AIBN...) et donc des homopolymères sont toujours présents avec le copolymère [53,54].

L'ATRP AGET (Activators Generated by Electron Transfer) évite cela en utilisant un agent réducteur (tel que CuO [54,55], l'acide ascorbique [56] et la triéthylamine [57]) qui ne permet pas d'amorcer les nouvelles chaînes, par la réduction du complexe métallique Cu(II) en Cu(I), cette technique peut être réalisée dans un milieu aqueux ou dispersé, elle permet également l'utilisation d'une faible concentration de métal de transition.

Dans la méthode ICAR (Initiators for Continuous Activator Regeneration) [58,59] un amorceur radicalaire capable de régénérer le Cu(I) est utilisé au lieu de l'agent réducteur de

la technique ARGET tout en employant une très faible concentration en amorceur (du millier de ppm jusqu'au <100 ppm) qui tient jusqu'à la fin de la réaction.

1.6. L'insertion Ultra précise de monomères fonctionnels dans une chaîne polymère, une nouvelle approche pour la synthèse de la polymérisation radicalaire contrôlée PSCs (Sequence Controlled Polymers)

Les techniques de polymérisation les plus populaires et les plus utilisés par les chimistes en polymère (polymérisation en chaîne et par étapes), permettent la préparation de macromolécules avec des masses moléculaires élevées dans un temps relativement court. Cependant, les polymères obtenus par ces méthodes ne sont pas définis, ce qui a été confirmé par les nouvelles techniques de polymérisation vivantes et contrôlées en chaîne [60,61], ces dernières permettent un meilleur contrôle des paramètres moléculaires (longueur de chaîne, fonctionnalité, topologie[62] ...) dans la structure des bio-polymères, chaque monomère est bien placé, il se localise à une position avec une précision élevée [63], ce qui loin d'être le cas des monomères utilisés dans la polymérisation en chaîne ou par étape, la séquence en co-monomères est faiblement contrôlée [64].

Il a été prouvé que l'incorporation des monomères fonctionnels dans la chaîne polymère pendant la croissance de la polymérisation en chaîne est possible, en fait, la copolymérisation radicalaire contrôlée d'une quantité minimale des monomères accepteurs en présence d'un large excès de monomères donneurs permet l'obtention des polymères avec une distribution de séquence contrôlée [65]. *JF Lutz et al* ont démontré une nouvelle approche via le contrôle du temps d'addition des unités monomères dans la chaîne polymère, ils l'ont appliqué par l'incorporation de maléimides N-substitué (MIs) en faibles quantités dans des chaînes linéaires de styrène en excès au cours de la réaction de polymérisation contrôlée, les monomères accepteurs ont été placés dans une position précise de la chaîne du Polystyrène [66].

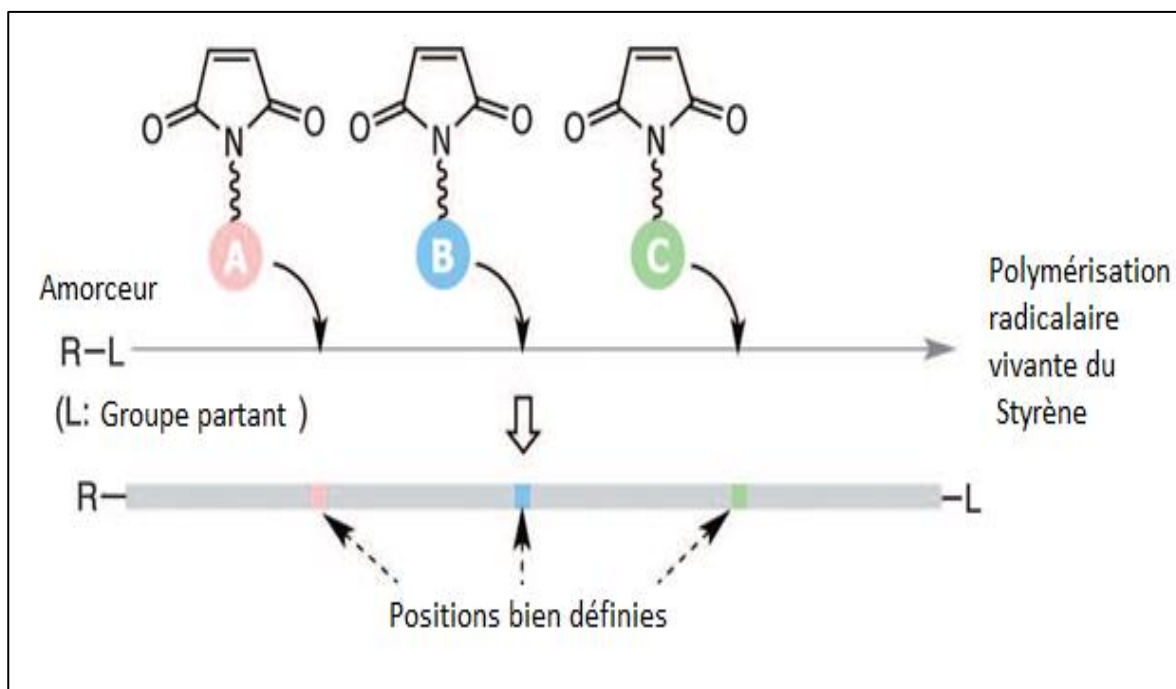


Figure 1.12. Contrôle du positionnement dans la polymérisation radicalaire vivante du Styrène [67].

Il a été choisi comme monomère accepteur, l'anhydride maléique ou le maléimides N-substitué tandis que le monomère donneur est le Styrène. Les polymères à séquences contrôlées obtenus par cette méthode, sont de structures diverses et intéressantes, par exemple, des polymères hydrosolubles [68], des polymères qui ont des propriétés ressemblantes au biopuces ont été ainsi obtenus [69]. D'autres structures de monomères accepteurs (figure 1.12) et donneurs peuvent être également utilisés [68]. La technique d'insertion ultra précise permet à la fois le positionnement précis des monomères tout en respectant les extrémités de la chaîne du polymère.

L'incorporation cinétiquement contrôlée des maléimides permet la synthèse des copolymères séquentiels avec une précision relativement élevée. Toutefois, les séquences en monomère peuvent être contrôlées sans être parfaitement ordonnées, ceci dépend fortement du rapport entre les monomères donneurs et accepteurs. En fait, plus le rapport donneur/accepteur est élevé, plus la distribution de la séquence est plus large.

Parmi les objectifs de la synthèse de polymères avec précision on peut citer :

- le contrôle absolu de la position du monomères et/ ou une séparation dans le copolymère à, séquence défini (figure 1.13-a) ;
- un Contrôle relatif de la position du monomère et/ou séparation dans le copolymère à multi-position (figure 1.13-b).
- Contrôle du nombre et de l'ordre des blocs dans un copolymère à multi-blocs. L'alphabet A, B, C et D se rapportent aux différents types de monomères (figure 1.13c).

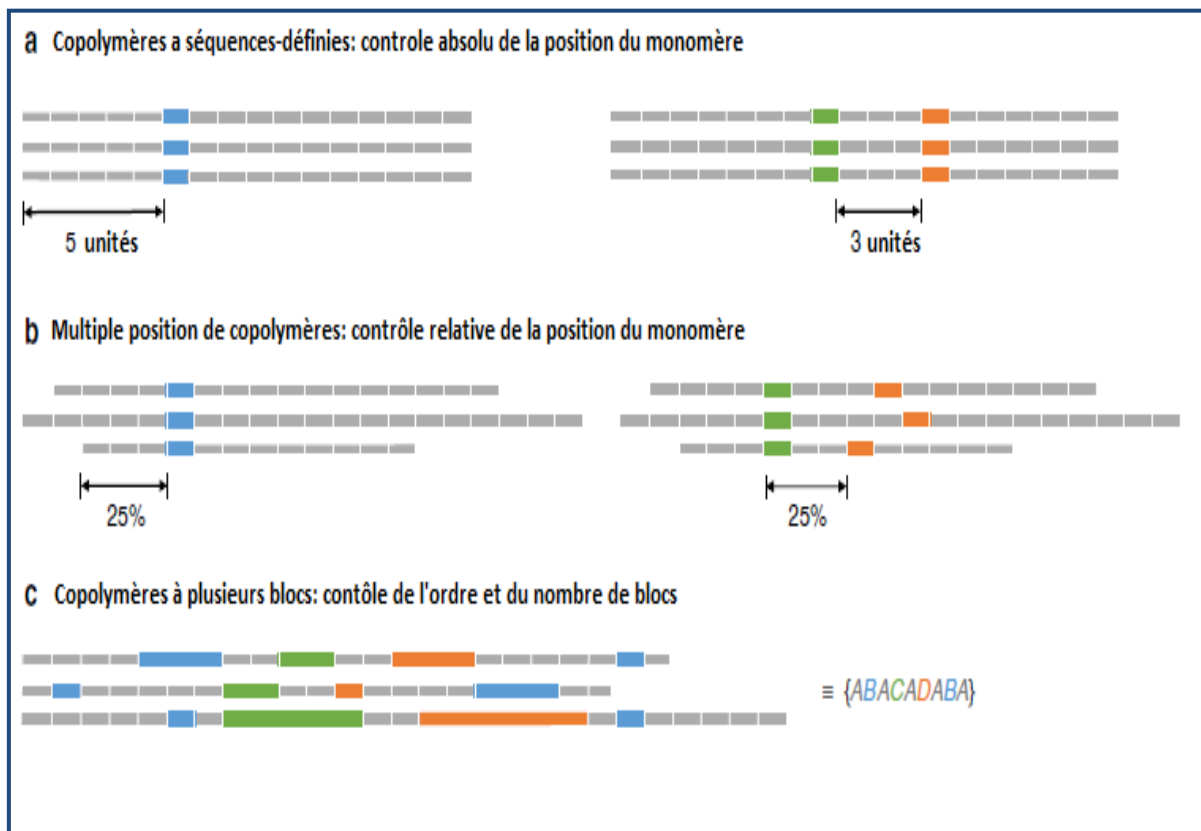


Figure 1.13. Quelques objectifs de la synthèse de polymères avec précision [69].

La synthèse de structures contrôlées avec précision par la polymérisation en chaîne et qui sont analogues à la molécule d'ADN ou bien aux enzymes, représente de nos jours des limites. Heureusement, le monde de la nature offre plusieurs exemples de structures contrôlées avec moins de précision, par exemple, des protéines telles que la mucine, le collagène et l'élastine qui jouent des rôles physiologiques vitaux. L'auto-assemblage des polymères multi-blocs avec architectures complexes préparés par la polymérisation en chaîne

a été utilisé pour développer des structures bio-mimiques. En effet, cette méthode est récente et reste à exploiter [70].

1.7. Conclusion:

La polymérisation radicalaire ATRP exige l'utilisation de quantité d'un complexe métallique qui doit être éliminée du polymère obtenu [71] au même temps elle permet l'utilisation de plusieurs complexes métalliques dans le rôle de catalyseurs (Cu, Fe...), ainsi, une large gamme de monomères peuvent être polymérisés par cette technique de polymérisation (styrène, acrylonitrile, acide méthacrylique...), ceci peut être effectué avec un domaine de température bien large.

A nos jours, plusieurs types de polymérisation ATRP ont été développés afin d'élargir les applications au domaine biomédical..., et sont caractérisés par la différence dans l'étape de l'initiation (**AGET ATRP...**).

De nouveaux produits synthétiques et de nouvelles architectures de polymères peuvent être préparés par ATRP, en effet, des matériaux hybrides basés sur des systèmes organiques/inorganiques et même des polymères naturels/synthétiques sont devenus l'intérêt majeur de la synthèse par ATRP.

1.8. Références bibliographiques

- [1] Wang J. S., Matyjaszewski K., Controlled/“living” radical polymerization. Atom transfer radical polymerization in the presence of transition-metal complexes, *Journal of the American Chemical Society*, 117(6), 5614–5615, (1995).
- [2] Matyjaszewski K., Davis T. P., Handbook of Radical Polymerization. *Journal of the American Chemical Society* (Vol. 125), (2002).
- [3] Szwarc M., Living polymers. *Nature*, 178, 1168–1169, (1956).
- [4] Matyjaszewski K., Spanswick J., Controlled/living radical polymerization. *Materials Today*, 8, 26-33, (2005).
- [5] Cowie JMG., Arrighi M.V., Polymers: Chemistry and Physics of Modern Materials. 3rd ed. *CRC Press*, 463, (2007)
- [6] Odian G., et Group F., Principles of Polymerization. 4th Edition. *Wiley Interscience*, (2004).
- [7] Matyjaszewski K., Müller A.H.E. Macromolecular Nomenclature Note No. 12. *Polymer Preprints*, 38, 6–9, (1997).
- <<http://www.polyacs.org/main/nomenclature.shtml>>.
- [8] Rayeroux D., Polymérisation radicalaire par transfert d'iode en mode inverse (RITP) : synthèse de copolymères amphiphiles. *Thèse de doctorat Ecole Nationale supérieure de chimie de Montpellier (ENSCM)*, (2012).
- [9] Matyjaszewski K., Controlled Radical Polymerization; ACS Symposium Series 685, *American Chemical Society*: Washington DC, (1997).
- [10] Matyjaszewski K., Xia J., Atom transfer radical polymerization. *Chemical Reviews*, 101, 2921–2990, (2001).
- [11] Hawker C.J., Bosman A.W., Harth E., New Polymer Synthesis by Nitroxide Mediated Living Radical Polymerizations. *Chemical Review*, 101(12), 3661–3688, (2001).

- [12] Chiefari J., Chong Y. K. B., Ercole F., Krstina J., Jeffery J., Le T. P. T, Thang S. H. Living Free-Radical Polymerization by Reversible Addition–Fragmentation Chain Transfer: The RAFT Process. *Macromolecules*, 31(98), 5559–5562, (1998).
- [13] Jakubowski W., Matyjaszewski K., Activators regenerated by electron transfer for atom-transfer radical polymerization of (meth)acrylates and related block copolymers. *Angewandte Chemie - International Edition*, 45(27), 4482–4486, (2006).
- [14] Rosen B. M., Percec V., Single-electron transfer and single-electron transfer degenerative chain transfer living radical polymerization. *Chemical Reviews*, 109, (2009).
- [15] Lacroix-Desmazes P., Tonnar J., Boutevin B., Reverse iodine transfer polymerization (RITP) in emulsion. *In Macromolecular Symposia*, 248, 150–157, (2007).
- [16] Goto A., Zushi H., Hirai N., Wakada T., Tsujii Y., Fukuda T. Living radical polymerizations with germanium, tin, and phosphorus catalysts--reversible chain transfer catalyzed polymerizations (RTCPs). *Journal of the American Chemical Society*, 129(c), 13347–13354, (2007).
- [17] Van Camp, W., Novel Routes for the Design of Poly ((meth)acrylic acid) Containing Polymer Structures by Controlled Radical Polymerization. *Thèse de doctorat en Chimie de l'université ghent*. (2007). < <https://biblio.ugent.be/publication/471160>>.
- [18] Carlmark A., Malmström E., Atom transfer radical polymerization from cellulose fibers at ambient temperature. *Journal of the American Chemical Society*, 124(6), 900–901, (2002).
- [19] Tang W., Matyjaszewski K., Effect of Ligand Structure on Activation Rate Constants in ATRP. *Macromolecules*, 39(15), 4953–4959, (2006).
- [20] Tang W., Kwak Y., Braunecker W., Tsarevsky N. V., Coote M. L., Matyjaszewski K. Understanding atom transfer radical polymerization: Effect of ligand and initiator structures on the equilibrium constants. *Journal of the American Chemical Society*, 130(32), 10702–10713, (2008).
- [21] Matyjaszewski K., The Importance of Exchange Reactions in the Controlled/Living Radical Polymerization in the Presence of Alkoxyamines and Transition Metals, *Macromolecule Symposium*, 111, 47-61, (1996).

- [22] Matyjaszewski K., Wei M., Xia J., Gaynor S. G., Atom-transfer radical polymerization of styrene catalyzed by copper carboxylate complexes. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 199, 2289–2292, (1998).
- [23] Zhang H., Klumperman B., Ming W., Fischer H., Van der Linde R., Effect of Cu(II) on the kinetics of the homogeneous atom transfer radical polymerization of methyl methacrylate. *Macromolecules*, 34, 6169–6173, (2001).
- [24] Percec V., Barboiu B., Neumann A., Metal-catalyzed “living” radical polymerization of styrene initiated with arenesulfonyl chlorides. From heterogeneous to homogeneous catalysis. *Macromolecules*, 29, 3665, (1996).
- [25] Matyjaszewski K., Wei M., Xia J., Mcdermott N. E. Controlled/“Living” Radical Polymerization of Styrene and Methyl Methacrylate Catalyzed by Iron Complexes. *Macromolecules*, 30, 8161–8164, (1997).
- [26] Ando T., Kamigaito M., Sawamoto M., Iron(II) chloride complex for living radical polymerization of methyl methacrylate. *Macromolecules*, 30, 4507–4510, (1997).
- [27] Kotani Y., Kamigaito M., Sawamoto M., Living radical polymerization of styrene by half-metallocene iron carbonyl complexes. *Macromolecules*, 33, 3543–3549, (2000).
- [28] Kato M., Kamigaito M., Sawamoto M., Higashimura T., Polymerization of Methyl Methacrylate with the Carbon Tetrachloride /Dichlorotris (triphenylphosphine) ruthenium(II)/Methylaluminum Bis(2,6-di-tert-butylphenoxide) Initiating System: Possibility of Living Radical Polymerization. *Macromolecules*, 28, 1721–1723, (1995).
- [29] Simal F., Demonceau A., Noels A. F., Highly efficient ruthenium-based catalytic systems for the controlled free-radical polymerization of vinyl monomers. *Angewandte Chemie - International Edition*, 38, 538–540, (1999).
- [30] Granel C., Dubois P., Jérôme R., Teyssié P., Controlled radical polymerization of methacrylic monomers in the presence of a bis(ortho-chelated) arylnickel(II) complex and different activated alkyl halides. *Macromolecules*, 29, 8576–8582, (1996).

- [31] Uegaki H., Kotani Y., Kamigaito M., Sawamoto M., NiBr₂(Pn-Bu₃)₂-Mediated Living Radical Polymerization of Methacrylates and Acrylates and Their Block or Random Copolymerizations. *Macromolecules*, 31, 6756–6761, (1998).
- [32] Brandts J. A. M., Van de G. P., Van F. E. E., Boersma J., Van K. G., Controlled radical polymerization of styrene in the presence of lithium molybdate(v) complexes and benzylic halides. *Journal of Organometallic Chemistry*, 584, 246–253, (1999).
- [34] Moineau G.; Granel C.; Dubois Ph. Jérôme R; Teyssié Ph., Controlled Radical Polymerization of Methyl methacrylate Initiated by an Alkyl Halide in the Presence of Wilkinson Catalyst. *Macromolecules*, 312, 542-544, (1998).
- [35] Kotani Y., Kamigaito M., Sawamoto., FeCp(CO)₂I: a phosphine-free half-metallocene-type iron(II) catalyst for living radical polymerization of styrene. *Macromolecules*, 32, 6877–6880, (1999).
- [36] Moineau G., Dubois P., Jerome R., Senninger T., Teyssie P., Alternative Atom Transfer Radical Polymerization for MMA Using FeCl₃ and AIBN in the Presence of Triphenylphosphine: An Easy Way to Well-Controlled PMMA. *Macromolecules*, 9297, 545–547, (1998).
- [37] Lecomte Ph.; Drapier I.; Dubois P.; Teyssié P.; Jérôme R., Controlled Radical Polymerization of Methyl Methacrylate in the Presence of Palladium Acetate, Triphenylphosphine, and Carbon Tetrachloride. *Macromolecules*, 30, 7631-7633, (1997).
- [38] Matyjaszewski K., Wang J. L., Grimaud T., Shipp D. A., Controlled/“living” atom transfer radical polymerization of methyl methacrylate using various initiation systems. *Macromolecules*, 31, 1527–1534, (1998).
- [39] Qiu J., Matyjaszewski K., Thouin L., Amatore C. Cyclic voltammetric studies of copper complexes catalyzing atom transfer radical polymerization. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 201, 1625–1631, (2000).
- [40] Matyjaszewski K., Gobelt B., Paik H. J., Horwitz C. P., Tridentate nitrogen-based ligands in Cu-based ATRP: A structure-activity study. *Macromolecules*, 34(3), 430–440, (2001).

[41] Grajales S., Tools for Performing ATRP. Controlled Radical Polymerization Guide ATRP, RAFT, NMP, ATRP, RAFT, NMP. *Aldrich Material Science*.

<<http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigmaaldrich/docs/SAJ/Brochure/1/controlled-radical-polymerization-guide.pdf>>.

[42] Dronet S., (2009). Matériaux nanostructures obtenus par combinaison de polymérisation radicalaire contrôlée et de mélangeage réactif. Thèse de doctorat -Physique de l'université Pierre et Marie Curie- Paris VI. <tel-00430883>.

[43] Matyjaszewski K., Wei M., Xia J., Mcdermott N. E., Controlled/"Living" Radical Polymerization of Styrene and Methyl Methacrylate Catalyzed by Iron Complexes. *Macromolecules*, 30(1), 8161–8164, (1997).

[44] Wang Y., Matyjaszewski K., ATRP of MMA in Polar Solvents Catalyzed by FeBr₂ without Additional Ligand. *Macromolecules*, 43, 4003–4005, (2010).

[45] Tsarevsky N. V., Pintauer T., Matyjaszewski K. Deactivation efficiency and degree of control over polymerization in ATRP in protic solvents. *Macromolecules*, 37, 9768–9778, (2004).

[46] Percec V., Barboiu B., Neumann A., Metal-catalyzed "living" radical polymerization of styrene initiated with arenesulfonyl chlorides. From heterogeneous to homogeneous catalysis. *Macromolecules*, 29, 3665, (1996).

[47] Uegaki H., Kotani Y., Kamigaito M., Sawamoto M., Nickel-mediated living radical polymerization of methyl methacrylate. *Macromolecules*, 30, 2249–2253, (1997).

[48] Matyjaszewski K., Davis K., Patten T. E., Wei M., Observation and analysis of a slow termination process in the atom transfer radical polymerization of styrene. *Tetrahedron*, 53, 15321–15329, (1997).

[49] Matyjaszewski K., Inner sphere and outer sphere electron transfer reactions in atom transfer radical polymerization. *Macromolecular Symposia*, 134, 105-118, (1998).

[50] Matyjaszewski K., Comparison and Classification of Controlled/Living Radical Polymerizations. *ACS Symposium Series*, 768, 2–26, (2000).

- [51] Siegwart D. J., Oh J. K., Matyjaszewski K., ATRP in the design of functional materials for biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 37, 18–37, (2012).
- [52] Matyjaszewski Polymer Group. < <http://www.cmu.edu/maty/about-atrp.html> >, date retrieved 16.10.2012.
- [53] Gromada J., Matyjaszewski K. Simultaneous reverse and normal initiation in atom transfer radical polymerization. *Macromolecules*, 34, 7664–7671, (2001).
- [54] Matyjaszewski K., Coca S., Gaynor S. G., Wei M., Woodworth B. E. Zerovalent Metals in Controlled/“Living” Radical Polymerization. *Macromolecules*, 30(23), 7348–7350, (1997).
- [55] Queffelec J., Gaynor S. G., Matyjaszewski K., Optimization of atom transfer radical polymerization using Cu(I)/tris(2-(dimethylamino)ethyl)amine as a catalyst. *Macromolecules*, 33, 8629–8639, (2000).
- [56] Min K., Gao H., Matyjaszewski K., Preparation of homopolymers and block copolymers in miniemulsion by ATRP using activators generated by electron transfer (AGET). *Journal of the American Chemical Society*, 127, 3825, (2005).
- [57] Tang H., Radosz M., Shen Y., CuBr₂/N,N,N',N'-Tetra[(2 pyridal) methyl] ethylenediamine/Tertiary Amine as a highly active and versatile catalyst for atom-transfer radical polymerization via activator generated by electron transfer. *Macromolecular Rapid Communications*, 27, 1127–1131, (2006).
- [58] Matyjaszewski K., Jakubowski W., Min K., Tang W., Huang J., Braunecker W. A., Tsarevsky N. V., Polymerization Special Feature: Diminishing catalyst concentration in atom transfer radical polymerization with reducing agents. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103, 15309-14, (2006).
- [59] Mueller L., Jakubowski W., Tang W., Matyjaszewski K., Successful chain extension of polyacrylate and polystyrene macroinitiators with methacrylates in an ARGET and ICAR ATRP. *Macromolecules*, 40, 6464–6472, (2007).
- [60] Ghannam L., Parvole J., Laruelle G., Francois J., Billon L., Surface-initiated nitroxide-mediated polymerization: a tool for hybrid inorganic/organic nanocomposites 'in situ' synthesis. *Polymer International*, 55, 1199–1207, (2006).

- [61] Zamfir M., Lutz J.-F., Ultra-precise insertion of functional monomers in chain-growth polymerizations. *Nature Communications*, 3, 1138, (2012).
- [62] Ouchi M., Badi N., Lutz J.-F., Sawamoto M., Single-chain technology using discrete synthetic macromolecules. *Nature Chemistry*. 3, 917–924, (2011).
- [63] Lutz J.-F., Pakula T., Matyjaszewski K., Advances in Controlled/Living Radical Polymerization. American Chemical Society, 854,268, (2003).
- [64] Satoh K., Ozawa S., Mizutani M., Nagai K., Kamigaito M., Sequence-regulated vinyl copolymers by metal-catalysed step-growth radical polymerization. *Nature Communications*. 1, 1–6, (2010).
- [65] Hibi Y., Ouchi M., Sawamoto M., Angew. Sequence-regulated radical polymerization with a metal-templated monomer: repetitive ABA sequence by double cyclopolymerization . *Angewandte Chemie International Edition*, 50, 7434–7437, (2011).
- [66] Lutz J.-F., Ouchi M., Liu D. R., Sawamoto M., Sequence-Controlled Polymers. *Science*, 341, 1238149–1238149, (2013).
- [67] Alamo R. G., Jeon K., Smith R. L., Boz E., Wagener K. B., Bockstaller M. R. Crystallization of polyethylenes containing chlorines: Precise vs random placement. *Macromolecules*, 41, 7141–7151, (2008).
- [68] Berda E. B., Wagener K. B., Inducing pendant group interactions in precision polyolefins: Synthesis and thermal behavior. *Macromolecules*, 41 , 5116–5122, (2008).
- [69] Gody G., Zetterlund P. B., Perrier S., Harrisson S., The limits of precision monomer placement in chain growth polymerization. *Nature Communications*, 7, 10514, (2016).
- [70] Kouwer P. H. J., Koepf M., Le Sage V. a. a., Jaspers M., Van Buul A. M., Eksteen-Akeroyd Z. H., Rowan A. E., Responsive biomimetic networks from polyisocyanopeptide hydrogels. *Nature*, 493, 651–655, (2013).
- [71] Braunecher W.A.; Matyjaszewski K., Controlled/living radical polymerization:features, developments, and perspectives. *Progress in Polymer Science*. 32, 93-146, (2007).
-

Chapitre II

Les polymères à séquences contrôlées

2.1. Introduction

La chimie des polymères a connu une évolution remarquable à travers le temps du à la naissance de nouveaux matériaux avec des propriétés variées et de nouvelles techniques de synthèses. L'intention des chimistes est de plus en plus attirée par la synthèse de polymères bien définis avec des structures imitées des macromolécules naturelles [1]. Les activités biologiques des bio-macromolécules, tel que le repliement des protéines, la catalyse enzymatique et la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN), sont déterminés par leur structure 3D repliée de la séquence primaire de la chaîne spécifique. En fait, L'ADN représente un haut niveau de précision macromoléculaire, la propriété de cette élégante structure a attiré beaucoup de chercheurs et a boosté plus les efforts dans l'ingénierie moléculaire des polymères synthétiques. De nos jours, plusieurs techniques ont été développées pour relever les défis du contrôle des paramètres moléculaires du polymère telle que la masse moléculaire, la distribution en poids moléculaire, tacticité, fonctionnalité et des structures topologiques [2].

Actuellement, on s'intéresse à imiter les systèmes biologiques dans la synthèse des polymères à séquence contrôlée [3,4], ainsi qu'à étudier les applications et leurs propriétés particulières, telle que la chaîne seule et pliante [5] et le stockage de l'information [6,7].

Une variété de nominations existe dans la littérature à cause de la diversité structurelle des polymères. En effet, un polymère à séquence contrôlée « *Sequence Controlled Polymer* » est désigné pour tout polymère qui présente des unités de monomères répétés et ordonnés, des segments ou localisation des fonctionnalités sur la chaîne [8]. Un autre terme a été utilisé également: polymère à séquence régulière « *sequence regulated polymer* » [9,10].

La terminologie du polymère à séquence définit "*sequence defined*" [11,12] ou spécifique "*sequence specific*" [13,14] a été attribuée au polymère avec un ordre- particulier des unités monomères qui sont connectés périodiquement ou régulièrement.

Il a été d'un intérêt majeur de manipuler l'architecture des matériaux en polymères synthétiques. Cependant, l'arrangement des unités monomères dans une chaîne polymère est généralement, faiblement contrôlé dans les macromolécules synthétiques. Les homopolymères ou copolymères avec de simples microstructures de chaîne tels que les copolymères aléatoires ou à blocks qui sont bien utilisés dans de nombreux domaines, mais ils ne disposent pas de la complexité structurelle et fonctionnelle des bio-polymères à séquence bien définie, comme le cas des acides nucléiques ou des protéines à titre d'exemple.

En effet, la régularisation de séquence monomère joue un rôle clé dans la biologie des organismes vivants et s'avère comme une condition préalable pour les fonctions essentielles de la vie, telle que l'hérédité, l'auto-réplication, l'auto-assemblage complexe et la reconnaissance moléculaire. L'élaboration des polymères synthétiques à séquences monomères contrôlées est un domaine important de recherche [15].

Le contrôle des microstructures de cette catégorie de macromolécules possède encore quelques limitations et reste loin de ce que la nature est en mesure de concevoir. Néanmoins, dans les dernières années, plusieurs études se sont concentrées sur la synthèse des macromolécules avec un contrôle précis de leurs séquences monomères [16].

L'époque de *Frederick Sanger* à été marquée par la découverte des méthodes chimiques pour le séquençage des protéines et de l'ADN [17,18] qui a révolutionné la science et qui reste valable jusqu'à maintenant. Ainsi ces résultats ont été complémenté par ceux de *Max Perutz* [19], *Har Gobind Khorana* [20], *Bruce Merrifield* [21], *James Watson*, *Francis Crick* [22] et d'autres.

Ce sujet est devenu beaucoup plus un problème chimique que biologique, particulièrement dans le domaine de la chimie des polymères où il reste encore quelques points à clarifier, d'une part comment assembler les unités co-monomères dans un arrangement linéaire contrôlé et d'autre part, comment les structures primaires ordonnées sont corrélés avec la structure et les propriétés de la matière.

En fait, il n'y a pas longtemps que la communauté de chimistes en polymère à pris conscience de l'importance des séquences en monomères dans le *design* des matériaux [15], durant les sept dernières années, le nombre des publications académiques sur ce sujet ne cesse de croître rapidement.

2.2. Histoire de la SCP :

La première notion de séquence ordonnée en monomère est apparue à la fin des années 1930 dans le cadre de la recherche de protéines [23], des références historiques mentionnent souvent que la communauté scientifique croyait jusqu'au début des années 1950 que les protéines étaient des polymères amorphes mal définis. A l'exception de *Frederick Sanger* qui été le seul à démontrer que les protéines sont composés de séquences d'aminoacides ordonnées, sa description de la structure primaire de l'insuline a été la première démonstration expérimentale convaincante que les protéines sont fait de séquences en monomères ordonnés [24].

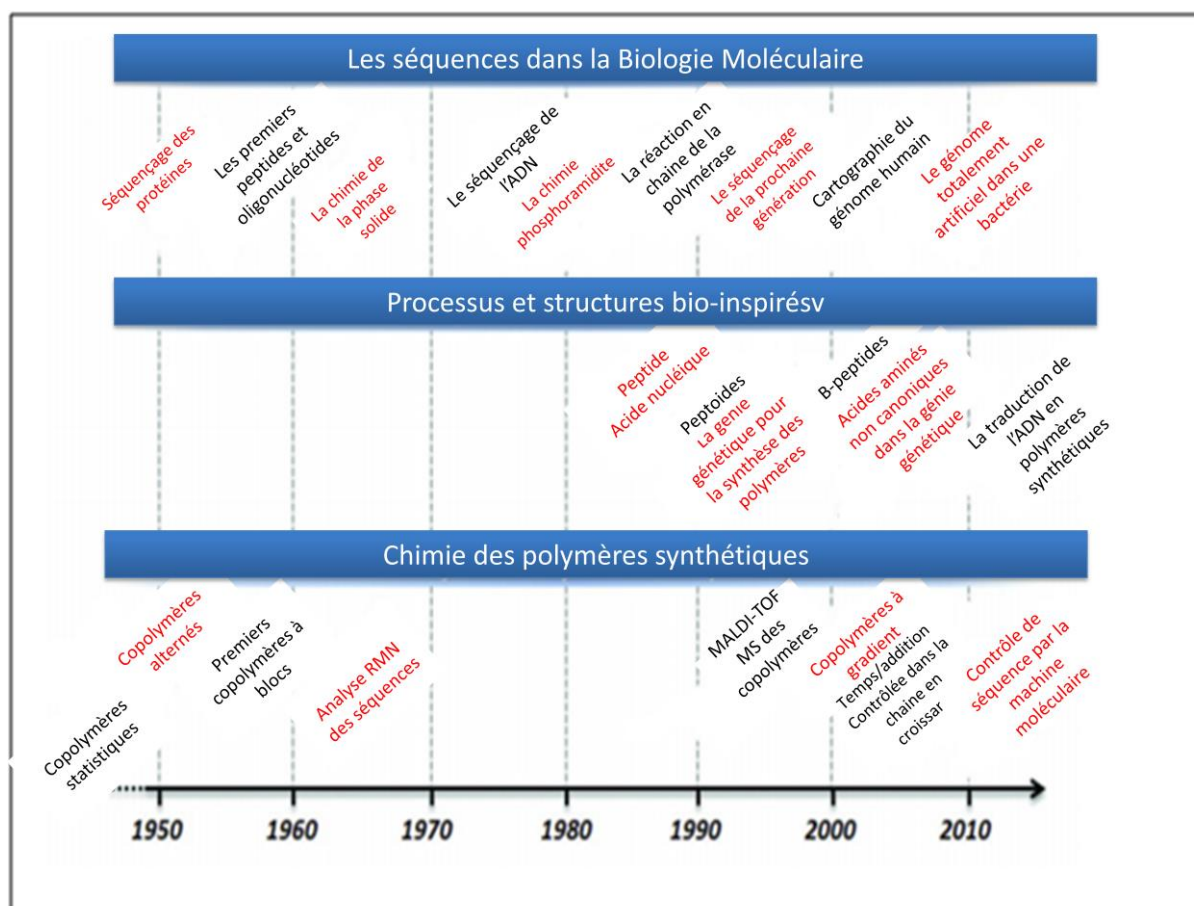


Figure 2.1. Chronologie des découvertes importantes liées à la synthèse et la caractérisation des macromolécules synthétiques et biologiques [25].

Par la suite, des progrès significatifs ont été développés dans la synthèse chimique des oligopeptides à séquences bien définies. Bien que les racines de la chimie des peptides remontent aux années 1930 [26], l'un des premiers exemples de séquence d'oligopeptides fonctionnels était la synthèse de l'ocytocine par *Du Vigneaud* en 1954 [27]. Ensuite, la synthèse de séquences d'oligopeptides définies était largement facilitée par l'introduction de la chimie de la phase solide par *Merrifield* [21].

Juste un peu après l'identification de la double hélice d'ADN par *Watson et Crick* [22], les groupes de *Khorana* [20] et *Letsinger* [28] ont réalisé des articles sur la synthèse chimique des oligopeptides. Cependant, bien que la synthèse des acides nucléiques à séquences définies était chimiquement possible. Des protocoles de séquençage d'ADN ont été découverts deux ans plus tard par *Sanger* [18] and *Gilbert* [29]. Par la suite, la recherche d'acide nucléique a été fortement accélérée par les découvertes de protocoles rapides de phosphoramidite par *Caruthers* [30], l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) par

Mullis [31] et une pléthore de méthodes de séquençage de la nouvelle génération [32]. Toutes ces démarches ont conduit à la science génomique.

2.3. Les Polymères à séquences contrôlées (sequence controlled polymers) :

« LES FRONTIÈRES DE LA CHIMIE DES POLYMERES »

Bien évidemment, le séquençage en monomère influe sur l'auto-assemblage de la chaîne macromoléculaire. Afin d'examiner l'effet de la séquence monomère sur les propriétés du polymère, un excellent contrôle synthétique est exigé pour l'insertion des monomères dans la chaîne polymère.

Le terme « séquence » implique l'ordre des unités (monomères) répétés constitutionnelles le long du squelette de la chaîne principale du polymère [33], la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN) indique que le séquençage est la base de la vie. Par exemple, dans les cellules vivantes, la séquence dans l'ADN parent- est exactement transcrite en acide ribonucléique, et une protéine particulière est exprimée spécifiquement selon l'information portée par la séquence transcrite dans la matrice de l'acide ribonucléique (ARN). La séquence exprimée (structure primaire) à son tour, dicte uniquement les structures tertiaires des protéines, tel que le pliage de la chaîne « *chain folding* » pour exprimer des fonctions avancées (par exemple, le transport sélectif, le processus immunitaire...).

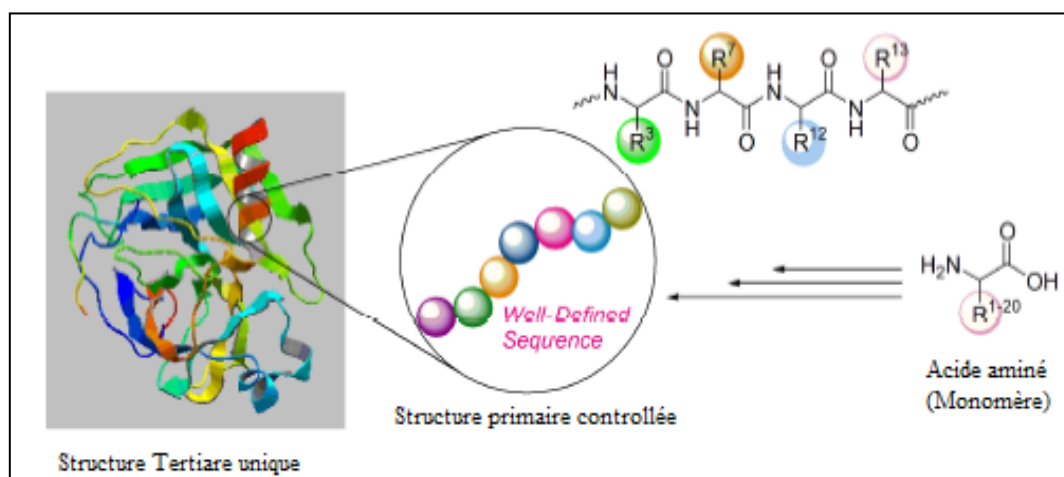


Figure 2.2. Polymérisation à séquence régularisée dans la nature [34].

Le progrès dans la polymérisation vivante a ouvert la voie à la synthèse avec précision de divers polymères fonctionnels avec des architectures sophistiquées. En termes de

séquences, malgré les techniques de polymérisation contrôlées, la régularité des chaînes de polymères synthétiques est beaucoup plus inférieure par rapport aux bio-polymères, en tenant compte des progrès et des lacunes, un nombre croissant de scientifiques en polymères ont déjà commencé à chercher un moyen pour approcher de l'élégance de la nature et de la précision des bio-polymères par la polymérisation à séquence régularisée [35,36].

Les polymères à séquences contrôlées ont attirés un grand intérêt dans les domaines de recherche académique et la recherche industrielle et ont été proposés pour être le prochain «Holy grail» en science des polymères, en raison de leurs propriétés diverses. Une des applications possibles est le stockage de l'information dans les séquences de polymère. De plus, tout comme le processus naturel dans les polypeptides, un polymère SCP peut coder (encoder) une structure moléculaire secondaire qui pourrait être utilisée pour définir la fonctionnalité moléculaire [3,41].

Les bio-polymères et les polymères synthétiques possèdent des propriétés différentes et donc des applications diversifiées.

Les biopolymères tels que l'ADN et les protéines sont construites par des voies de biosynthèse avec des séquences bien définies, permettant la génération d'un énorme nombre d'espèces moléculaires distinctes.

L'immense espace de la séquence que les biopolymères peuvent accéder, permet aux systèmes vivants à adopter une solution unique au nombre considérable de défis pour soutenir la vie et s'adapter au changement d'environnement.

La structure tridimensionnelle pliante compliquée «*folded*» qui est composée de plusieurs acides nucléiques, des protéines, et leurs activités dans la catalyse et la régulation des processus biochimiques, sont sans aucun doute une conséquence de la capacité d'arrangement de séquence de ces polymères dans cette forme particulièrement bien définie.

Bien que les monomères synthétiques permettent beaucoup plus une flexibilité structurale et fonctionnelle, les structures moléculaires distinctes des polymères fabriqués de ces monomères synthétiques restent modestes comparées à la diversité des biopolymères.

Cet écart a limité l'utilisation des polymères synthétiques (particulièrement des polymères en masses) en raison du manque ou l'absence du contrôle de la séquence durant la synthèse chimique du polymère, ce qui n'est pas le cas de la machinerie biosynthétique tel que la polymérase d'ADN où le ribosome contrôle avec précision l'addition des unités monomères simples par un moyen de systèmes enzymatiques fortement régularisés.

Les biopolymères comme l'ADN et les polypeptides peuvent être synthétisés par des voies chimiques telle que la synthèse en phase solide, il a été démontré que ces biopolymères synthétiques fonctionnent non différemment de ceux qui sont générés par des processus biosynthétiques.

D'un autre côté, les polymères synthétiques peuvent être aussi synthétisés dans le mode des séquences bien définies par la synthèse en phase solide [37-41]. Parmi ces polymères, les séquences en beta-peptides et d'autres structures peptido-mimétiques ont démontrés des propriétés importantes de pliage "folding" [37,38]. Quelques séquences particulières de ces polymères sont caractérisées par la structure qu'ils adoptent : secondaire, tertiaire et même quaternaire [35,39]. Ces polymères synthétiques pliés « *folded* » tout comme les biopolymères possèdent un potentiel pour exercer des fonctions bioactives, et peuvent être utilisés en nanotechnologie et en science des matériaux (tels. Que la liaison à des cibles moléculaires spécifiques, la catalyse des réactions) [40].

En les comparants avec leurs homologues biologiques, les polymères synthétiques apparaissent très primitifs. En tenant compte qu'une structure primitive définie semble d'être cruciale pour les matériaux de haute performance, l'organisation de séquence de monomères est devenue actuellement l'un des domaines qui se développe rapidement en science de polymère [41].

La structure primaire bien définie semble cruciale pour la fabrication des matériaux de haute performance, l'organisation des séquences de monomères est devenue l'un des plus rapides domaines dans la science des polymères.

2.4. Principales approches pour la synthèse :

Généralement, deux modes de synthèse existent dans le domaine de la synthèse de polymères à séquences contrôlées : La synthèse via l'utilisation des processus biologiques comme la réplication ou la translation et la synthèse par moyens chimiques pures.

Certaines approches utilisent des concepts biologiques optimisés par la nature pour la régulation de la séquence. Par exemple, les matrices d'ADN, les enzymes et même les organismes vivants peuvent être utilisés pour préparer des polymères à séquences bien définis. Les méthodes biologiques sont très efficaces et permettent la préparation des matériaux fonctionnels avancés, par contre ils sont limités à la synthèse des copolymères à séquences contrôlées avec des squelettes naturels.

La méthode qui exige l'attachement des unités monomères un par un sur un support, elle est très efficace mais reste exigeante en terme de pratique. Récemment, certaines stratégies ont été proposées pour contrôler les séquences dans la polymérisation en chaînes et par étapes.

Ces mécanismes permettent souvent une synthèse des polymères à grande échelle et rapide. Des cinétiques spécifiques et des catalyseurs particuliers permettent la régulation des séquences dans ces procédés.

La figure 2.3 représente un modèle simple pour décrire le système des polymères à séquences contrôlées [41], La régularité de séquence monomère influence fortement les propriétés moléculaire, supramoléculaire et macroscopiques.

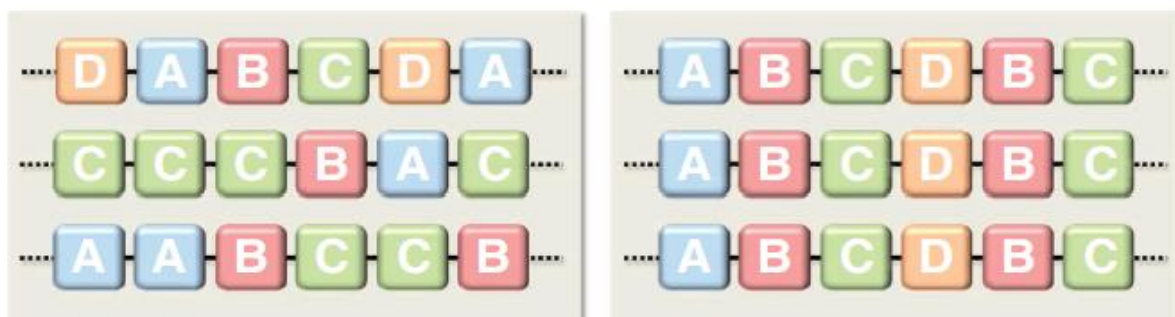


Figure 2.3. Encodage moléculaire précis de chaînes polymère synthétique.

Description de la figure 2.3. Dans la pluparts des copolymères synthétiques, des motifs monomères (carrés colorés A, B, C et D) sont distribués de façon aléatoire de long des chaînes polymériques (à gauche). Dans les polymères à séquences contrôlées ils sont arrangés dans un ordre spécifique dans l'ensemble des chaînes (à droite) [15].

Ils existent bien des motifs beaucoup plus complexes, c'est le cas dont deux ou plusieurs unités monomères peuvent constitués un « code » moléculaire précis dans la chaîne polymérique. Comme mentionné précédemment, c'est le cas des acides nucléiques tels que l'ADN et l'ARN. Dans les protéines, 20 acides aminés sont utilisés pour former des séquences en monomères régularisés avec précisions. Cette précision de position affecte fortement la structure du polymère et crée des propriétés uniques, tel que le codage moléculaire de l'information, la biocatalyse ...

Les méthodes de polymérisation biologiques peuvent offrir un contrôle exceptionnel de la séquence mais ils sont limités dans la diversité structurelle, ce qui n'est pas le cas des processus chimiques synthétique qui donnent une large gamme de structures chimiques.

2.5. Processus de polymérisation biologique des séquences contrôlées :

Trois modes de polymérisation à séquence contrôlée dominent dans les systèmes vivants :

La réplication de l'ADN, ADN \rightarrow transcription de l'ARN et de l'ARN en protéine, la traduction dans lequel l'information nucléique est convertie en séquence définie. Malgré la complexité du mécanisme de traduction qui repose sur les ribosomes, de larges particules catalytiques composés de protéines et d'ARN, ces polymérisations biologiques sont hautement contrôlées et présentent des avantages évidents dans l'utilisation des méthodes biologiques pour la synthèse et la science des matériaux.

➤ LES BIOPOLYMERES UNE VERITABLE SOURCE D'INSPIRATION :

La compréhension de la structure du vivant est un domaine d'étude passionnant et primordial à fin de clarifier les mécanismes du vivant dans leur fonctionnalité biologique, leurs interactions, leurs complexités et les dysfonctionnements qui peuvent causer les maladies mais aussi important pour envisager de nombreuses applications à échelle industrielle.

L'étude des différents constituants des vivants tels que les protéines, les peptides, les polysaccharides, l'ADN, l'ARN et même les enzymes restent toujours la cible de nombreuses recherches du au rôle important et impressionnant que jouent ces éléments dans le fonctionnement des organismes vivants. L'évolution de la biologie moléculaire, la technologie ainsi que le développement de nouvelles techniques expérimentales et théoriques ont permis de reconnaître l'architecture de ces éléments telle que la structure particulière des protéines constitués-essentiellement d'une séquence d'acides aminés (20 monomères différents) reliés les uns aux autres dans un ordre précis par des liaisons polypeptidiques, Cette séquence d'unités dans la chaîne confère aux protéines une conformation spatiale spécifique (structures primaire, secondaires, tertiaires ou quaternaires). Cette dernière détermine les propriétés spécifiques et les fonctionnalités des protéines : fonctions enzymatiques, catalytique, mécaniques

La séquence des acides aminés est déterminée directement par la séquence des nucléotides d'ADN du gène correspondant. Par ce fait, un petit changement dans la séquence des nucléotides entrainera une modification dans la séquence des acides aminées qui par la

suite impliquera une modification dans la structure de la protéine ce qui peut la rendre non fonctionnelle c'est ce qu'on appelle la mutation. Ceci montre bien la relation entre la séquence précise des acides aminés des biopolymères, leurs structures et les propriétés fonctionnelles [15]. De ce fait, la compréhension de la relation qui existe entre la séquence de monomères, les propriétés et la structure des polymères est d'une importance majeure de même que la nécessité de créer de nouveaux matériaux fonctionnels [43].

L'ADN est un autre exemple illustratif, ce biopolymère joue un rôle fondamental dans les processus biologiques incluant la réplication de l'information génétique, la transcription de l'ADN et la traduction en protéine, ayant une capacité impressionnante à stocker et transmettre l'information génétique, il est constitué simplement d'une séquence linéaire de quatre nucléotides différents unis entre eux par des liaisons covalentes avec les bases adénine (A), guanine (G), thymidine (T) et cytosine (C). Le modèle de crick et wilson décrit bien l'ADN comme étant une double hélice constituée de deux brins complémentaires, ce qui permet d'expliquer comment l'ADN peut répliquer et transmettre l'information génétique.

Dans la double hélice chaque base nucléotidique s'apparie à une base complémentaire située sur l'autre brin. La réplication de l'ADN est un mécanisme complexe et très organisé dans lequel les deux brins se séparent et chacun constitue une matrice pour la synthèse d'un nouveau brin complémentaire. Les ADN polymérases sont les enzymes impliqués dans ce processus en jouant un rôle important dans la reconnaissance de la structure des paires de bases complémentaires et insertion du nucléotide complémentaire correct au niveau de chaque position pour aboutir à deux copies identiques de l'ADN. La ségrégation précise du nouveau double hélice d'ADN issue de la réplication à l'intérieur de chaque cellule filles assure la transmission exacte de l'information génétique à la génération suivante.

L'information génétique contenue dans la séquence des nucléotides de l'ADN détermine la séquence des acides aminés et la structure tridimensionnelle d'une protéine. La séquence nucléotides d'ADN est transcrit en ARNm ; des enzymes sont impliqués dans le processus copient l'information contenue dans les gènes d'une manière précise et sans erreurs pour aboutir à la formation d'une séquence linéaires de nucléotides sous forme d'ARN messagers qui constitue une matrice pour la synthèse des protéines. Les ribosomes utilisent la séquence de bases de l'ARNm comme une matrice pour la synthèse (étape de traduction) d'un polymère linéaire d'acides aminées. La séquence d'acides aminés des polypeptides contient l'information suffisante pour déterminer le repliement de la molécule polypeptidique en une structure tridimensionnelle unique doté d'une activité biologique [44]. Ainsi, Des mécanismes

naturels d'une telle complexité et organisation comme la transcription et la traduction de l'information contenue dans les acides nucléiques représentent une source d'inspiration pour élaborer des stratégies de synthèse de polymères avec des séquences de monomères plus contrôlées [45].

Diverses méthodes ont été proposées afin d'obtenir un contrôle parfait des séquences, la synthèse en phase solide [46], le couplage de oligomères pré-synthétisées, la polymérisation par ouverture des cycles et la cinétique du contrôle. L'une des méthodes la plus largement étudiée est la plus proche des processus naturels où la synthèse de biopolymère basée principalement sur les étapes de la réplication, la transcription et la traduction, la séquence de monomère est strictement prédéterminée par la séquence de l'ADN dans l'étape de réplication et la transcription de l'ARNm dans l'étape de traduction.

Ce processus naturel de transcription et traduction de l'information contenue dans les acides nucléiques a été une source d'inspiration aux chercheurs pour les essais de synthèse de polymères avec des séquences de monomères bien définis [47].

2.6. Procédés chimiques :

La synthèse de polymères à séquences contrôlées a été principalement classifiée dans la littérature selon le mécanisme de polymérisation ; la conception de monomère et le contrôle du processus est aussi inclus. Diverses stratégies permettent la synthèse de polymères (PSC).

Les polymères à séquences bien-définies produits par la synthèse chimique peuvent surmonter plusieurs contraintes qui limitent l'utilité des polymères biologiques. Les approches de la polymérisation biologique sont limitées par la diversité structurelle, par contre, les procédés chimiques synthétiques donnent accès à une large variété de structures chimiques [15]. La synthèse itérative à travers un support insoluble est l'une des méthodes employée pour la régulation de la séquence en monomère. Les monomères peuvent être connectés un par un de manière séquentielle, le lavage est requis pour éliminer les réactifs non réagis ; cette étape est en alternance avec la déprotection des sites réactives.

La méthode de synthèse en phase solide a été principalement développée pour la synthèse des peptides en utilisant des acides aminés comme monomères, d'autres types de motifs peuvent être exploités. Toutefois, cette technique est limitée en terme d'accessibilité des sites réactifs dans la résine, et donc par l'efficacité du couplage.

L'utilisation des chaînes polymères individuelles comme support soluble s'avère une solution pour cet inconvénient. Par exemple, le Polystyrène qui est soluble dans plusieurs

solvants organiques ordinaires et insolubles dans le méthanol, est en réalité un support efficace en phase liquide. Les supports solubles en Polystyrène linéaire peuvent être préparés. Les supports solubles en Polystyrène linéaire peuvent être préparés par les techniques de polymérisation vivantes, ils mènent également à des groupes terminaux optimisés pour la synthèse itérative. Cette approche efficace peut être aussi utilisée pour la préparation des séquences d'oligomères non naturelles. Cependant, l'utilisation du support soluble est considérée comme une amélioration de la méthode de synthèse en phase solide. Le défi le plus important, est le contrôle des séquences monomères dans les processus traditionnels de polymérisation, telle que la polymérisation en chaîne ou en étape. Par exemple, si l'addition d'un seul monomère dans une chaîne peut être contrôlée dans la polymérisation en chaîne vivante, une addition progressive d'une quantité d'un équimolaire de monomère et d'amorceur permettrait la régulation de la séquence. Cependant, même lorsque les mécanismes de polymérisation vivantes qui sont hautement contrôlées et des espèces dormantes sont impliqués et utilisés, de telles stratégies sont difficiles à cause de la tendance des monomères à réagir avec eux-mêmes (dans l'étape de la propagation), afin de surmonter ce problème et diminuer la réactivité des monomères ajoutés, cette idée a été vérifiée dans la polymérisation cationique vivante du monomère d'éther vinylique en présence du ZnI_2 comme catalyseur mais le contrôle n'a pas été atteint, de ce fait, la purification chromatographique est nécessaire dans chaque étape [46-52].

Récemment, une série d'oligomères à séquences définies (dimère à hexamère) a été synthétisée avec des monomères pauvres en électrons non substitués et des monomères *dialkoxy* riches en électrons, une telle approche pourrait faciliter la préparation des fonctions à séquences orientées pour les matériaux conjugués [50].

La régulation de la séquence peut être aussi réalisée dans la polymérisation en croissance de chaîne par l'utilisation des paires co-monomères spécifiques. Par exemple, quelques combinaisons de monomère donneur d'électrons (styrène) et un autre accepteur (maleimide) peuvent être copolymérisés d'une manière alternée pour donner lieu à des séquences répétées [53]. Car dans cette combinaison spécifique de monomères, la propagation croisée est favorisée par rapport à l'homopropagation.

Lutz et al. ont utilisés cette approche pour atteindre la fonctionnalisation locale des chaînes du polymère. Dans cette technique un monomère, un monomère donneur (Styrène) est polymérisé en excès par la polymérisation radicalaire contrôlée (par exemple l'ATRP), et une petite quantité de monomères fonctionnels accepteurs est ajoutée au cours de la réaction [53].

En raison de la propagation croisée, les monomères accepteurs sont incorporés dans des régions étroites de la chaîne polymère en croissance, ainsi, la position des unités monomères accepteurs peut être contrôlée avec précision dans le squelette de la chaîne polymère [52-53].

En raison de la propagation croisée, les monomères accepteurs sont incorporés dans des régions étroites de la chaîne polymère en croissance, ainsi, la position des unités monomères accepteurs peut être contrôlée avec précision dans le squelette de la chaîne polymère.

Cependant, cette approche de croissance de chaîne conduit à des écarts de longueur des chaînes, ce défaut peut être réduit par l'utilisation de protocoles de polymérisation optimisés, cette technique est applicable à une large variété de maléimides N-substitués fonctionnels [53] et a été efficace pour la préparation des polymères périodiques [54] et pour la préparation des macromolécules complexes [5]. Ces techniques ne sont pas limitées à la polymérisation radicalaire mais peuvent être utilisées pour la polymérisation anionique [56]. Les polymérisations par étapes permettent aussi la synthèse des macromolécules à séquence régularisée et sont hautement adaptées à la préparation des microstructures périodiques. En effet, les oligomères à séquences définies contenant des terminaisons réactives aux bouts des chaînes peuvent être polymérisés par polymérisation en étape. Une diversité de réactions efficaces peut être utilisée [57-59].

En 2013, une nouvelle stratégie a été étudiée par *R. Meier et al.* pour obtenir des séquences contrôlées, elle est basée sur l'application itérative de la réaction de Passerini. Récemment, *Frederik R. Wurm et al.* ont démontré une méthode unique pour le contrôle de séquence par polymérisation en compétition: un pas en avant pour les polymères synthétiques bien conçus avec microstructures définies, à travers la polymérisation anionique vivante simultanée des aziridines -sulfonamide activés [60].

Une nouvelle stratégie pour obtenir un contrôle de séquence dans la chimie des polymères en fonction de l'application itérative de la réaction versatile de *Passerini* à trois composants (Passerini three-component reaction (P-3CR)) en combinaison avec des réactions d'addition efficace de thiol-ène [61]. Récemment, une stratégie photochimique unique pour définir la séquence en polymères, avec une étape de déprotection thermique a été décrite par *B.-Kowolik et al* [62]. *Gutekunst et Hawker* ont décrits un nouvel approche des polymères à séquences contrôlés en utilisant la polymérisation macrocyclique par ouverture de cycle par métathèse (*ROMP -Ring-Opening Metathesis Polymerization*) [63].

2.7. Propriétés et promesses des Polymères à séquence contrôlée :

Par rapport aux macromolécules synthétiques conventionnelles, tel que les homopolymères, et copolymères, les polymères à séquence contrôlée permettent un haut niveau de control des propriétés structurales et physico-chimiques.

L'auto-assemblage des oligomères à séquence contrôlée, tels que les oligopéptides et les oligonucléotides, a été étudié [40,42,64], un grand nombre de ces études ont montrés l'intérêt de tels oligomères dans la science des matériaux.

Par exemple, les oligopeptides à séquence bien définie s'auto-organisent, ainsi une variété de nanostructures sont formés, y compris les fibres, rubans, des vésicules et tubes..., ce large champ de comportement d'auto-assemblage a été utilisé pour guider l'organisation de d'autres types de matériaux, tel que les polymères biocompatibles [65], polymères conducteurs [66] et matières inorganiques [67].

Au-delà de l'auto-assemblage des oligopeptides, l'ingénierie des protéines permet le *design* des matériaux artificiels avec des propriétés hautement optimisées. *Tirrell et al.* ont décrits la préparation des hydrogels intelligents « stimuli responsive hydrogels » basés sur des protéines triblock [68].

Les séquences en monomère de ces macromolécules ont été conçues pour obtenir des blocs intermédiaires solubles dans l'eau flanqués par l'auto-association de leucine-zipper, une telle structure primaire présente une gélification thermoréversible dans un milieu aqueux.

Les acides nucléiques à séquences définis ont ouverts des chemins pour la conception des matériaux. *Seeman* et bien d'autres ont démontrés l'auto-reconnaissance des brins complémentaires de l'ADN est actuellement une caractéristique incomparable pour l'organisation et le tri des blocs tels que les polymères, nanoparticules et les nanocristaux [69]. Mis à part les biopolymères, la structure non-naturelle des polymères à séquences contrôlées a permis aussi d'ouvrir des opportunités technologiques. En terme d'auto-assemblage et pliage, quelques caractéristiques des protéines peuvent être mimés en utilisant des foldamères synthétiques à séquences bien définies [70]. Toutefois, plusieurs de ces approches repose sur des concepts chimiques synthétiques, qui sont très proches du design naturel (ex. péptidommetriques) maintenant, des matériaux analogues à la structure des protéines peuvent être aussi préparés [5].

Les enzymes sont devenues une source d'inspiration pour les chimistes qui visent la création des catalyseurs synthétiques polyvalents, Une approche prometteuse consiste à traduire les principes de la catalyse enzymatique pour la conception de nouveaux matériaux

catalytiques. Ainsi, des analogues d'enzymes artificiels possédant une haute activité catalytique peuvent être synthétisés, ils peuvent être accessibles, plus stables et peuvent catalyser une large variété de réactions. En plus, de tels enzymes mimétiques offrent l'opportunité pour que les caractéristiques de la catalyse enzymatique peut être étudiée en détails et en variant systématiquement les groupements fonctionnels dans le site actif. Cela peut également aider à acquérir une meilleure compréhension de l'ensemble du processus [71].

Un autre avantage des polymères à séquence contrôlée est la possibilité de contrôler la position des éléments fonctionnels dans la chaîne. Par exemple, il a été démontré que la copolymérisation à séquence contrôlée du Styrène et des maléimides N-substitués permet la préparation de chaînes uniques [72].

La séquence régularisée influence fortement les propriétés macroscopiques des polymères synthétiques, le comportement des polymères dans l'état solide ou en solution dépend également de leur structure primaire et leur solubilité, quelques propriétés des polyélectrolytes telles que la densité de charge et la longueur de persistance [73], peuvent être ajustées par la séquence régularisée avec précision. Il a été présenté que le comportement d'auto-assemblage des copolymères à triblocs contenant des bases azotés en solution est fortement affecté par les séquences en blocs.

Meyer et al. ont montrés que la dégradation cinétique des polyesters aliphatiques biodégradables est influencée par les séquences en co-monomères. Des profils de libération linéaires ont été trouvés pour le copolymère poly(lactide-co-glycolide) nommé PLGA, l'un des polymères les plus utilisés pour des application biomédicales. Les polymères non naturels à séquence contrôlée, peuvent être adaptés pour créer des interactions optimales avec des matériaux spécifiques. *Börner et al.* ont soulignés l'importance des *poly(amidoamine)s* dans la livraison de gène non viral « *nonviral gene-delivery* »[74].

2.8. Les polymères de précision :

Les structures trouvées dans la nature s'avèrent comme une motivation et un modèle exemple pour les scientifiques particulièrement en chimie des matériaux, les efforts combinés ont menés au développement des polymères et copolymères avec des architectures ordonnés. La conception, synthèse, caractérisation et l'auto-organisation contrôlée exigés pour les matériaux bien définies sont des clés de la technologie d'aujourd'hui et demain. En conséquence, les copolymères à blocs sont largement utilisés dans l'industrie comme des

élastomères thermoplastiques, des adhésifs et dans la médecine régénérative. Leur capacité d'auto-assemblage en masse et en solution dans des nanostructures prévisible et bien définies ont également ouvert des voies dans les systèmes de délivrance des médicaments « *drug delivery systems* », les biocapteurs ou dans des appareils électroniques.

La compréhension profonde des processus de l'auto-organisation et le contrôle précis de la structure et de la fonction à différentes échelles de longueur est essentielle pour tout progrès significatif. Cependant, un contrôle précis des séquences en monomères reste un défi fondamental dans la synthèse et l'ingénierie des polymères. Le potentiel de l'auto-assemblage dans les systèmes complexes de polymères exige le développement de nouvelles méthodes synthétiques qui offrent un meilleur contrôle des séquences de chaînes.

Dans des méthodes synthétiques actuelles, la nature statistique des processus de polymérisation limite le contrôle de l'architecture moléculaire, tandis que la synthèse biologique permet un contrôle exquis au prix de la diversité chimique limitée.

En effet, l'inspiration depuis la biologie peut être un modèle pour la synthèse des séquences contrôlées avec précision et pour construire des dispositifs de polymères fonctionnels et très ordonnés. Effectivement, les macromolécules biologiques assurent l'ordre hiérarchique à travers un ensemble orchestré des interactions faibles (van der Waals, liaison H, ioniques, hydrophobes, métal-ligand. . .) entre les molécules [75].

La coopérativité de ces résultats d'interactions résulte dans des matériaux bien organisés avec une grande résistance mécanique, une spécificité biologique et une activité catalytique. Les articles sur la synthèse de polymères avec précision surlignent les méthodes contrôlées pour la préparation de copolymères à blocs par l'intermédiaire du Cuivre [76]. Le couplage photo initié de la benzophénone et du polymère benzhydrol fonctionnel [77]. En outre de la fabrication de polymères fonctionnels par la CRP intermédiaire [78]. Fonctionnalisation de la chaîne latérale des polymères par « *click chemistry* » [79].

Une nouvelle intention en science des polymères est dirigée vers l'amélioration du contrôle dans la séquence en monomère dans un polymère synthétique, comme il a été déjà mentionné, cette idée est inspirée par le contrôle parfait dans les polymères biologiques dans la nature. (ADN, protéine...). Ce domaine est référé aujourd'hui au contrôle de la séquence, ce dernier a été représenté dans différents travaux en exploitant la réactivité différente de plusieurs monomères, permettant leur insertion définie durant la polymérisation [80,81] ainsi par l'approche de texturation « *templating approach* » basé sur des modèles d'oligosaccharide bien définis.

En plus du développement des matériaux polymères de précision basés uniquement sur des blocs synthétiques, la combinaison des blocs de peptides synthétiques à des structures synthétiques avec fonctionnalités spécifiques est ainsi ciblée par plusieurs scientifiques, le peptide peut être utilisé comme une chaîne polypeptidique pour préparer des copolymères à blocs avec des structures synthétiques afin de construire des structures amphiphiles [82]. Les peptides ou l'oligomère ou acide aminé défini s'avèrent très utiles pour la préparation des matériaux polymères de précision pour contrôler les propriétés des nanoparticules [83].

L'auto-assemblage des structures dans la nature est la source d'inspiration des matériaux polymères de précision, ainsi leur conception sous de nouvelles formes et l'étude des interactions supramoléculaires entre ces blocs est toute une branche à enquêter. La synthèse et l'auto-assemblage de polymères *miktoarm* en étoile qui sont tenus par des motifs de liaisons d'hydrogène particuliers qui sont introduits au niveau des sites spécifiques dans les chaînes polymères [84,85]. Un autre type de matériaux polymères de précision est le cas de matériaux stimulé-sensibles « *stimuli-responsive materials* [86], *B. Wenn et al* ont démontré la synthèse des polymères (acrylates..) avec précision par la méthode continue « *continuous photoflow* » comme une récente et nouvelle technique [87].

Des polymères avec des structures moléculaires contrôlées avec précision peuvent être préparés via de modernes stratégies telles que la polymérisation radicalaire contrôlée, la polymérisation supramoléculaire...etc. [88]. Le domaine de matériaux polymères de précision est encore au début et reste à exploiter, une variété de structures bien définies avec immense diversité de fonctionnalités est sans doute attendue pour des applications intéressantes.

2.9. Conclusion :

Les polymères à séquences contrôlées possèdent un intérêt particulier envers les matériaux et les matériaux fonctionnels avancés, en effet, les technique de polymérisation vivantes permettent le contrôle de l'étape d'initiation et de propagation sans avoir les terminaisons irréversibles et les réactions de transfert de chaîne, elle conduit à des architectures de polymères précis et bien définies, tout en gardant le paramètre du contrôle de la masse moléculaire, de distribution et des groupement terminaux [89].

La découverte des polymères de précisions a créé un milieu compétitive afin de préparer des produits avec la meilleur qualité possible, que ce soit dans le secteur académique ou même industriel, aujourd'hui ils existent même des industries qui portent le nom de « polymères de précision » dans différentes régions du monde.

L'un des buts d'actualité ciblés par la recherche en chimie des polymères, est le *design* de l'auto-assemblage des polymères dans des matériaux fonctionnels à travers des techniques inspirées par des systèmes biologiques, la stratégie de mimer des structures de la nature permet la préparation des polymères beaucoup plus complexes, qui aide à la compréhension des mécanismes biologique d'un coup, et qui permet d'élargir les applications de ces polymères au domaine médicales par exemple. La recherche dans ce domaine se dirige vers la synthèse de molécules naturelles telle que la molécule d'ADN, de telles structures peuvent être préparées par La synthèse itérative, le chapitre suivant décrit l'importance de cette stratégie et les différentes voies les plus utilisées pour aboutir à un tel objectif.

2.10. Références bibliographiques

- [1] Jones R., Why nanotechnology needs better polymer chemistry. *Nature Nanotechnology*, 3, 699–700, (2008).
- [2] Chengke Qu.; Junpo He., Recent developments in the synthesis of sequence, controlled polymers. *Science China*, 58(11), 1651-1662, (2015).
- [3] Lutz J.F., Sequence-controlled polymerizations: the next Holy Grail in polymer science. *Polymer Chemistry*, 1, 55–62, (2010).
- [4] Badi N., ChanSeng D., Lutz JF., Microstructure control: an underestimated parameter in recent polymer design. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 214, 135–142, (2013).
- [5] Ouchi M., Badi N., Lutz JF., Sawamoto M., Single-chain technology using discrete synthetic macromolecules. *Nature Chemistry*, 3, 917–924, (2011).
- [6] Mutlu H., Lutz JF., Reading polymers: sequencing of natural and synthetic macromolecules. *Angewandte Chemie International Edition*, 53, 13010–13019, (2014).
- [7] Colquhoun H., Lutz JF., Information-containing macromolecules. *Nature Chemistry*, 6, 455–456, (2014).
- [8] ChanSeng D., Zamfir M., Lutz J.F., Polymer-chain encoding: synthesis of highly complex monomer sequence patterns by using automated protocols. *Angewandte Chemie International Edition*, 51, 12254–12257, (2012).
- [9] Deng XX., Li L., Li ZL., Lv A., Du FS., Li ZC., Sequence regulated poly(ester-amide)s based on passerini reaction. *ACS Macro Letters*, 1, 1300–1303, (2012).
- [10] Satoh K., Ozawa S., Mizutani M., Nagai K., Kamigaito M., Sequenceregulated vinyl copolymers by metal-catalysed step-growth radical polymerization. *Nature Communications*, 1,6, (2010).
- [11] Espee P., Carrette LLG., Bury K., Capenberghs S., Martins J.C., DuPrez F.E., Madder A., Multifunctionalized sequence-defined oligomers from a single building block. *Angewandte Chemie International Edition*, 52, 13261– 13264, (2013).

- [12] Trinh T.T., Oswald L., ChanSeng D., Lutz J.F., Synthesis of molecularly. encoded oligomers using a chemoselective “AB+CD” iterative approach. *Macromolecular Rapid Communications*. 35, 141–145, (2014).
- [13]Sun J., Zuckermann R.N., Peptoid polymers: a highly designable bioinspired material. *ACS Nanotechnology*, 7, 4715–4732, (2013).
- [14] Rosales A.M., Murnen H.K., Zuckermann R.N., Segalman R.A., Control of crystallization and melting behavior in sequence specific polypeptoids. *Macromolecules*. 43, 5627–5636, (2010).
- [15] Lutz J.F et al., Sequence-Controlled Polymers. *Science*, 9, 341 (6146), 1238149, (2013).
- [16] Matyjaszewski K., Macromolecular engineering: From rational design through precise macromolecular synthesis and processing to targeted macroscopic material properties. *Progress in Polymer Science*, 30, 858-875, (2005).
- [17] Sanger F., Tuppy H., The amino-acid sequence in the phenylalanyl chain of insulin. 2. The investigation of peptides from enzymic hydrolysates. *Biochemical Journal*, 49, 481–490, (1951).
- [18] Sanger F., Nicklen S., Coulson A. R., DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 74, 5463-7, (1977).
- [19]Perutz M. F., Relation between Structure and Sequence of Hæmoglobin. *Nature*, 194, 914–917, (1962).
- [20] Gilham P. T., Khorana H. G., Studies on Polynucleotides. I. A New and General Method for the Chemical Synthesis of the C₅'-C₃' Internucleotidic Linkage. Syntheses of Deoxyribodinucleotides. *Journal of the American Chemical Society*, 80, 6212–6222, (1958).
- [21] Merrifield R. B., Solid Phase Peptide Synthesis. The synthesis of a Tetrapeptide. *Journal of American Chemical Society*, 85, 2149–2154, (1963).
- [22] Watson J. D., Crick F. H. C., A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature*, 171, 737–738, (1953).

- [23] Bergmann M., Niemann C. J., On the structure of skin Fibron. *Biological Chemistry*. 122, 577–596, (1938).
- [24] Sanger F., Sequences, sequences, and sequences. *Annual Review of Biochemistry*, 57, 1–29, (1988).
- [25] Lutz et al., Sequence-Controlled Polymers: Synthesis, Self-Assembly, and Properties. *ACS Symposium Series*, 1170, 1-11, (2014).
- [26] Bergmann M., Zervas L., Über ein allgemeines Verfahren der Peptid-Synthese. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 65, 1192–1201, (1932).
- [27] Du Vigneaud V., Ressler C., Swan J M., Roberts C. W., Katsoyannis P. G., The Synthesis of Oxytocin. *Journal of American Chemical Society*, 76, 3115–3121, (1954).
- [28] Letsinger R. L., Ogilvie K. K., Nucleotide chemistry. XIII. Synthesis of oligothymidylates via phosphotriester intermediates. *Journal of American Chemical Society*, 91, 3350–3355, (1969).
- [29] Maxam A. M., Gilbert W., A new method for sequencing DNA. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* 74, 560–564, (1977).
- [30] Beaucage S. L., Caruthers M. H., Deoxynucleoside phosphoramidites—A new class of key intermediates for deoxypolynucleotide synthesis. *Tetrahedron Letters*. 22, 1859–1862, (1981).
- [31] Saiki R. K., Gelfand D. H., Stoffel S., Scharf S. J., Higuchi R., Horn G. T., Mullis K. B., Erlich H. A., Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*. 239, 487–491, (1988).
- [32] Metzker M. L., Sequencing technologies - the next generation. *Nature Reviews Genetics*, 11, 31–46, (2010).
- [33] Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P. *Molecular Biology of the Cell*, 4th Edition; *Garland Science*: New York. (2002).

- [34] Cohen G. H., Silveton E.W., Davies D. R. J., Protein structure is reproduced from PDB source ID: 2gch. *Molecular Biology*, 148, 449-479. (1981).
- [35] Badi N., Lutz J.F., Sequence control in polymer synthesis .*Chemical Society Review*, 38, 3383-3390, (2009).
- [36] Sawamoto M., Modern Cationic Vinyl Polymerization. *Progress in Polymer science*, 16, 111-172, (1991).
- [37] Hawker C. J., Bosman A. W., Harth E., New Polymer Synthesis by Nitroxide Mediated Living Radical Polymerizations .*Chemical Reviews*, 101, 3661-3688, (2001).
- [38] Yamago S., Development of organotellurium-mediated and organostibine mediated living radical polymerization reactions .*Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 44, 1-12, (2006). - (b) Yamago S., Precision Polymer Synthesis by Degenerative Transfer Controlled/Living Radical Polymerization Using Organotellurium, Organostibine and Organobismuthine Chain-Transfer Agents .*Chemical Reviews*, 109, 5051-5068, (2009).
- [39] Goto A., Tsujii Y., Fukuda T., Reversible chain transfer catalyzed polymerization (RTCP): A new class of living radical polymerization. *Polymer*, 49, 5177-5185. (2008).
- [40] Aldaye F.A., Palmer A.L., Sleiman H.F., *Assembling Materials with DNA as the Guide. Science*. 321, 1795-1799, (2008).
- [41] Meszynska A et al. Inverse synthesis of polymer bioconjugates using soluble supports. *Chemical Communications*, 48, 3887-3889, (2012).
- [42] Beaucage S. L., Iyer R. P., The synthesis of modified oligonucleotides by the phosphoramidite approach and their applications. *Tetrahedron*, 49, 6123-6194, (1993).
- [43] Petsko G.A., Ringe D., Sanlaville C., Charlot D., Structure et fonction des protéines. De boek, 3, (2008).
- [44] Adrienne Marie Rosales, Nanostructure Control of Biologically Inspired Polymers, *Thèse de doctorat* – Université de Californie , 1 ,(2012).

- [45] a) Voet.D., Voet J.G., Biochimie. 2^{ème} Edition, de boeck, (2005) b) Pollard T.D., Earnshaw W.C., Biologie Cellulaire Elsevier Masson, (2004).
- [46] Niels T B., Controlling monomer-sequence using supramolecular templates, *Polymer Chemistry*, **6**, 654-667, (2015).
- [47] Sun J., Proulx S, and Zuckermann R, Precision Sequence Control in Bioinspired Peptoid Polymers. *ACS Symposium Series*, 1170, 35–53, (2014).
- [48] Geunay K. A., Theato P., Klok H.A., Standing on the shoulders of Hermann Staudinger: Post-polymerization modification from past to present. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, **51**, 1–28, (2013).
- [49] Srichan, S., Lutz, J.-F., Unpublished data.
- [50] Norris B. N et al., Sequence matters: Modulating electronic and optical properties of conjugated oligomers via tailored sequence. *Macromolecules*, **46**, 1384–1392 (2013).
- [51] Schmidt B. V. K. J., Fechler N., Falkenhagen, J., Lutz J.F., Controlled folding of synthetic polymer chains through the formation of positionable covalent bridges. *Nature Chemistry*, **3**, 234–238, (2011).
- [52] Lutz, J.F., 1,3-Dipolar cycloadditions of azides and alkynes: A universal ligation tool in polymer and materials science. *Angewandte Chemie International Edition*, **46**, 1018–1025 (2007).
- [53] Zamfir M., Lutz J.-F., Ultra-precise insertion of functional monomers in chain-growth polymerizations. *Nature Communications*, **3**, 1138, (2012).
- [54] Distefano G., Suzuki H., Tsujimoto M., Isoda, S., Bracco S., Comotti A., Sozzani P., Uemura T., Kitagawa S., Highly ordered alignment of a vinyl polymer by host-guest cross-polymerization. *Nature Chemistry*, **5**, 335–341, (2013).
- [55] Mes T., Van der Weegen R., Palmans A. R. A., Meijer E. W., Single-chain polymeric nanoparticles by stepwise folding. *Angewandte Chemie International Edition*, **50**, 5085–5089, (2011).

- [56] Giuseppone N., Lutz J.-F., Materials chemistry: Catalytic accordions. *Nature*, 473,40–41, (2011).
- [57] Bates F. S., Hillmyer M. A., Lodge T. P., Bates C.M., Delaney K. T., Fredrickson G. H., Multiblock polymers: Panacea or Pandora's Box, *Science*. 336, 434–440, (2012).
- [58] Berthet M. A., Zarafshani Z., Pfeifer S., Lutz J.-F., Facile synthesis of functional periodic copolymers: A step toward polymer-based molecular arrays. *Macromolecules*. 43,44–50, (2010).
- [59] Baradel N., Gok O., Zamfir M., Sanyal A., Lutz J.-F., Sequence-controlled polymerization using dendritic macromonomers: Precise chain-positioning of bulky functional clusters. *Chemical Communications*, 49, 7263–7362, (2013).
- [60] Rieger E., Arda Alkan A., Manhart A., Wagner M., Wurm R. F., Sequence-Controlled Polymers via Simultaneous Living Anionic Copolymerization of Competing Monomers, *Macromolecular Rapid Communications*, 37,833-839, (2016).
- [61] Solleder S. C. & Meier M. A. R., Sequence control in polymer chemistry through the Passerini three-component reaction. *Angewandte Chemie International Edition*, 53, 711–714 (2014).
- [62] Zydziak N., Feist F., Huber B., Mueller J.O., Barner-Kowollik C., Photo-induced sequence defined macromolecules via hetero bifunctional synthons. *Chemical Communications*, 51, 1799–1802, (2015).
- [63] Gutekunst W.R., Hawker CJ., A General Approach to Sequence-Controlled Polymers Using Macrocyclic Ring Opening Metathesis Polymerization..*Journal of American Chemical Society*, 137, 8038–8041, (2015).
- [64] Börner H.G., Strategies exploiting functions and selfassembly properties of bioconjugates for polymer and materials sciences. *Progress in Polymer Science*, 34, 811–851, (2009).
- [65] Eckhardt,D., Groenewolt M., Krause E., Börner H.G., Rational design of oligopeptide organizers for the formation of poly(ethylene oxide) nanofibers. *Chemical Communications*, 2814–2816, (2005).

- [66] Frauenrath H., Jahnke E., A general concept for the preparation of hierarchically structured pi-conjugated polymers. *Chemistry- A European Journal*, 14, 2942–2955 (2008).
- [67] Hartgerink J.D., Beniash E., Stupp S.I., Self-assembly and mineralization of peptide-amphiphile nanofibers. *Science*, 294, 1684–1688, (2001).
- [68] Petka W.A., Harden J.L., McGrath K.P., Wirtz D., Tirrell D.A., Reversible hydrogels from self-assembling artificial proteins. *Science*, 281, 389–392, (1998).
- [69] Schnitzler T., Herrmann A., DNA block copolymers: Functional materials for nanoscience and biomedicine. *Accounts of Chemical Research*, 45, 1419–1430, (2012).
- [70] Hill D.J., Mio M.J., Prince R.B., Hughes T.S., Moore J.S., A field guide to foldamers. *Chemical Reviews*, 101, 3893–4012, (2001).
- [71] Terashima T et al., Single-chain folding of polymers for catalytic systems in water. *Journal of American Chemical Society*, 133, 4742–4745, (2011).
- [72] Baradel N., Fort S., Halila S., Badi N., Lutz J.F., Synthesis of single-chain sugar arrays. *Angewandte Chemie International Edition*, 52, 2335–2339, (2013).
- [73] Aitken B.S et al., Precision ionomers: Synthesis and thermal/mechanical characterization. *Macromolecules*, 45, 681–687, (2012).
- [74] Hartmann L., Häfele S., Peschka-Süss R., Antonietti M., Börner H.G., Tailor-made poly(amidoamine)s for controlled complexation and condensation of DNA. *Chemistry- A European Journal*, 14, 2025–2033, (2008).
- [75] Lecommandoux S., Precision polymer materials. *European Journal Polymer*, 62, 244–246, (2014).
- [76] Kermagoret A., Jérôme C., Christophe D., Debuigne A., In situ bidentate to tetradentate ligand exchange reaction in cobalt-mediated radical polymerization. *European Journal Polymer*, 62, 312–321, (2014).

- [77]Suat Taskin O., Temel B.A., Atilla Tasdelen M., Yagci Y., Synthesis of block copolymers by selective H-abstraction and radical coupling reactions using benzophenone/benzhydrol photoinitiating system. *European Journal Polymer*, 62, 304-311, (2014).
- [78]Simula A., Nurumbetov G., Anastasaki ., Wilson P., Haddleton D. M., Synthesis and reactivity of a,xhomotelechelic polymers by Cu(0)-mediated living radical polymerization. *European Journal Polymer*, 62, 294-303, (2014).
- [79] Mudraboyina P., Obadia M. M., Abdelhedi-Miladi I., Allaoua I., Drockenmuller E., Versatile click functionalization of poly(1,2,3-triazolium ionic liquid)s. *European Journal Polymer*, 62, 331-337, (2014).
- [80]Srichan S., Mutlu H., Lutz J., On the synthesis of sequence-controlled poly(vinyl benzyl amine-co-N-substituted maleimides) copolymers. *European Journal Polymer*, 62, 338-346, (2014).
- [81]Malins E. L., Amabilino S., Yilmaz G., Isikgor F. H., Gridley B.M., Remzi Becer C., Precise insertion of clickable monomer along polymer backbone by dynamic temperature controlled radical polymerization. *European Journal Polymer*, 62, 347-351, (2014).
- [82]Smits F. C.M., Castelijns WA., Van Hest Jan C.M., Crosslinked ELP-based nanoparticles, using the strain promoted azide–alkyne cycloaddition. *European Journal Polymer*, 62, 386-393, (2014).
- [83]Moore B.L., Annhelen Lu., Moatsou D., O'Reilly R.K., The effect of polymer nanostructure on diffusion of small molecules using tryptophan as a FRET probe. *European Journal Polymer*, 62, 380-385, (2014).
- [84]Lee S.H., Ouchi M., Sawamoto M., Chain extension of center-functionalized polystyrene via radical–radical coupling: Periodic introduction of complementary hydrogen bonding interaction site on polymer chain. *European Journal Polymer*, 62, 400-408, (2014).
- [85]Altintas N., Schulze-Suenninghausen D., Luy B., Barner-Kowollik C., ABC-type miktoarm star terpolymers accessed by H-bonding driven supramolecular self-assembly. *European Journal Polymer*, 62, 409-417, (2014).

[86] Poggi E., Guerlain C., Debuigne A., Detrembleur C., Gimes D., Hoepfener S et al., Stimuli- responsive behavior of micelles prepared from a poly(vinyl alcohol)- block-poly(acrylic acid)-block-poly (4-vinylpyridine) triblockterpolymer. *European Journal Polymer*, 62, 48-425, (2014).

[87]Juncker T., Wenn B., Continuous photoflow synthesis of precision polymers., *Reaction Chemistry and Engineering*. 1, 60-64, (2016).

[88] Lutz J.F., Lehn J.M., Matyjaszewski K., From precision polymers to complex materials and systems. *Nature Reviews Materials*, (2016).

[89] Webster O. W., *Living polymerization methods*. *Science*, 251, 887–893, (1991).

Chapitre III

La synthèse itérative

3.1. Synthèse itérative :

La synthèse itérative via un support insoluble est l'une des meilleures voies pour la régulation des séquences monomères. Les monomères peuvent être connectés de manière séquentielle étape par étape avec lavage des réactifs non réagis. La méthode de synthèse itérative est souvent utilisée pour la préparation de polymères à séquences contrôlées.

La synthèse itérative est très utile en chimie organique, elle permet l'automatisation des séquences de la réaction pour synthétiser des molécules à l'échelle nanométrique. Récemment, cette technique a pris l'importance comme étant une stratégie de synthèse répondue pour construire des dendrimères et d'autres systèmes supramoléculaires. Les voies de la synthèse itérative ouvrent une approche à la synthèse des oligomères ou des précurseurs de polymères. En outre les molécules aliphatiques linéaires construites de blocs peuvent être assemblées [1].

En 1940, les premiers segments en séquences définis ont été préparés en connectant des unités monomères par la méthode itérative, ainsi des structures ordonnés d'oligosaccharides [2], d'oligonucléotides [3] ou des alcanes qui portent un groupe hydroxyle supplémentaire « alkenol » [4] ont été synthétisées par cette technique.

En 1963, *Bruce Merrifield* [5] a découvert une nouvelle stratégie pour la synthèse des tétrapeptides via le cycle de processus répétés de la déprotection/amidification des acides aminés liés à une résine réticulé de poly(styrene-co-divinyl benzene). Cette découverte a déclenché la naissance d'une librairie avec une variété de structures, qui n'est pas seulement restrictive au peptide mais elle est élargie à de nombreux types de séquences de monomères. Egalement, *Mütter, Bayer et al.* ont ciblé la synthèse peptidique mais ils l'ont fait avec un autre concept, leur intention a été dirigée vers l'utilisation des supports solubles de poly (éthylène glycol) pour la synthèse peptidique [5,6].

Que ce soit la synthèse sur support solide ou liquide, les deux stratégies présentent des avantages et des limites. Cependant, le choix de la méthode est bien dicté par les besoins demandés par la synthèse et la structure ciblée (longueur de la séquence...). Dans cette partie, les deux techniques avec une approche de leur actualité sont décrites avec plus de détails.

3.2. Synthèse sur phase solide (SPS):

Grâce à *Bruce Merrifield*, le concept de la synthèse par phase solide a ouvert toute une nouvelle option qui a attiré l'attention de la communauté scientifique en chimie organique à nos jours.

Dans la synthèse traditionnelle en chimie organique, l'isolement et la caractérisation des intermédiaires de la réaction est nécessaire comme preuve rassurante de la structure chimique du produit. L'isolement des intermédiaires a été souvent essentiel pour des raisons pratiques, l'accumulation des produits secondaires résultant des étapes de la synthèse consécutives pourrait conduire à un mélange complexe de produits difficiles à transformer ou fractionner en produits purs.

En revanche, dans la chimie de la phase solide, un excès de réactifs est souvent utilisé pour forcer et diriger la réaction à l'achèvement le plus possible. En plus, plusieurs étapes de la réaction sont réalisées successivement avec seulement un simple lavage des réactifs en excès entre deux étapes, depuis le support solide. En conséquence, une bonne planification avec optimisation de la voie de la synthèse est nécessaire. En outre, les produits clivés du support solide exigent une purification et caractérisation avec soins et attention.

Cependant, la technique de SPS n'aurait pas été possible sans le progrès des techniques de purifications et de méthodes analytique telles que l'HPLC, la spectroscopie de masse, l'électrophorèse capillaire, la RMN et l'analyse automatisé des acides aminés.

Ainsi, une grande variété d'agent de liaison (linker), de groupes protecteurs, de réactifs de couplage, supports solides, ainsi que des extensions à d'autres zones de la chimie organique ce sont apparus, telle que la synthèse d'oligonucléotides [8,9], synthèse organique par phase solide [10-11] ou d'oligosaccharides[12].

La technique de la synthèse sur phase solide a été adoptée avec enthousiasme par les biochimistes, par les pharmacologues et bien d'autres, cette technique porte des réponses pour accomplir la synthèse analogue des peptides naturels. En effet, la méthodologie de Merrifield des années 1964 est encore pratiquée de nos jours. Ce concept a été développé pour les biopolymères, plusieurs laboratoires et entreprises sont axés vers le développement de la technologie et des procédés chimiques appropriés à la SPS. Cela conduit à une nouvelle branche de chimie, la chimie combinatoire qui a changé profondément les approches des nouveaux médicaments, nouveaux catalyseurs ou des nouvelles découvertes de composés naturels.

L'utilisation d'un support solide pour la synthèse organique repose sur quelques exigences, parmi eux, nous citons les plus principales :

Il est nécessaire d'avoir :

- Un matériau polymère réticulé et insoluble, inerte aux conditions de la réaction.
- Quelques moyens pour connecter le substrat à cette phase solide (connexion ou *linking*) qui permettent le clivage sélectif de quelques ou de tous les produits depuis le support solide pendant la synthèse.
- Une stratégie chimique de protection pour permettre la protection sélective et la déprotection des groupes réactifs.

Merrifield a commencé à chercher le meilleur support, connecteur, groupements protecteur de l'amine et les conditions de clivage qui conviennent, il a fini par choisir le Polystyrène réticulé avec la di-vinylbenzène (DVB), ce dernier est utilisé pour faire des résines échangeuses d'ion pour la chromatographie sur colonne, c'est la première résine utilisée dans l'histoire de la synthèse de la phase solide. A la fin des années 1962, *Merrifield* a démontré qu'il est possible de synthétiser un tetra-peptide en utilisant le groupe carbobenzoxy pour la protection de l'amine et l'acide hydrobromique/Acide acétique (HBr/HOAc) pour la déprotection des groupements amines de la chaîne du peptide en croissance [5]. Avant il y avait un doute à propos ces techniques synthétiques mais c'est au début des années 80 que la méthode de SPS a été acceptée depuis la communauté scientifique, de ce fait *Merrifield* a eu le Prix Nobel de chimie en 1984.

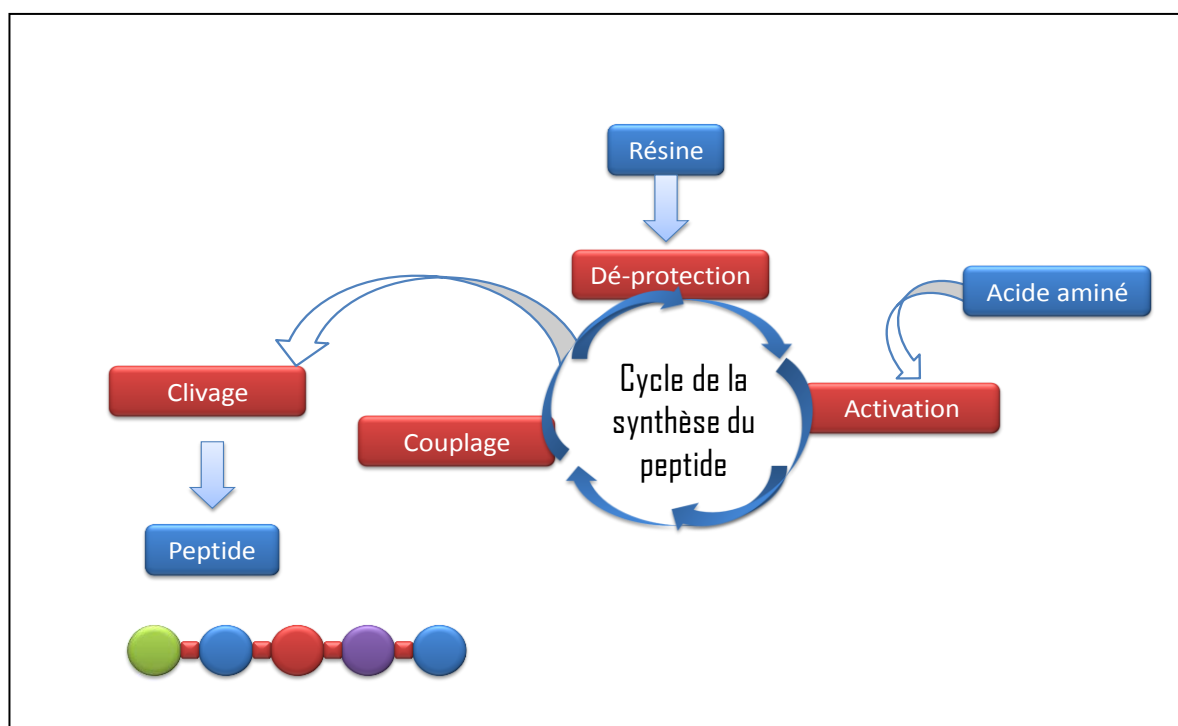
Cette technique est basée sur un substrat qui est ancré sur un support à travers une liaison covalente, Typiquement, les réactions sur phase solide sont réalisées par une agitation spéciale (shaking) du support solide avec un mélange de solvants et réactifs, suivi après par une filtration du mélange et un lavage du support avec des solvants adéquats. Le produit clivé du support solide est souvent très pure, il peut être utilisé comme il est ou bien il peut être purifié par recristallisation ou Chromatographie.

Généralement, il n'est pas nécessaire de sécher le support solide entre les étapes des différentes réactions. Cependant, un simple séchage avec le solvant qui lui convient est suffisant, cette étape nécessite une attention particulière surtout pour la dernière étape avant le clivage car les impuretés adsorbées physiquement par le support seront absorbés au cours du clivage et donc, le produit final sera contaminé.

3.3. Synthèse des peptides sur phase solide (SPPS) :

Selon la technique de Merrifield, le peptide est lié à un support insoluble, tandis que tous les réactifs non réagis, restés à la fin de chaque étape de la synthèse peuvent être éliminés par un processus de lavage qui permet une certaine économie dans le temps de la réaction.

Cette méthode implique l'insertion des acides aminés pour avoir la séquence de peptide désirée, dont la chaîne est fixée à la matrice du support solide. Ensuite et tout simplement, le peptide peut être retiré du support polymère (figure 3.1). Pendant chaque étape de la synthèse, des tests rigoureux du produit sont indispensables afin de vérifier sa qualité et confirmer l'attachement des unités.



Grace à la diversité des fonctions biologiques des peptides et des protéines, il est beaucoup plus facile à comprendre leur importance dans la méthode de synthèse de peptides. Bien que ces derniers soient construits depuis des acides aminés reliés par des liaisons peptidiques, le développement des méthodes de synthèse efficaces est en croissance continue. Cependant, afin d'éviter quelques problèmes probable de cette synthèse (réactions secondaires ...) des stratégies de protection ont été développées.

3.3.1. La résine :

Ils existent plusieurs types de résines pour la synthèse en phase solide, quelques exemples sont cités ici :

Les résines en Polystyrène sont les plus utilisées dans la synthèse des peptides en phase solide, mais d'autres matrices en Polyacrylate, Polyacrylamide et Polyéthylène glycol [13] ont été aussi utilisés mais ils n'ont pas encore gagné une telle popularité que celle du Polystyrène.

La plupart des résines en Polystyrène utilisées dans la chimie de la phase solide, contiennent 1% or 2% di-vinylbenzène (DVB) comme agent de réticulation. elles sont préparées et utilisées sous forme de petites perles sphériques avec des diamètres allant de moins d'un micron à 750 microns. Elles sont insolubles dans les solvants organiques connues, elles sont plutôt solvatées et gonflées par les solvants aprotiques (toluène, DMF, DCM ...), 1% d'une résine réticulé en DVB gonfle à seulement 2 ou 4 fois son volume original dans le DCM. Le facteur de gonflement est important dans la SPS, en fait, la résine qui gonfle plus, possède un taux plus élevé de diffusion des réactifs dans le cœur de la matrice, plus le temps de réaction est court. Il existe bien d'autres types de résines, les résines dérivées de Polyacrylamide sont plus hydrophiles que celles en Polystyrène telle que la résine Kieselguhr [14].

Des copolymères en PEG, formés par 70% PEG greffé a une matrice de Polystyrène réticulé sont connus par la résine Tengagel.

Les gels Silica commerciaux diffèrent dans la taille des particules, la taille des pores et leur surface. Les résines Silica avec de larges tailles de pores (25-300 nm) sont utilisées pour la synthèse automatisée en phase solide des oligonucléotides, elles présentent des particules de tailles assez régulières et une bonne stabilité mécanique.

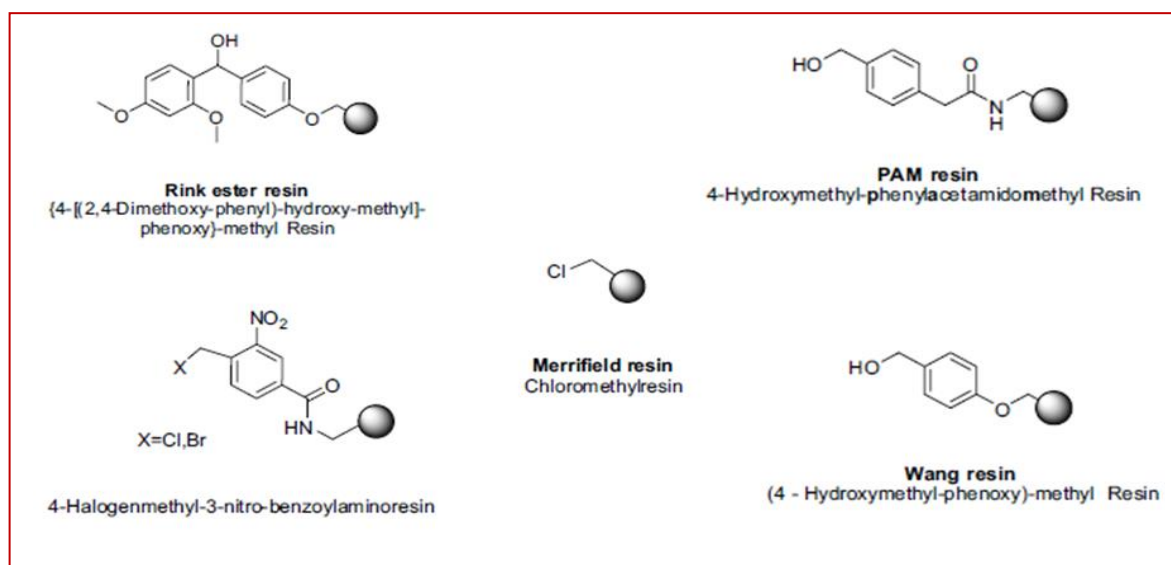


Figure 3.2. Quelques exemples de résines utilisées dans la synthèse en phase solide.

3.3.2. Les connecteurs « linkers » :

Principalement, un connecteur porte un groupe protecteur bi-fonctionnel, il est attaché à la molécule par l'intermédiaire d'une liaison labile aux conditions du clivage et au polymère de la phase solide à travers une liaison plus stable. Un connecteur idéal doit accomplir quelques critères importants, il faut qu'il ne soit pas cher et disponible, l'attachement de produit de départ doit être réalisé avec un rendement élevé, il doit être stable à la chimie utilisée dans la synthèse et le clivage doit être efficace sous des conditions qui ne détruisent pas la qualité du produit finale.

Le rôle du connecteur dans la synthèse sur support solide est aussi important, il permet de laisser l'espace entre la résine et le peptide, ce dernier peut être mieux assemblé si cet espace est plus distant, ceci facilite parfois mieux et rend la caractérisation plus claire (RMN) [15,16]. Les connecteurs contiennent généralement un groupe carboxylique, ce qui permet une fixation irréversible des connecteurs durant l'attachement successive ou le clivage.

3.3.3. Stratégie de protection :

Le peptide est construit par dé-protection/couplage successive et des étapes de lavage. Avant l'étape de couplage, il y a souvent une étape de pré-activation pour l'entrée de l'acide aminé protégé.

Les principales stratégies de protection utilisées en SPPS sont des méthodes *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) et fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc). Dans la première stratégie, le Boc sert à la protection temporaire des groupements α -amines. Il peut être éliminé par un traitement acide (50% de TFA dans le DCM). La chaîne latérale des acides aminés est protégée de façon permanente avec le benzyl ou d'autres groupements protecteurs qui sont clivable par un acide fort à la fin de la synthèse.

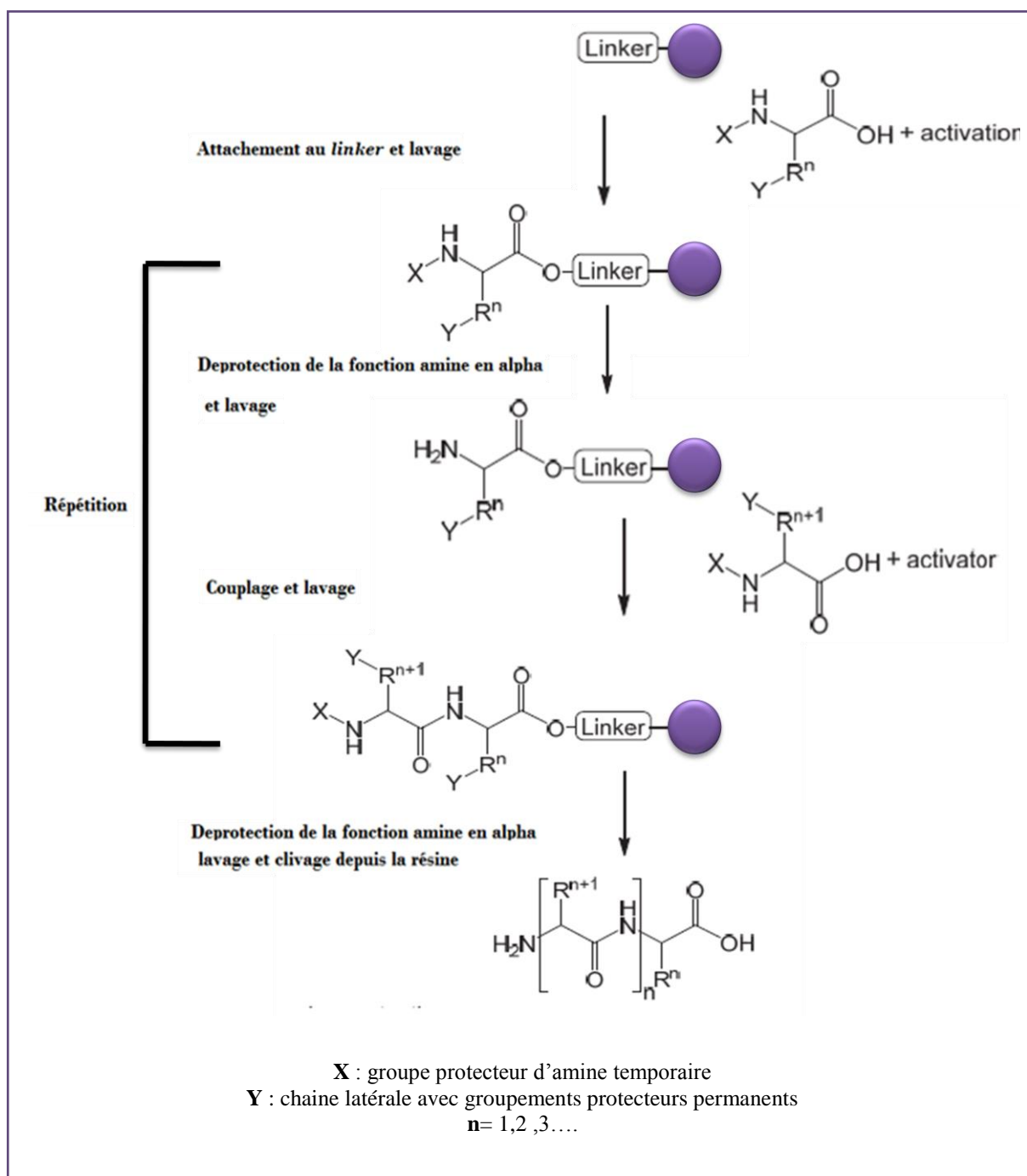


Figure 3.3. Principe généralisé de la synthèse en phase solide.

Différemment de la stratégie Boc, dans la stratégie Fmoc, le groupement temporaire Fmoc peut être éliminé avec une base (20% de Piperidine dans le DMF) tandis que le t-butyl et le groupement permanent Boc de la chaîne latérale peuvent être éliminé par un acide (TFA) dans l'étape du détachement depuis le support solide.

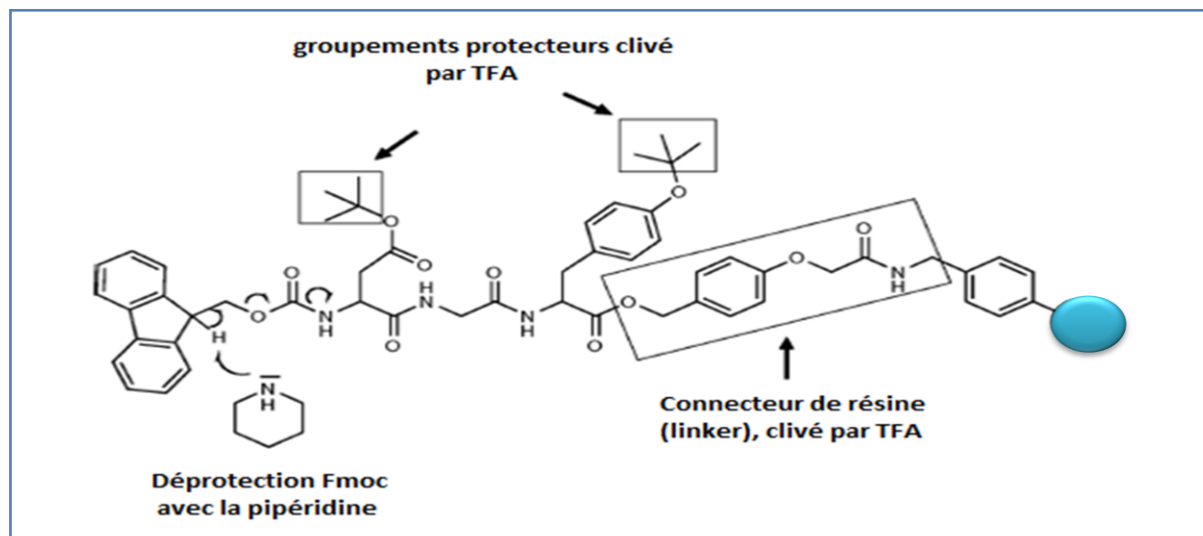


Figure 3.4. Stratégie Fmoc dans la SPPS. Le groupement Fmoc est clivé sous des conditions basiques avec la piperidine, tandis que les groupes protecteurs de la chaîne latérale sont clivés dans des conditions acides via TFA.

Dans d'autres cas, le groupe protecteur peut être éliminé sélectivement dans des conditions plus douces. Par exemple, le groupement trityl peut être éliminé de la chaîne contenant la sérine, thréonine et la tyrosine, avec seulement 1% de TFA dans le DCM, tout en gardant le linker et les groupements protecteurs t-butyl et Boc, intacts. Bien que la méthode Fmoc/t-Bu soit plus souple et plus utilisée, la stratégie Boc/Bn pour la synthèse des peptides en phase solide est encore en cours de développement [17].

Tableau 3.1. Comparaison entre les deux stratégies utilisées (Boc/Fmoc)

Boc	Fmoc
<ul style="list-style-type: none"> • Moins chers • Conditions surs pour le clivage finale • Clivage par HF, • HF est hautement toxique • Le clivage final est difficile à automatiser • Utile si les composants de base-labile sont présents 	<ul style="list-style-type: none"> Dé-protection et clivage finale doux Le clivage final peut être contrôlé par UV. Clivage par TFA Facilement automatisée Utile pour les composants acide-labile.

Malgré les avantages que présente la stratégie Fmoc, et qu'elle reste préférée que par rapport à celle de Boc, il n'y a pas de stratégies universelles pour les groupes protecteurs, ceci dépendra essentiellement des produits de synthèse et les résultats peuvent varier largement.

3.3.4. Couplage :

La liaison peptidique est formée par une réaction de couplage entre l'acide carboxylique et l'amine. Cette étape ne se produit pas sans l'activation à température ambiante, des températures élevées nécessaire pour la réaction de condensation directe conduit souvent à un mélange de produits indésirables. Il existe plusieurs réactifs et méthode pour le couplage des peptides (HBTU, COMU143, HCTU144, HDMC145, and PyClock146.147...) [18-21].

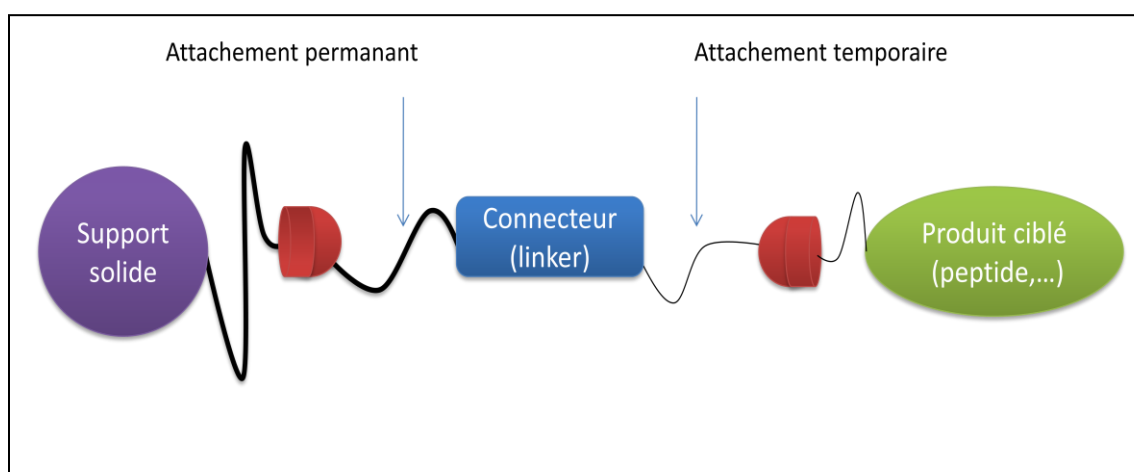


Figure 3.5. Illustration et simulation de l'attachement du produit ciblé au support solide.

Les réactifs de couplage dans la synthèse peptidique se sont évolués, au début des années 1955, dicyclohexylcarbodiimide (DCC) a été introduit et visé pour être utilisé comme un agent de couplage industriel, néanmoins, les carbodiimides ne permettent pas un couplage ultime, leur réactivité élevée provoque la racémisation et des réactions secondaires durant le couplage. En fait, l'utilisation de la collidine, la 2,3,5,6-tetraméthylpyridine or l'octahydroacridine au lieu de l'éthyl-diisopropylamine (DIEA) ou la *N*-méthylmorpholine peut faciliter l'élimination du processus de la racémisation [22,23].

En 1970, l'hydroxybenzotriazole (HOBt) a été introduit comme additif pour la suppression efficace de la racémisation par König et Geiger [24]. *Carpino* a présenté 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt) avec un effet meilleur que HOBt. Cependant, les deux agents de couplage HOBt et HOAt possèdent des propriétés explosives, de ce fait, 2-cyano-2-(hydroxyimino)acetate (Oxyma) a été proposé [25]. En plus que ce dernier garde une

efficacité de couplage similaire ou meilleure que HOAt et HOBt, il possède la capacité d'éliminer la racémisation.

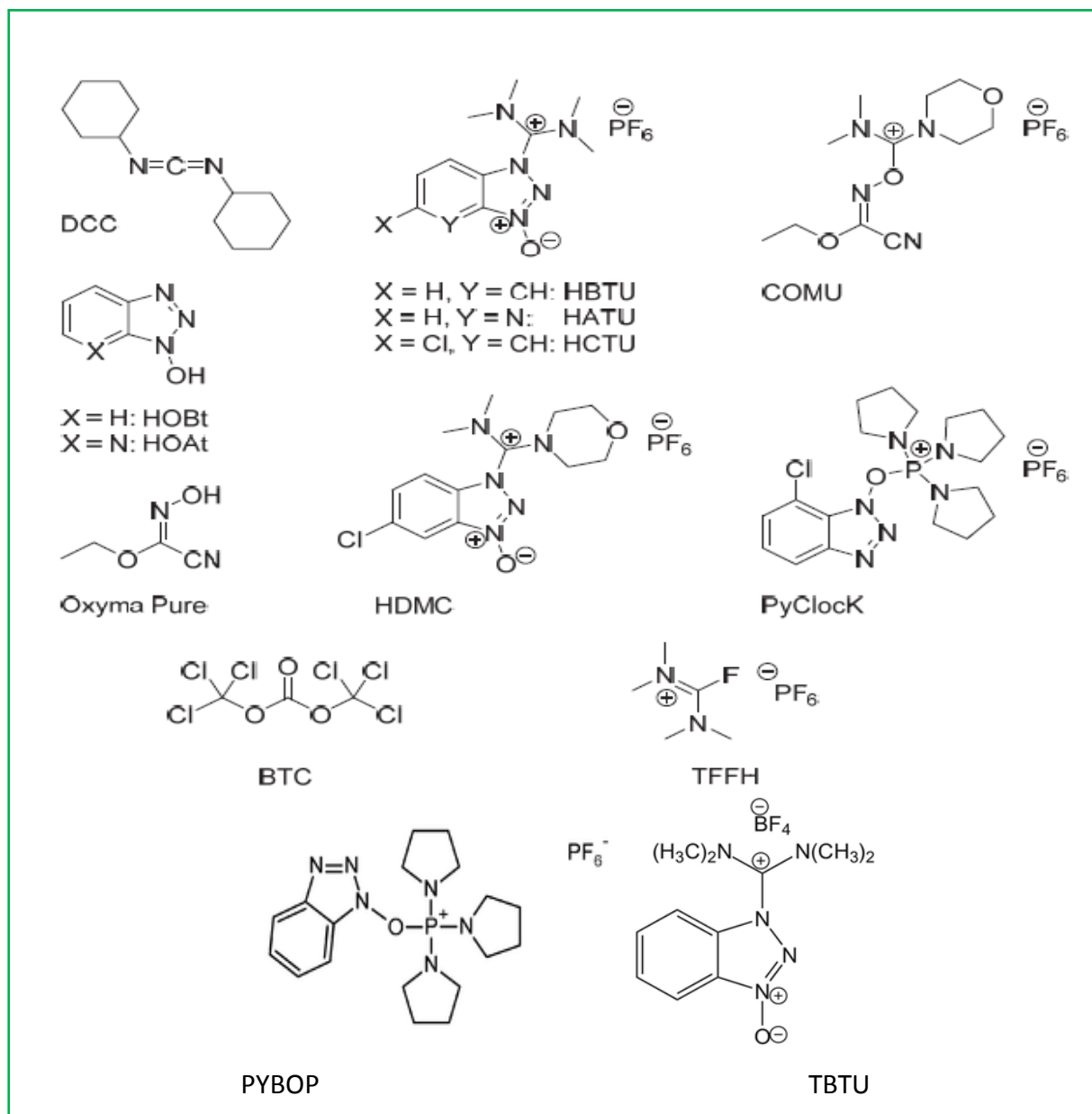


Figure 3.6. Quelques agents de couplage utilisés (DCC/HOBt, HOAt or Oxyma Pure, HBTU, HATU, HCTU, COMU, HDMC, PyClock, BTC, TFFH, TBTU et PyBop).

Il existe une large variété d'agents de couplage. Cependant, il est important de choisir le bon produit qui porte une efficacité élevée pour la synthèse du peptide d'un coût, et pour le secteur industriel d'un autre coût (prix, efficacité ...).

Toujours d'un point de vu industriel et synthétique. Le rendement doit être élevé sans la nécessité d'un refroidissement ou d'un chauffage. Le coupleur idéal doit être avec une possible utilisation dans les deux approches de synthèse (solide et liquide), autrement dit, il doit être soluble même à des concentrations élevées dans la plupart des solvants utilisés tout en gardant la stabilité de la solution pour une longue période.

Le contrôle des impuretés et des réactions secondaires doit être possible. A la fin, le peptide doit être isolé facilement et il faut bien un traitement à un moindre coût possible et avec sécurité.

La mise en production doit être performée le plus facilement possible et ne doit pas exiger des équipements sophistiqués. En préférence, le processus doit être exécuté dans des conditions de réactions standards. Malgré la diversité des agents de couplage, Il faut bien choisir avec attention les conditions appropriées pour le bon maitien du processus ainsi que pour cibler l'aboutissement aux besoins industriels.

3.3.5. La protection de la chaine latérale (side chain protection) :

La protection de la chaine latérale est primordiale dans la synthèse en phase solide et s'avère comme une étape délicate, particulièrement dans le cas de la préparation des peptides avec de longues chaines. Plusieurs stratégies doivent être prises en considération, la compatibilité des groupements protecteurs avec les stratégies de leur élimination doit être planifiée avec précaution.

Les chaines d'acides aminés portent un bouquet de groupes fonctionnels parfois de réactivité non spécifiques, c'est pour cela que leur protection est importante dans la synthèse en phase solide, plusieurs groupes protecteurs sont fait pour ça, ils sont basés généralement sur un groupement benzyl (Bzl) ou tert-butyl (tBu).

Bien évidemment, cette protection dépend de la séquence peptidique et du type de la N-terminal protection utilisée. Ce sont soit des groupements permanants ou semi-permanents, car ils peuvent résister dans de multiples cycles de traitement chimique durant la synthèse et sont éliminés une fois la synthèse du peptide est finie par seulement un traitement avec des acides forts.



Figure 3.7. La technologie de synthétiseur automatisé de protéines conçue spécifiquement pour la synthèse multiple de peptides en phase solide. (*Genetic Engineering and Biotechnology News*)

Dans le but de développer la recherche dans le domaine de la synthèse en phase solide, les techniques peuvent être facilement automatisées, grâce à la simplicité des étapes de ces stratégies, telle que l'introduction de l'agitation typique (solvants et réactifs) et de la filtration.

La figure 3.7, montre l'appareil de synthétiseur automatisé, qui peut être utilisé pour effectuer des synthèses de peptides à haut débit avec une production évolutive de peptides d'une pureté élevée pour la recherche ou pour des applications cliniques.

3.4. Synthèse des peptides en phase liquide :

Dans la synthèse classique de peptide en phase liquide, il existe plusieurs imperfections en terme de manipulation, une perte de produits est bien remarquable pendant les étapes d'isolation et purification des intermédiaires. Cependant, plusieurs démarches ont été accomplies dans la synthèse des peptides en phase solide, ce qui a poussé à trouver des solutions pour la synthèse en phase liquide. Par exemple, les groupements protecteurs développés en *SPPS* (Solid Phase Peptide Synthesis) ont été bien utiles pour la synthèse des peptides en phase liquide *SPPL*. Ainsi, les principales voies de synthèses en *SPPL* utilisent le

groupement protecteur butyloxycarbonyl (Boc) pour bloquer les fonctionnalités aminées de la chaîne, et le groupement protecteur 9-fluoroenyl methoxycarbonyl (Fmoc) pour bloquer les mêmes fonctionnalités [26,27].

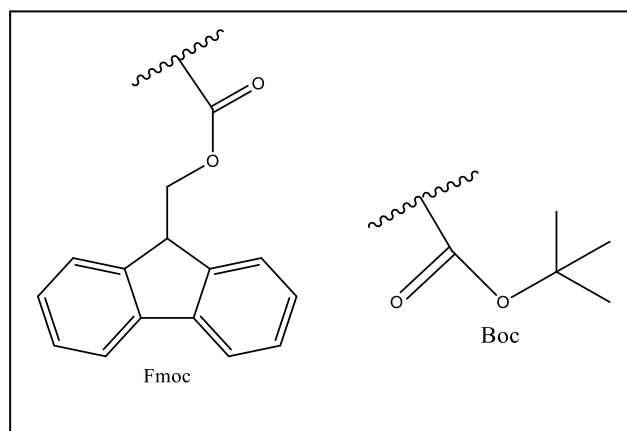


Figure 3.8. Structure des groupements protecteurs Fmoc et Boc.

Comme mentionné dans le paragraphe ci-dessus, La synthèse en phase liquide se base sur l'utilisation d'un support polymère soluble qui peut être utilisé comme un alternative à la synthèse en phase solide [28], les supports solubles en polymères combinent à la fois les avantages de la synthèse en solution (l'homogénéité du milieu, l'accessibilité des groupes fonctionnels, une caractérisation facile dans chaque étape, etc.) et de la synthèse en phase solide (isolation des produits par une simple précipitation, En plus, l'introduction d'un connecteur (linker) clivable à une extrémité de la chaîne polymère donne la possibilité de l'isolation des segments finaux de la séquence ordonnée depuis le support polydispersé. En effet, JF.Lutz et son groupe ont démontré la formation de séquence ordonnée d'oligomères à travers le mécanisme de croissance $AB + CD$ or $AB + AB$ en utilisant des supports solubles clivables et non-clivables [29,30].

L'introduction d'un connecteur clivable de type *Wang* a permet l'isolation des séquences ordonnées d'oligomères et leur caractérisation par la spectroscopie en masse. Le (*Linker* Wang) est souvent attaché au substrat à travers la formation d'un ester benzylique ou une liaison éther, qui peut être clivée par un traitement acide modérée.

Dance ce travail, le concept est élargi à l'utilisation d'un support clivable qui porte un connecteur du type « Rink amide linker », le P-[(R,S)- α -[1-(9Hfluorenyl)-methoxyformamido]-2,4-dimethoxybenzyl]- acide phenoxyacétique utilisé pour la formation des produits amides [31,32].

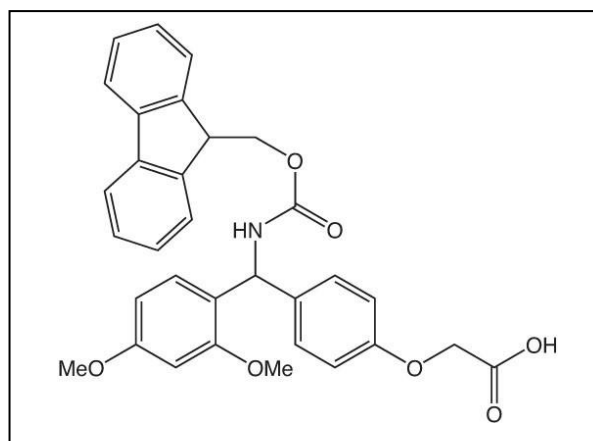


Figure 3.9. Structure du Fmoc-Rink amide linker (Knorr linker). *iris-biotech*.

De ce fait, la synthèse d'un tetrapeptide sur un support soluble en polystyrène -Rink-amide modifié a été réalisé, les résultats obtenus ont été comparé avec ceux obtenus dans la synthèse en phase solide du même oligopeptide.

Un support soluble hydrophobique a été utilisé pour deux raisons, d'une part pour la synthèse du tetra-peptide et d'une autre part pour la synthèse de copolymères amphiphiles bio-hybrides (voir détails dans la partie expérimentale).

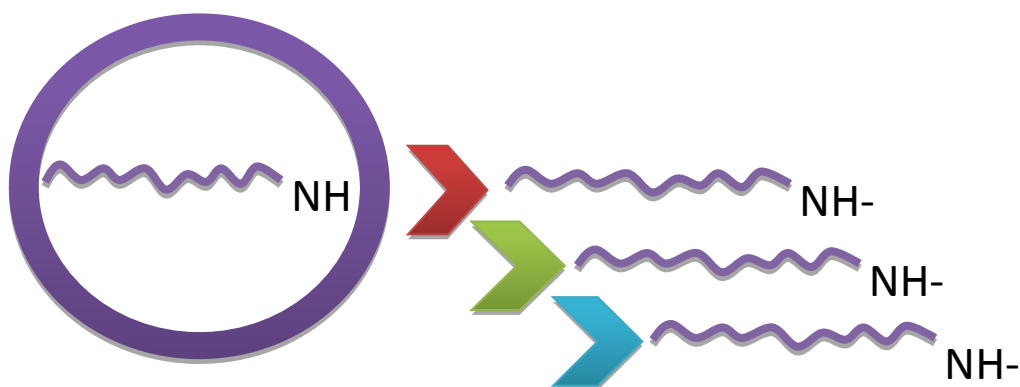


Figure 3.10. Illustration schématique de la synthèse en phase liquide avec plusieurs choix de monomères d'addition (AA, AB, BB or CD).

Les polymères utilisés comme support solubles peuvent être sous forme de macromolécules linéaire, branchés dendrimères, ils sont solubles dans le milieu liquide et peuvent être utilisés pour dans la chimie homogène ce qui leur permettent de jouer le rôle d'alternatives intéressants aux résines de polymères réticulés pour la synthèse en phase solide

[33]. A la fin de la réaction, le support soluble (polymère) peut être précipité dans un non-solvant et récupérer par filtration. En effet, Les supports solubles en polymères sont de plus en plus utilisés[34,35] pour la préparation des séquences de polymères non naturels et bien définies[35], ils peuvent être préparés par plusieurs méthodes de polymérisation.

Les applications des polymère-peptides bioconjugués vont bien au-delà du domaine de la PEGylation (figure 3.11) et nécessitent une large palette des polymères synthétiques, l'utilisation du poly (méthacrylate) comme support soluble organique a été également effectuée et été considérée comme une nouvelle plate-forme pour la préparation des polymère-peptides conjugués [36,37].

La génération de la bioactivité considère les polypeptides comme le langage de la biologie qui transfère des signaux dans des systèmes biologiques complexes. Ces signaux sont générés. Ces unités qui donnent les signaux sont fréquemment de petites entités de peptides avec moins de 30 unités d'acides aminés. Ainsi, il semble qu'il est possible d'intégrer le domaine de ces peptides avec les polymères synthétiques, pour préparer des polymère-peptides conjugués ayant un sens biologique.

La stratégie de l'association des polymères d'origines naturels et synthétiques ensemble permet l'obtention des macromolécules hybrides, généralement, ces dernières sont connues comme des « polymères bioconjugués » (polymer bioconjugates), elles sont trouvées fréquemment dans la littérature sous la forme « peptide-polymère conjugués ». La recherche dans ce domaine attire de plus en plus la motivation de la science pharmaceutique, où la conjugaison (*conjugation*) des peptides ou des protéines avec le PEO a été un sujet central dans quelques décennies [38,39].

En fait, l'attachement covalent du PEO à des protéines thérapeutiquement actives (processus de la PEGylation) conduit à une stabilité améliorée par la prévention de l'agrégation, et réduit à la fois l'immunogénicité et la toxicité des composés. Cela augmente le temps de demi-vie de la clairance sanguine et la biodisponibilité *in vivo* du médicament [40-42].

Le terme "bio-conjugués" (bioconjugates) est attribué à toute macromolécule synthétique lié de manière covalente aux segments biologiques, il suffit que ces derniers soient trouvés dans des organismes vivants, tels que les lipides, les acides nucléiques, peptide ou carbohydrates. Cependant, la bio-conjugation n'est pas limitée au PEO, mais peut être élargit d'une diversité de block synthétiques de polymères à des macromolécules multifonctionnels, elle n'est pas limitée aussi qu'aux peptides, par exemple, dans les années

1970, *Davies et col.* ont développé le concept des polymères-peptides bioconjugués par l'attachement covalent du PEG aux protéines [43-44]. *Hoffman et col.* [45] ont attaché également et avec succès des polymères stimuli-sensibles (stimuli-responsive polymers), principalement le poly(*N*-isopropylacrylamide) (poly(NIPAM)) avec des enzymes. Récemment, les polymères-peptides conjugués ont gagné une attention particulière même dans les filières de la nanotechnologie et la biotechnologie [44-46-47].

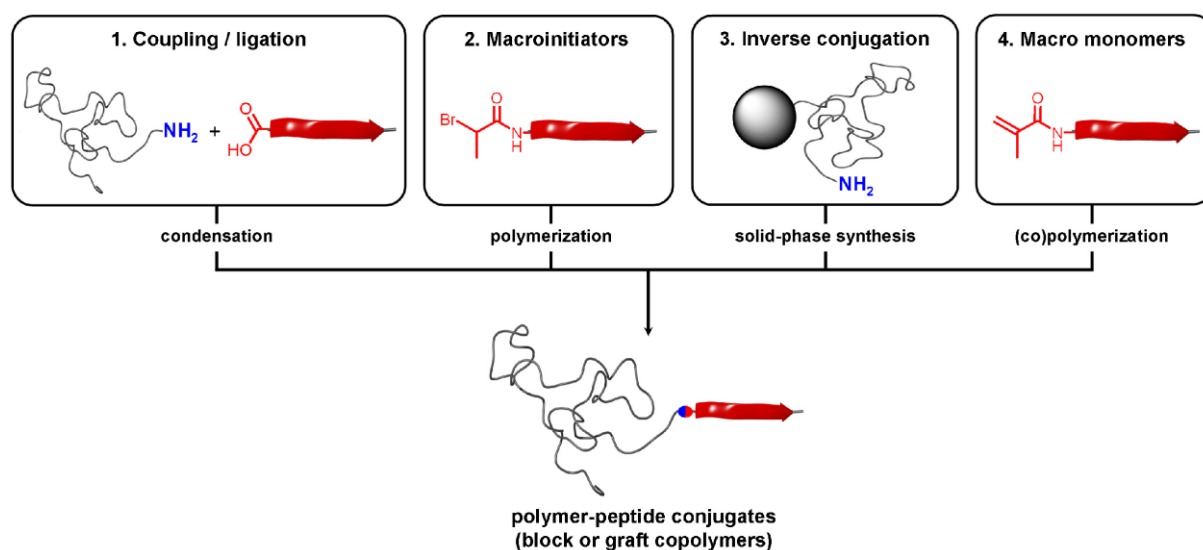


Figure 3.11. Principaux stratégies de synthèse des polymères-peptides conjugués.

Il existe bien différentes techniques pour la préparation de polymères-peptides conjugués (figure 3.11), leur préparation peut être catégorisée en plusieurs voies :

- La Stratégie de couplage : dans ce cas, les segments de peptides sont couplés pour avoir des blocs de polymère en utilisant un ou plusieurs sites réactifs
- La stratégie de polymérisation : ici, le bloc polymère synthétique est en croissance in situ depuis le segment peptidique (grafting from),
- La stratégie de conjugation inverse, où le peptide est assemblé d'une manière séquentielle sur un polymère synthétisé

Les trois techniques peuvent être réalisées en phase solide ou liquide. A travers le macromonomère, cette technique repose sur la polymérisation d'un peptide court possédant une fonctionnalité polymérisable, elle conduit à des structures en peignes. L'utilisation des

connecteurs (linkers) est devenue maintenant une condition préalable pour le processus de la conjugaison des polymères, il est donc à envisager qu'un système idéal serait composé de connecteurs (linkers) bifonctionnels pour tirer profit de la polymérisation vivante et de la bioconjugation à la fois.

Ces polymères peuvent s'auto-assembler et donner une variété de structures, élargies à des nano structure et microstructures, ainsi, ils peuvent s'organiser différemment pour mener à une multitude de formes macromoléculaires tels que des systèmes linéaires organisés, des structures complexes ou systèmes cycliques [48].

3.5. Avantages et inconvénients des deux synthèses peptidiques en phase solide/liquide :

Il est possible d'éviter l'exposition des produits à l'eau ou même d'éviter la purification chromatographique des produits intermédiaires. Il n'est pas nécessaire de sécher la résine entre les étapes de la réaction et du lavage, ce qui permet d'augmenter la vitesse de la synthèse. Un large excès de réactifs permet à utiliser grâce à la facilité de la séparation des produits. L'automation dans cette technique est un paramètre important particulièrement pour les applications dans la chimie industrielle ou combinatoire. Elle est utile pour la synthèse des oligomères ou des composés polymériques dont l'automation permet la vitesse de productivité et un rendement élevé par rapport aux techniques simples.

En plus, la séparation des intermédiaires peptidiques depuis les réactifs solubles et les solvants peut être effectuée par filtration et un lavage, ce qui permet l'économie du temps.

Le processus d'automatisation peut présenter des limites, des impuretés depuis des réactions incomplètes, des sous-produits où des réactions secondaires s'accumulent sur la résine pendant l'assemblage des chaînes et contaminent le produit final. En outre, les techniques analytiques employées pour le suivi du progrès de la réaction en solution ne sont pas souvent applicables, seulement des tests simples qualitatives de couleur sont utilisés pour détecter la présence des amines résiduels dans la phase solide ;

En phase solide, la probabilité d'avoir des agrégations intermoléculaire dans un peptide est élevée avec la longueur du peptide. Cependant, la synthèse des peptides plus larges avec des protéines à travers cette technique est limitée.

De ce fait, différentes stratégies de ligation ont évolué durant les dernières décennies pour la synthèse des petites protéines de plus de 100 résidus d'acides aminés à partir des petits

fragments synthétisés par SPPS. La méthode la plus populaire est la ligature chimio-sélective appropriée pour la synthèse des fonctionnalités thioester C-terminal et thioacides [49].

L'un des avantages de l'approche de synthèse sur phase solide est la réduction de la perte toute en évitent une séries d'étapes intermédiaires de purification après chaque ligation. En plus, pour la majorité des techniques de synthèse sur phase solide, l'utilisation des quantités en excès de chaque segment entraine la réaction jusqu'à la fin.

Il est bien clair que plus l'efficacité de synthèse des peptides longs augmente plus le défi de la purification est élevé.

Le produit brut obtenu par dé-protection/clivage du peptide synthétisé sur un support solide contient une variété de sous produits. Ces impuretés consistent généralement à des peptides avec une modification chimique à cause des réactions secondaires dans l'étape finale de la dé-protection. Le défi et la difficulté sont élevés quand il s'agit de la préparation des peptides de 50 motifs ou plus. Une synthèse réussie exige la formation d'un produit aussi uniforme que possible. En support insoluble, les réactions sont hétérogènes [50]. Ceci conduit à des différences entre la SPPS et la synthèse en solution.

Comme il a été déjà mentionné auparavant, la technique de synthèse de peptides phase solide est base sur l'utilisation d'une résine en polymère réticulé contenant des fonctionnalités active ou activable, comme un support solide.

La croissance du peptide est effectuée directement sur le support insoluble à travers une synthèse itérative. Comme le support n'est pas soluble dans n'importe quel solvant, après chaque étape de couplage (ou de déprotection), un simple lavage de la résine permet l'élimination de l'excès des réactifs et sous produits. Le peptide final est ainsi obtenu après l'étape de clivage depuis le support solide. Cependant, cette stratégie possède des limites. En plus, l'exigence d'utiliser un large excès de réactifs est l'un des inconvénients de cette méthode.

La synthèse en phase liquide utilise un support soluble et peut être utilisée comme alternative à la synthèse sur phase solide. A l'inverse, l'approche en phase liquide se produit en milieu homogène qui permet aux réactifs d'avoir un meilleur accès au support. En effet, *Janda et al.* ont montré que la nécessité d'un grand excès de réactifs et les difficultés du suivi du progrès de la réaction sur la phase solide sont parmi les inconvénients de cette méthode [51]. Les supports solubles en polymères combinent l'avantage de la synthèse en solution (homogénéité du milieu, accessibilité du groupement fonctionnel, une caractérisation facile dans chaque étape, ...) et la synthèse en phase solide (isolation simple des produits).

En outre, l'introduction d'un agent clivable de liaison (cleavable linker) à une extrémité de la chaîne polymère donne la possibilité d'isoler le dernier segment de la séquence ordonnée depuis le support polydispersé.

3.6. Conclusion :

Les polymères à séquences contrôlées possèdent un intérêt particulier envers les matériaux et les matériaux fonctionnels avancés, en effet, les techniques de polymérisation vivantes permettent le contrôle de l'étape d'initiation et de propagation sans avoir les terminaisons irréversibles et les réactions de transfert de chaîne, elle conduit à des architectures de polymères précis et bien définis, tout en gardant le paramètre du contrôle de la masse moléculaire, de la distribution et des groupement terminaux [52].

La découverte des polymères de précision a créé un milieu compétitif afin de préparer des produits avec la meilleure qualité possible, que ce soit dans le secteur académique ou industriel, aujourd'hui ils existent même des industries qui portent le nom de « polymères de précision » dans les différents continents du monde.

L'un des buts d'actualité ciblés par la recherche en chimie des polymères, est le *design* de l'auto-assemblage des polymères dans des matériaux fonctionnels à travers des techniques inspirées par des systèmes biologiques, la stratégie de mimer les structures de la nature permet la préparation des polymères beaucoup plus complexes, qui aident à la compréhension des mécanismes biologiques d'un coup, et qui permet d'élargir les applications de ces polymères dans le domaine médicale par exemple.

La synthèse itérative est un outil important pour préparer de telles structures, par exemple, l'un des intérêts de la recherche se dirige vers la synthèse de molécules d'ADN par cette stratégie.

3.7. Références bibliographiques

- [1]Feuerbacher N., Vögtle F., Iterative Synthesis in Organic Chemistry. *Topics in Current Chemistry*, 197, 1-18, (1998).
- [2]Bromund W.H., Herbst R.M., The Synthesis Of Oxazoline Derivatives Of Monosaccharides And Their Relationship To The Amino Sugars¹. *The Journal of Organic Chemistry*, 10, 267-276, (1945).
- [3]Michelson A., 745 Polynucleotides. Part II. Homopolymers of cytidylic and pseudouridylic acid, copolymers with repeating subunits, and the stepwise synthesis of polyribonucleotides. *Journal of the Chemical Society*, 3655-3669, (1959).
- [4]Parham W.E., Holmquist H.E., Cyclic Vinyl Ethers as Reagents for the Introduction of Isoprene Units into Organic Compounds. *Journal of the American Chemical Society*, 76, 1173-1175, (1954).
- [5]Merrifield R.B., Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide. *Journal of the American Chemical Society*, 85, 2149-2154, (1963).
- [6]Mutter M., Hagenmaier H., Bayer E., New Method of Polypeptide Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 10, 811-812, (1971).
- [7]Bayer E., Mütter M., Liquid phase synthesis of peptides. *Nature*, 237, 512, (1972).
- [8]Letsinger R. L., Mahadevan V. J., Stepwise Synthesis of Oligodeoxyribonucleotides on an Insoluble Polymer Support. *American Chemical Society*, 88, 5319-5324, (1966).
- [9]Beaucage S. L., Caruthers M. H., Deoxynucleoside phosphoramidites—A new class of key intermediates for deoxypolynucleotide synthesis. *Tetrahedron Letters*, 22, 1859-1862, (1981).
- [10]Harrison I. T., Harrison S. J., Synthesis of a stable complex of a macrocycle and a threaded chain. *American Chemical Society*, 89, 5723-5724, (1967)

- [11] Bunin B. A., Ellman J. A., A general and expedient method for the solid-phase synthesis of 1,4-benzodiazepine derivatives. *Journal of American Chemical Society*, 114, 10997–10998, (1992).
- [12] Frechet J. M., Schuerch C. J., Solid-phase synthesis of oligosaccharides. I. Preparation of the solid support. Poly[p-(1-propen-3-ol-1-yl)styrene] .*American Chemical Society*, 93, 492–496, (1971).
- [13] Nouvet A., Binard M., Lamaty F., Martinez J., Lazaro R., Synthesis of perhydrodiazepinones as new putative peptidomimetics. *Tetrahedron*, 55, 4685- 4698, (1999).
- [14] Atherton E, Hübscher W., Sheppard R. C., Wooley W., Synthesis of a 21-residue fragment of human proinsulin by the polyamide solid phase method. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie*, 362, 833-9, (1981).
- [15] Blackburn C., Polymer supports for solid-phase organic synthesis .*Biopolymers*, 47, 311-357, (1998).
- [16] Enhom E. J., Gallagher M. E., Jiang S., Batson W. A., Free radical allyl transfers utilizing soluble non-cross-linked polystyrene and carbohydrate scaffold supports. *Organic Letters*, 2, 3355-7, (2000).
- [17] Chang C. D., Meienhofer J., Solid-phase peptide synthesis using mild base cleavage of N alpha-fluorenylmethyloxycarbonylamino acids, exemplified by a synthesis of dihydrosomatostatin .*International Journal of Peptide and Protein Research* 11, 246–249, (1978).
- [18] El-Faham A. F., Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup .*Chemical Reviews*, 111, 6557–6602, (2011).
- [19] Valeur E., Bradley M., Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chemical Society Reviews*, 38, 606–631, (2009).
- [20] Montalbetti C. A. G. N., Falque V., Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*, 61, 10827–10852, (2005).

- [21]Dourtoglou, V., Ziegler J-C., Gross B., L'hexafluorophosphate de Obenzotriazolyl-N,N-tetramethyluronium: Un réactif de couplage peptidique nouveau et efficace. *Tetrahedron Letters*, 19, 1269–1272, (1978).
- [22]Carpino L. A., El-Faham A., Effect of tertiary bases on benzotriazolyluronium. *Journal of Organic Chemistry*, 59, 695–698, (1994).
- [23]Carpino L. A., Ionescu D., El-Faham A., Peptide Coupling in the Presence of Highly Hindered Tertiary Amines. *Journal of Organic Chemistry*, 61, 2460–2465, (1996).
- [24]König W., Geiger R., Eine neue Methode zur Synthese von Peptiden: Aktivierung der Carboxylgruppe mit Dicyclohexylcarbodiimid unter Zusatz von 1-Hydroxy benzotriazolen, *Chemische Berichte*, 103, 788–798, (1970).
- [25]Subirós-Funosas R., Prohens R., Barbas R., El-Faham A., Albericio F., *Chemistry-A European Journal*, 15, 9394–9403, (2009).
- [26]Thierry J. et al., Synthesis and activity of NAcSerAspLysPro analogs on cellular interactions between T-cell and erythrocytes in rosette formation. *Journal of Medicinal Chemistry*, 33, 2122-2127, (1990).
- [27]Hoeg-Jensen T. et al., A new method for rapid solution synthesis of shorter peptides by use of PyBOP®. *Tetrahedron Letters*. 32:6387-6390, (1991).
- [28]Dickerson T.J., Reed, N.N., Janda K.D., Soluble polymers as scaffolds for recoverable reagents and catalysts. *Chemical Reviews*, 102, 3325-3344, (2002).
- [29]Pfeifer S., Zarafshani Z., Badi N., Lutz J-F., Liquid-phase synthesis of block copolymers containing sequence-ordered segments. *Journal of American Chemical Society*, 131, 9195-7, (2009).
- [30]Meszynska A et al. Inverse synthesis of polymer bioconjugates using soluble supports. *Chemical Communications*, 48, 3887-3889, (2012).
- [31]Rink H., Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin. *Tetrahedron Letters*, 28, 3787-3790, (1987).

- [32] Stathopoulos P., Papas S., Tsikaris V., C-terminal N-alkylated peptide amides resulting from the linker decomposition of the Rink amide resin: a new cleavage mixture prevents their formation. *Journal of Peptide Science*, 12, 227-32, (2006).
- [33] Gravert D.J., Janda K.D., Organic Synthesis on Soluble Polymer Supports: Liquid-Phase Methodologies. *Chemical Reviews*, 97, 489-510, (1997).
- [34] Porel M., Alabi C.A., Sequence-defined polymers via orthogonal allyl acrylamide building blocks. *Journal of American Chemical Society*. 136, 13162-5, (2014).
- [35] Lutz J-F., Ouchi M., Liu D.R., Sawamoto M., Sequence-controlled polymers. *Science*, 341, 1238149, (2013).
- [36] Ten Cate M. G. J., Severin N., Börner H. G., Self-assembling of peptide-polymer conjugates comprising (D-alt-L)-cyclopeptides as aggregator domains. *Macromolecules*, 39, 7831-7838, (2006).
- [37] Hentschel J., Krause E., Börner H. G., Switch-peptides to Trigger the Peptide Guided Assembly of Poly(ethylene oxide)-Peptide Conjugates into Tape Structures., *Journal of American Chemical Society*, 128, 7722 – 7723, (2006).
- [38] Duncan R., The dawning era of polymer therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2, 347-360, (2003).
- [39] Zalipsky S., Chemistry of Polyethylene Glycol Conjugates with Biologically Active Molecules. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 16, 157-182, (1995).
- [40] Veronese F. M., Peptide and protein PEGylation a review of problems and solutions. *Biomaterials*. 22, 405-417, (2001).
- [41] Veronese F. M., Harris J. M., *Peptide and protein PEGylation* , 54, 453-609, (2002).
- [42] Pasut G., Veronese F. M., PEGylation of proteins as tailored chemistry for optimized bioconjugates. *Advanced Polymer Science*, 192, 95-134, (2006).

- [43] Abuchowski A., McCoy J.R., Palczuk N.C., van Es T., Davis F.F., Effect of covalent attachment of polyethylene glycol on immunogenicity and circulating life of bovine liver catalase. *Journal of Biological Chemistry*, 252, 3582-3586, (1977).
- [44] Knop K., Hoogenboom R., Fischer D., Schubert U.S., Poly(ethylene glycol) in drug delivery: pros and cons as well as potential alternatives. *Angewandte Chemie International Edition*, 49, 6288-6308, (2010).
- [45] Chen J. P., Hoffman A. S., Polymer-protein conjugates. ii. Affinity precipitation separation of human immunoglobulin by a poly (n-isopropylacrylamide)-protein a conjugate. *Biomaterials*, 11, 631-634, (1990).
- [46] Wang L., Xie J., Schultz P.G., Expanding the Genetic Code. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*. 35, 225-249, (2006).
- [47] Summerer D., Chen S., Wu N., Deiters A., Chin J.W., Schultz P.G., A genetically encoded fluorescent amino acid. *Proceeding of National Academy of Sciences*, 103, 9785-9789, (2006).
- [48] Hartgerink J. D., Granja J. R., Milligan R. A., Ghadiri M. R., Self-Assembling Peptide Nanotubes. *Journal of American Chemical Society*, 118, 43-50, (1996).
- [49] Tam J. P., Yu Q. T., Miao Z. W., Orthogonal ligation strategies for peptide and protein. *Biopolymers*, 51, 311-332, (1999).
- [50] Coste J., Lenguyen D., Castro B., Pybop - a New Peptide Coupling Reagent Devoid of Toxic by-Product, *Tetrahedron Letters*, 31, 205-208, (1990).
- [51] Clapham B., Reger T.S., Janda K.D., Polymer-supported catalysis in synthetic organic chemistry. *Tetrahedron*, 57, 4637-4662, (2001).
- [52] Webster O.W., Living polymerization methods. *Science*, 251, 887-893, (1991).
-

Chapitre IV

La stratégie de combinaison de deux méthodes de
polymérisation

PARTIE I:

Polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'iode en mode inverse (RITP)

4.1. Introduction :

La polymérisation RITP fait partie des techniques de la polymérisation radicalaire contrôlée (PRC) les plus connues et utilisées (NMP, ATRP, RAFT ...), toutes ces méthodes sont d'un grand intérêt et conduisent à des modèles sophistiqués et des structures hiérarchiques de polymères. La polymérisation ITP est la technique la plus ancienne des méthodes de polymérisation par transfert d'iode, elle a été découverte par *Tatemoto* [1,2]. En fait, cette méthode a été utilisée dans les années 80 pour la polymérisation de fluorure de vinylidène [3-5]. Malgré cette particularité, peu d'études ont été présentées dans la littérature. *Matyjaszewski et al.* mentionnèrent l'intérêt de cette méthode de polymérisation en 1995, en étudiant cette polymérisation de plusieurs monomères : styrène [6,7], acrylate de n-butyl [8], chlorure de vinyle [9], chlorure de vinylidène [10] et l'acétate de vinyle [11].

L'ITP permet le contrôle moléculaire d'une large gamme de monomères tels que les acrylates et les acétates de vinyle, elle apparaît avec RAFT comme l'une des techniques les plus universelles. Elle peut conduire à des copolymères di-blocs ou même tri-blocs. C'est le cas du thermoplastique élastomère synthétisé en 1979 par la compagnie japonaise Daikin, développé par Ausimont (connue aujourd'hui par Solvay Solexis) [12,13].

En outre, la technique ITP peut être réalisée dans un processus hétérogène telle que la polymérisation aqueuse en mini-émulsion [14]. Synthétiser un polymère en mode ITP est simple, il suffit d'avoir un amorceur radicalaire (AIBN...), un agent de transfert iodé ($C_6F_{13}I$) et un monomère. Les dernières étapes de purification sont faciles car aucun catalyseur n'est à éliminer.

Cependant, cette méthode possède des limites, deux inconvénients sont plus importants : à cause de la faible liaison du C-I, les agents de transfert iodés ne sont pas stables sous stockage [15]. En plus, les agents de transfert iodés sont sensibles à la lumière, à la température et sont exposés au risque de décomposition et donnent l'iode moléculaire libre (I_2) ou bien l'acide d'iodure d'hydrogène (HI) par la réaction d'élimination.

La présence de l'iode moléculaire (I_2) peut causer une période d'inhibition et une consommation de l'initiateur ce qui conduit à des résultats non reproductibles. Par ailleurs, l'ITP des monomères impliquant des radicaux tertiaires de propagation n'ont pas été réalisés avec succès, à titre d'exemple le cas de l'ITP du méthacrylate de méthyle avec le 1-iodure de phényléthyle comme agent de transfert [16], car elle demande plus d'agents de transfert d'iodo-

alkyle activés (activé par l'effet électronique *ou l'encombrement stérique*), qui sont beaucoup plus instables.

Afin de surmonter ces limites, une nouvelle technique a été développée pour la polymérisation avec succès de plusieurs monomères ; l'acrylate de méthyle, styrène, R-Fluoroacrylate de butyle... [17-19].

Il s'agit de la polymérisation radicalaire par transfert d'iode (RITP), elle se base sur l'utilisation de l'iode moléculaire (I_2) et a été développée par Patric Lacroix-Desmazes [20,21]. La variation des conditions du milieu réactionnel et les produits de départ résultent dans la préparation d'une multitude d'architectures macromoléculaires (copolymères à blocs, des polymères amphiphiles...), même des structures complexes peuvent être obtenues par la polymérisation RITP.

4.2. Processus de polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'iode en mode inverse (RITP) et son mécanisme :

Dans la polymérisation par transfert d'iode (ITP) et la polymérisation inverse (RITP), le contrôle de la croissance de chaîne est généralement atteint par une chaîne de transfert dégénératif des groupes terminaux d'iode entre deux macromolécules. Tandis que dans le système ITP, l'iode est introduit par un agent de transfert iodé (iodo chain-transfer agent ou CTA), dans le système RITP des agents de transfert iodé hautement activés sont générés in situ.

Parmi les avantages de cette méthode de polymérisation par rapport à la méthode de polymérisation par transfert d'iode (ITP), c'est qu'il n'est pas nécessaire d'utiliser les agents de transfert iodés mais plutôt d'utiliser l'iode libre (I_2) avec un initiateur conventionnel (figure 4.1). La méthode RITP est basée sur la synthèse in situ de l'agent de transfert iodé [22].

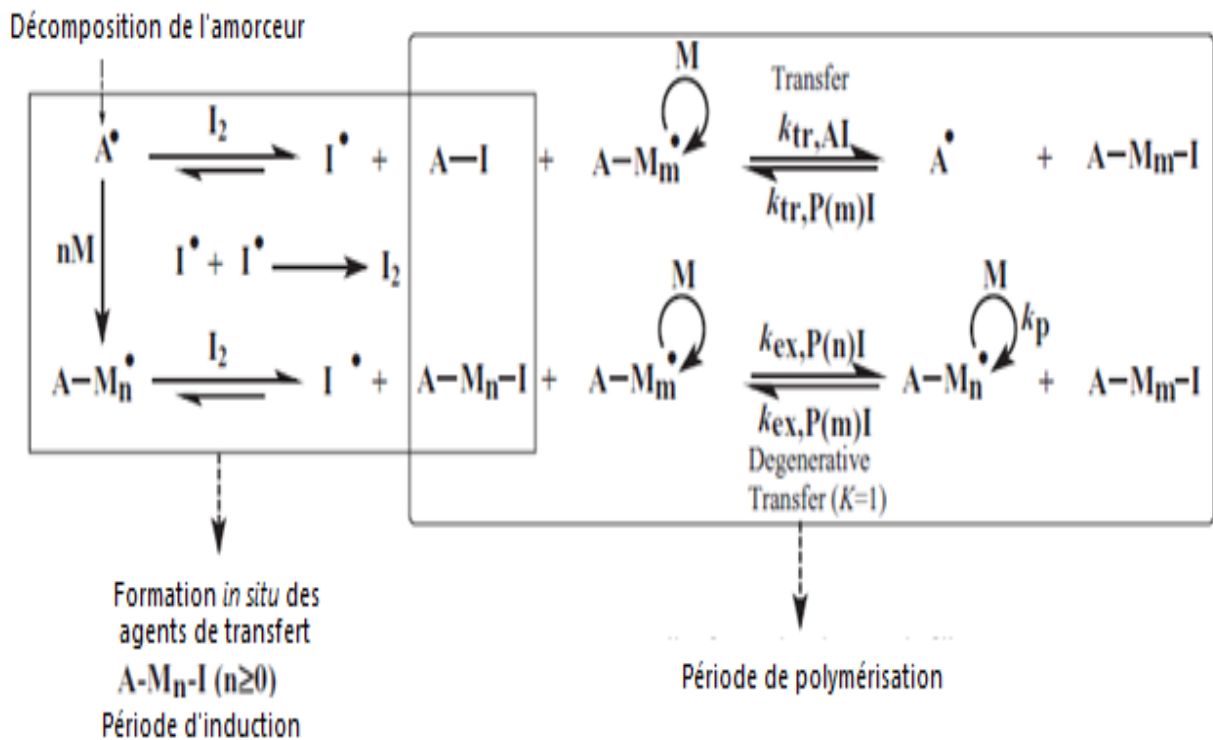


Figure 4.1. Schéma simplifié du mécanisme de la RITP [23].

Données de la figure 4.1 :

A^\bullet : est le radical de l'amorceur,

M : est l'unité monomère

n : Le nombre moyen de degré de polymérisation

I : L'atome de l'iode.

k_p : constant de vitesse de propagation.

Durant l'étape d'inhibition initiale, les radicaux A^\bullet réagissent avec l'iode pour former $A-I$ ou pour se propager avec quelques unités de monomères qui réagissent avec l'iode pour donner des Télomères courts $A-M_n-I$. Ensuite, les radicaux suivent une polymérisation contrôlée gouvernée par un transfert de chaîne dégénératif [22].

Autrement dit, dans ce processus, l'amorceur se décompose pour former des radicaux qui réagissent avec l'iode moléculaire pour former l'agent de transfert *in situ* et après la consommation totale de l'iode libre, le mécanisme de transfert dégénératif gouverne la polymérisation [24].

La masse molaire théorique M_n peut être calculée en utilisant l'équation [25]:

$$M_{n(\text{théorique})} = \frac{\text{masse du monomère}}{2 \times n(I_2)} + M(A - I)$$

où $M(A-I)$ est la masse molaire de l'adduit A-I (fragment A provenant de l'amorceur et l'atome d'iode), et $n(I_2)$ est le nombre de moles d'iode moléculaire.

L'iode a été étudié comme inhibiteur dans la polymérisation radicalaire de l'acétate de vinyle et du styrène [26], comme agent de transfert dans la polymérisation thermique du MMA [27]. La polymérisation RITP a été étudiée pour élucider le mécanisme et examiner la période d'inhibition et de la polymérisation [28].

4.3. Le Mécanisme de la RITP avec le MMA :

Le mécanisme de la RITP du MMA comprend deux périodes distinctes comme le montre la figure 4.2 : une période d'inhibition où l'iode moléculaire I_2 est consommé dans le milieu réactionnel pour donner premièrement le produit A-I ensuite des oligomères court A-Mn-I avec ($n \geq 0$), après la disparition de l'iode moléculaire libre I_2 une deuxième période aura lieu pour conduire à des polymères A-Mn-I.

Dans cette voie de polymérisation, deux paramètres sont importants, la quantité de l'iode introduite dans le milieu permet le contrôle de la masse moléculaire des polymères (plusieurs polymères de 2000 jusqu'à 20 000 g mol⁻¹ étaient synthétisés), et la quantité d'amorceur détermine la durée du processus. Une fois toute la quantité de l'iode est consommée, l'équilibre de la chaîne de transfert dégénératif entre les chaînes actives et dormantes aura lieu [28].

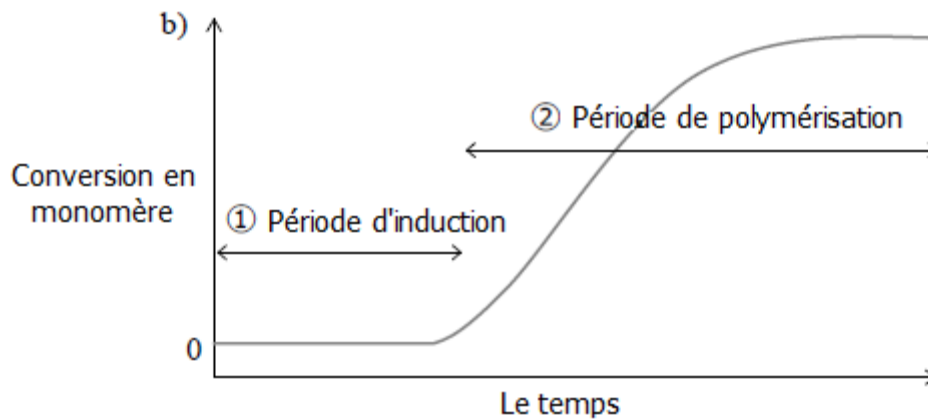


Figure 4.2. l'évolution de la conversion en monomère en fonction du temps dans la polymérisation RITP [29].

4.4. Application :

La RITP est simple, efficace et robuste (peu sensible aux impuretés), compatible avec des procédés homogènes ou hétérogènes [30,31].

Elle a l'avantage d'être appliquée pour une large gamme de monomères tel que le chlorure de vinylidène [20,21], méthyle acrylate [20,32], le méthacrylate de méthyle [33,34], les alpha-fluoroacrylates [20,35], le styrène [17,20] et le MMA [33]. Contrairement à l'ITP elle peut polymériser les méthacrylates. En effet, les agents de transfert tertiaires très réactifs, nécessaires au contrôle des méthacrylates, sont instables d'où la difficulté de les isoler.

Dans la RITP ces agents de transferts très réactifs sont synthétisés in situ dans le milieu réactionnel permettant ainsi la polymérisation contrôlée des méthacrylates.

Cette méthode était aussi utilisée en milieu dispersé (émulsion et miniémulsions) comme le cas de la polymérisation de l'acrylate de butyle en émulsion a été réalisé [36] et en mini-émulsions la polymérisation du l'acrylate de butyle et du méthacrylate de méthyle ont été effectuée [37].

De ce fait, la polymérisation RITP est utilisée pour préparer des polymères bien définis [33,36]. Une molécule de l'iode moléculaire (I_2) contrôle deux chaînes polymères [38]. Donc, dans ce processus, la masse moléculaire du polymère est contrôlée par le rapport molaire entre la quantité du monomère et deux fois la quantité de l'iode moléculaire ajouté initialement.

Un des avantages de la RITP, est que l'agent de transfert est généré in situ dans le milieu réactionnel, par conséquent, le stockage des agents de transfert n'est pas nécessaire [25]. En plus, en termes de pratique, la RITP est facile par rapport aux autres méthodes de

polymérisation. Il est seulement nécessaire d'ajouter l'iode moléculaire à la réaction pour atteindre le contrôle de la polymérisation [38].

La RITP du polystyrène a été effectuée aussi en suspension par l'utilisation du Poly(vinyle alcool) (PVA) comme stabilisateur pendant 10h [39]. Une autre voie de la stratégie de polymérisation RITP en émulsion, est appelée: *Ab initio emulsion polymerization*, cette dernière est une polymérisation en émulsion, elle a été effectuée pour la synthèse de l'acrylate de butyle par RITP [30]. La polymérisation du styrène a été amorcée par bis (4-tert-butylcyclohexyl) peroxydicarbonate à 60°C avec le *Laurylsulfate de sodium* comme surfactant et l'*hexa-décane* comme hydrophobe, ce qui a donné également un stable et incolore latex [25]. Dans la polymérisation RITP, la conversion en monomère a été plus faible que dans la polymérisation radicalaire conventionnelle, ceci est dû à la période d'inhibition. Cette période permet le contrôle par les conditions de la réaction telle que la température ou le taux molaire de l'amorceur ou de l'iode.

En plus, puisque la conversion a été élevée dans la polymérisation RITP que dans la RAFT (Polymérisation Radicalaire Contrôlée par Transfert Réversible par Addition- Fragmentation) tout en maintenant les propriétés de la polymérisation radicalaire vivante/contrôlée, la RITP a été favorable dans le domaine industriel. Les premiers résultats sur la RITP de l'acrylate de n-butyle dans l'eau, basés sur l'émulsion ont montré que la masse molaire des polymères peut être ajustée [40].

Ainsi d'après ces études, la technique de polymérisation RITP a conduit à des résultats prometteurs dans des processus aqueux hétérogènes. Elle peut être effectuée en masse, solution ou émulsion, par ailleurs, des latex de poly (acrylate de butyle) mono-dispersés stables et incolores (blancs) peuvent être aussi obtenus en émulsion.

Différemment des autres techniques de polymérisation radicalaires contrôlées (PRC), la *RITP* ouvre une nouvelle porte pour la synthèse des polymères avec une extrémité iodée fonctionnalisée et pour la synthèse des copolymères amphiphiles.

4.5. Résumé d'études sur la RITP :

Des études sur la polymérisation du styrène par RITP ont été effectuées par *Tonnar et al* [41] et *Shiman et al* [42], il a été observé que le mécanisme de la RITP du styrène diffère de celui des acrylates et des méthacrylates. Le temps expérimental d'inhibition était plus court que le temps théorique, de ce fait, il a été deviné que le temps court de la période d'inhibition est attribué à la formation de 1,2-diiodoethylbenzene (figure 4.3) qui consomme l'iode moléculaire mais, aucune

preuve expérimentale n'a mentionné la formation de ce composé pendant la période d'inhibition de la RITP [43].

Une autre étude en 2012, celle d'Harald *Pasch et al* ont démontré que l'iode ne réagit pas avec l'amorceur seulement, mais aussi avec le styrène pour donner le 1,2-diiodoéthylbenzène, la période d'inhibition est donc réduite d'une manière significative à cause de cette réaction secondaire. Ils ont trouvé l'évidence de la présence de ce composé à travers la RMN du proton et la spectrométrie Maldi-Tof, qui réagit avec le styrène pour former une chaîne d'agent de transfert [43].

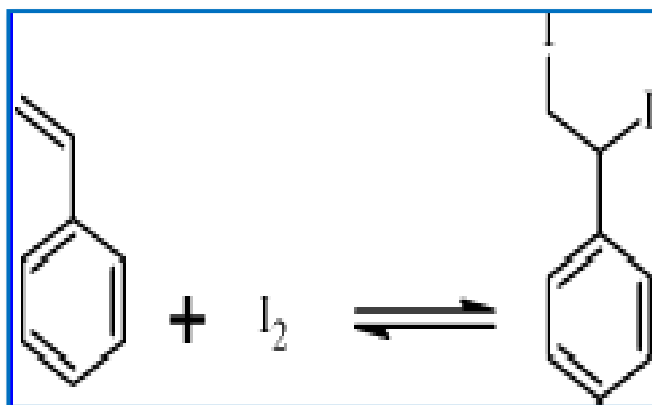


Figure 4.3. La formation réversible du 1,2-Diiodoethylbenzene[43].

À propos de son utilisation en milieu aqueux, on cite les travaux de *Tonnar et al* où ils ont étudié la stabilité en milieux dispersés aqueux du bout de chaîne iodé des polymères synthétisés par RITP [44]. Ils ont observé les réactions secondaires qui peuvent avoir lieu avec l'iode dans l'eau [30]. Ces réactions secondaires peuvent être limitées par des antioxydants comme le peroxyde d'hydrogène [25] ou le persulfate de potassium [45]. D'autres solutions efficaces en RITP ont été proposées par la suite, l'utilisation d'iodure de sodium en émulsion aqueuse de qui est à la fois un réducteur et précurseur d'iode et du persulfate qui est un oxydant et générateur de radicaux [46].

Parmi les études qui ont traité la préparation de copolymères à blocs, *Lacroix-Desmazes et al.* [32] ont confirmé la nature du caractère vivant de la polymérisation RITP par la préparation du copolymère à bloc poly(acrylate de méthyle)-b-(polystyrène), ils ont utilisé les chaînes de poly(acrylate de méthyle) terminées en iode (PMA-I) comme macro-initiateur, ensuite ils ont ajouté le Styène comme un bloc secondaire. *Tonnar et al* [47] ont synthétisé

avec succès le bloc copolymère du poly(acrylate de butyle –b-styrène) en émulsion à travers la RITP, où ils ont considéré le PBA-I comme le marco-initiateur.

Récemment, *Enriquez-Medrano et al* [48] ont utilisés le 2,5-di (2-ethylhexanoylperoxy)-2,5-dimethylhexane (figure 4.4) comme un amorceur di-fonctionnel pour la synthèse de tri-bloc copolymères de poly(styrène – acrylate de butyle-styrène).

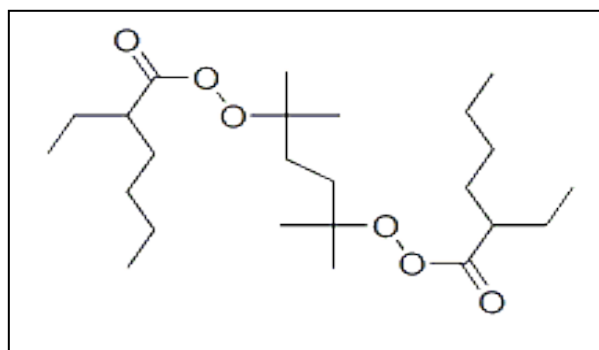


Figure 4.4. La structure du 2,5-di(2-ethylhexanoylperoxy)-2,5-dimethylhexane. *Chemical Book.*

Des copolymères amphiphiles en blocs peuvent être aussi synthétisés par la méthode RITP, c'est le cas par exemple du copolymère à bloc de poly(styrene-b-2-hydroxyethyl acrylate) PS-b-PHEA synthétisé par Patrice *Hartmann et al*, Leurs résultats ont démontré le potentiel de la RITP pour le développement industriel de la polymérisation radicalaire contrôlée afin de synthétiser des blocs copolymères avec un coût raisonnable et d'une manière effective [49].

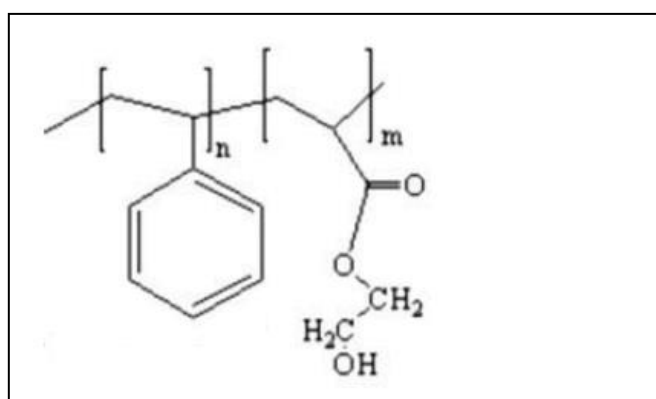


Figure 4.5. La structure du copolymère à bloc PS-b-PHEA [49].

PARTIE II :



La stratégie de combinaison (RITP – CROP)

4.1. Introduction :

La polymérisation ROP (Ring Opening Polymerization) a été utilisée depuis les années 1990, grâce à cette technique une variété de polymères de différentes catégories peuvent être synthétisés, en partant de la polymérisation des monomères vinyliques jusqu'aux polypeptides. En plus, cette méthode offre une accessibilité de différents groupements fonctionnels (éthers, esters, amides, carbonates ...) dans la chaîne principale du polymère.

Cette particularité est la clé d'une nouvelle porte à la librairie de nouveaux polymères avec des structures et architectures plus ou moins complexes, synthétisés par ROP et possédant des propriétés bien spécifiques.

De ce fait, un déficit a été élevé pour tester et étudier la combinaison de la technique RITP avec la polymérisation CROP (polymérisation cationique par ouverture de cycle), en faisant intervenir des monomères qui exigent des interactions entre molécules des différents blocs du copolymère.

4.2. La réaction de polymérisation par d'ouverture de cycle (ROP) :

La réaction d'ouverture de cycle (ROP) peut être réalisée en masse, en solution, en émulsion ou même en dispersion [50]. Des polyesters de masses moléculaires élevées avec de faibles polydispersités peuvent être obtenus dans un temps court. La technique (ROP) exclue toutes les limites associées à la polymérisation par condensation, telle que la nécessité d'une stoechiométrie exacte, d'une température élevée et de l'élimination des sous produits de faible poids moléculaire (l'eau...) [51]. En dépendant de l'amorceur, cette méthode peut être principalement catégorisée en 3 méthodes [52]: anionique, cationique ou par le mécanisme de « coordination – insertion » [53].

La polymérisation par ouverture de cycle (ROP) est l'une des formes de la polymérisation en chaîne, dans laquelle l'extrémité de la chaîne polymère joue le rôle d'un centre actif où d'autres monomères cycliques ouvrent le cercle et participent dans la formation des chaînes polymère longues.

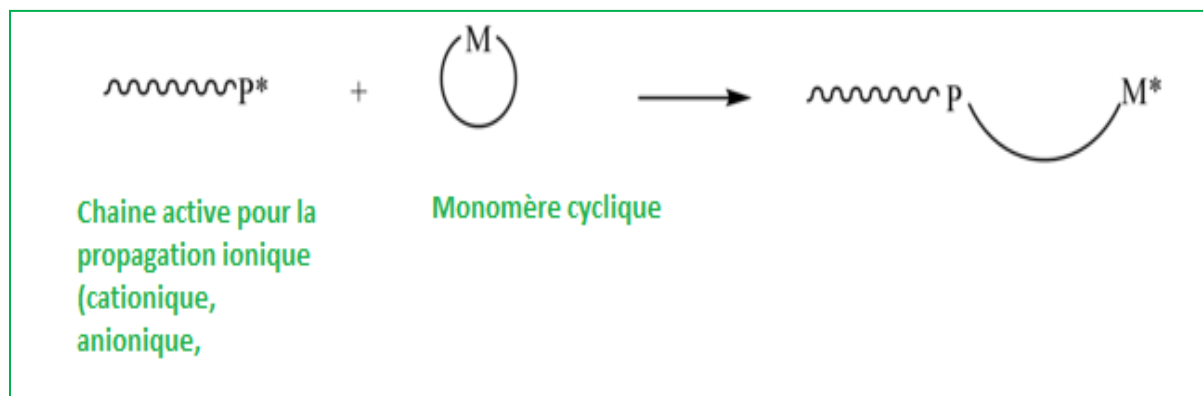


Figure 4.6. Schéma générale de la propagation ionique en mode ROP.

La ROP est l'une des techniques les plus souples pour la synthèse d'une gamme large de biopolymères. Plusieurs années après l'histoire ancienne de la synthèse des polypeptides, et la période du travail de Leuchs en 1906, la méthode de ROP des sucres anhydres a été utilisée pour la préparation des polysaccharides.

En effet, le premier poly (phosphate d'allylène) avec une masse moléculaire élevée a été préparé par ROP en 1976[54]. Carother *et al.* ont présenté primitivement la technique de polymérisation par ouverture de cycle dans les années 30, en impliquant les lactones et les carbonates.

Dans cette polymérisation un monomère cyclique conduit à une unité monomère qui est acrylique ou qui contient des cycles moindres que le monomère. Il s'agit d'une polymérisation ionique dont deux possibilités sont générées, cette technique est appelée anionique quand le site actif de la chaîne est un carbanion, ou cationique quand le site actif est un carbocation.

4.3. Polymérisation cationique par ouverture de cycle (CROP) : (cationic ring opening polymerization)

La polymérisation cationique par ouverture de cycle (CROP) des 2-oxazolines a été découverte en 1966 [55,56]. Cette dernière permet également la synthèse des copolymères bien définis [57,58].

La polymérisation par ouverture de cycle des 2-oxazolines est une voie cationique, elle est initiée par l'utilisation des halogénures d'alkyle ou par d'autres agents d'alkylation tels que les triflates d'alkyle (Figure 4.7).

L'étape d'initiation dans la CROP procède par l'attaque de l'azote oxazolinique au carbone électrophilique de l'amorceur. Cette attaque produit l'activation du cycle oxazolinique comme un cation. La propagation dépend de l'amorceur et peut suivre deux voies, soit par des espèces ioniques, soit par des espèces covalentes [59].

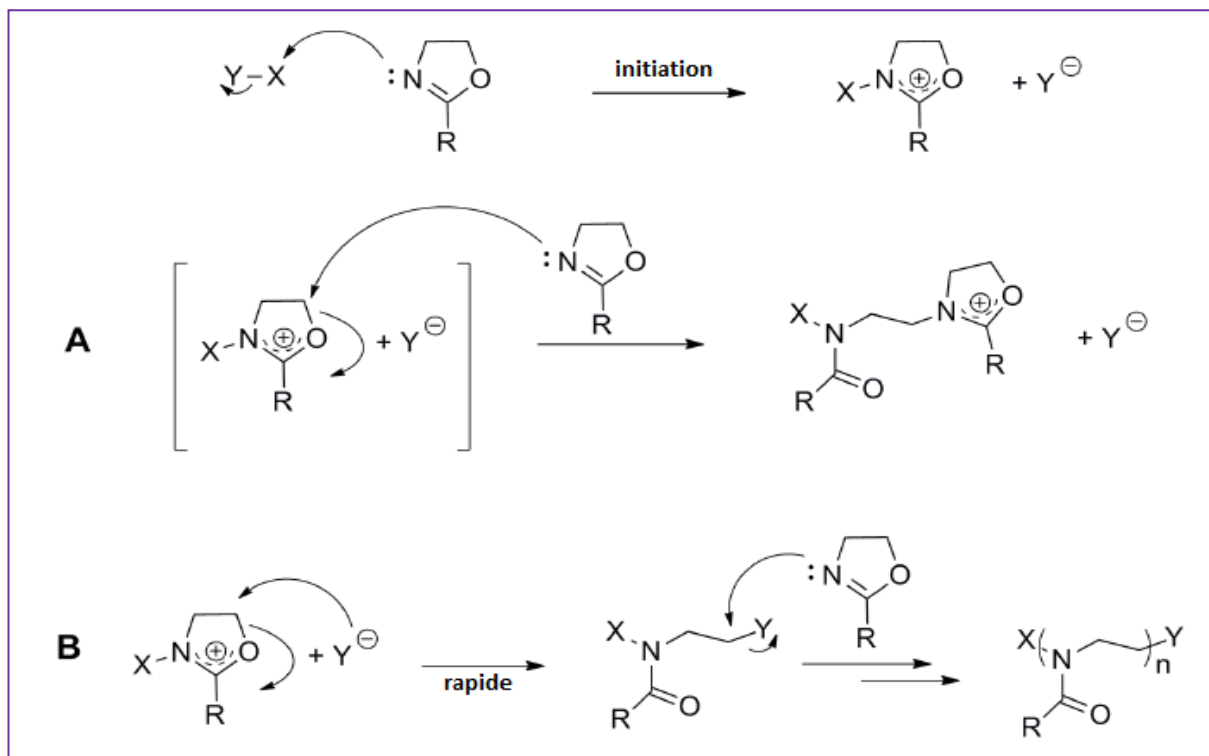


Figure 4.7. Mécanisme de la polymérisation des of 2-oxazolines. A) Propagation par les espèces ioniques, B) Propagation par les espèces covalentes.

Dans la voie A, l'azote du monomère attaque le carbone dans la cinquième position des espèces 2-oxazolinium propageantes résultant au clivage de la liaison O-C et à l'isomérisation pour donner l'unité d'acylethylenimine. Dans l'étape d'initiation, quand l'amorceur génère un nucléophile fort, la polymérisation se produit par l'intermédiaire des espèces attachées par des liaisons covalentes.

Généralement, une fois le monomère a été consommé dans la polymérisation, les chaînes polymères sont encore actives et l'addition du nucléophile est utilisée pour arrêter la réaction, tant dis que l'ajout d'une nouvelle unité en monomère redémarre la polymérisation. La méthode CROP appliquée aux 2-oxazolines est une polymérisation vivante, elle permet l'obtention d'une masse moléculaire désirée avec le contrôle des proportions de l'amorceur au monomère, les polymères sont caractérisés par une distribution étroite de masse moléculaire.

Elle permet également l'obtention des copolymères à blocs par l'addition d'un autre monomère une fois la polymérisation du premier est fini. En plus, elle offre des possibilités d'intervenir les poly(2-oxazoline)s avec des architectures complexes. En outre, l'utilisation de plusieurs amorceurs permet l'obtention des polymères télécheliques ou en forme d'étoile.

De plus, les polyoxazolines possèdent une structure de type *peptide-like backbone*, ce qui a favorisé leur utilisation dans des applications biomédicales à cause de leur biocompatibilité [60]. Plusieurs amorceurs peuvent être utilisés dans cette méthode, tels que le tosylate et le triflate de méthyle.

La figure 4.7 présente un schéma général de mécanisme CROP des 2-substitués 2-oxazolines (ROZO) dont un électrophile comme un agent d'alkylation RX est utilisé comme amorceur. Le mécanisme mis en jeu dépend fortement de X et R, ainsi il est spécifié par la compétition nucléophile entre le monomère et l'ion provenant de l'amorceur. Dans le cas où ce dernier est plus nucléophile que le monomère le monomère favorisé est covalent. Tandis que s'il est moins nucléophile que le monomère, le mécanisme est ionique.

En plus, les agents alkylants, les acides protiques et les acides de Lewis sont largement utilisés comme catalyseurs ou amorceur pour la polymérisation CROP.

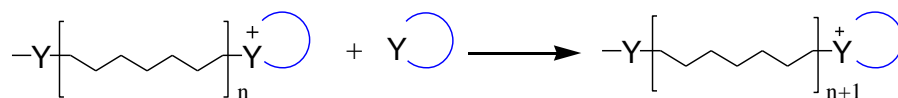
La polymérisation cationique par ouverture de cycle a contribué à la science macromoléculaire d'une manière remarquable, son importance est élargie à la préparation des polymères commerciaux et synthétiques tels que le poly(N-vinylcarbazole), poly(ether vinylique), polyisobutylène et leurs copolymères [61].

Un nombre important de polymères industriels sont également produits par la polymérisation CROP, par exemple : poly(tetraméthylène glycol), poly(epichlorohydrine), poly(diméthylsiloxane), poly(éthylène imine), poly(éthylèneoxide) et le polytetrahydrofurane [62].

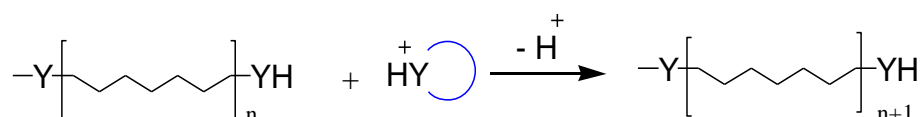
En résumé, la technique de CROP peut être réalisée par l'une des deux voies ;

- A) Le nucléophile du monomère attaque l'ion oxonium situé au bout de la chaîne macromoléculaire croissante,
- B) Par Polymérisation par monomère activé où le bout de chaîne attaque une molécule de monomère portant une charge positive, quand le monomère est protoné. (attaque nucléophile).

A)



B)



Y : Hétéroatome.

Figure 4.8. Schéma résumant les voies de mécanisme de polymérisation cationique par ouverture du cycle.

Dans l'étape d'amorçage, l'espèce ionique (oxazolinium) se forme d'abord et se transforme en espèce covalente. Tandis que la propagation donne lieu à la croissance des chaînes.

Le type du mécanisme peut être ionique, covalent ou même l'existence des deux. Il est défini par la nature des monomères et des contre-anions. La figure suivante présente l'ordre de nucléophilie de quelques monomères et contre-ions d'amorceurs.

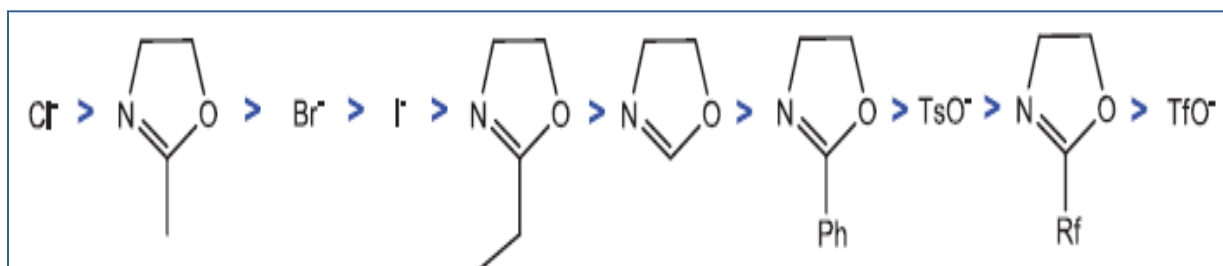


Figure 4.9. Classement de nucléophilie de quelques monomères et contre-ions d'amorceurs.

Le mécanisme est ainsi considéré comme covalent si la nucléophilie du contre-ion est plus élevée que celle du monomère, bien évidemment, le cas contraire conduit à un mécanisme ionique, en plus de ces deux situations, il est possible d'avoir les deux mécanismes précédents en coexistence, (le type de solvant peut favoriser l'un des deux) c'est le cas du 2-oxazoline non substitué, du 2-phényl ou l'éthyl- 2-oxazoline.

4.4. Combinaison des méthodes de polymérisation :

La stratégie de la combinaison de différentes techniques de polymérisation vivantes s'avère une solution qui élargit le nombre limité de monomères utilisés pour certaines méthodes de polymérisations (la polymérisation anionique...), elle conduit également à des polymères avec nouvelles architectures et conceptions.

Sanjib Banerjee et al ont préparé des copolymères greffés à travers la combinaison de la polymérisation cationique et la polymérisation radicalaire par transfert d'atome, il s'agit du poly(p-chlorométhyl styrene)-graft-poly(méthyl méthacrylate) et du poly(p-chlorométhyl styrene)-graft-poly(benzyl méthacrylate) [63].

Récemment, la polymérisation ATRP a été combinée avec la technique de polymérisation d'ouverture de cycle pour la conception des copolymères conjugués de poly(méthyl méthacrylate)-b-polytyrosine (PMMA-b-Ptyr) de forme polymère-polypeptide [64].

Il a été démontré qu'il est possible de combiner plusieurs techniques de polymérisation vivantes avec les techniques de synthèse traditionnelles pour la préparation des dendrimères, la collaboration de ces deux techniques permet l'obtention des copolymères à blocs avec des architectures moléculaires complexes. Ceci a été également établi pour la synthèse des copolymères à blocs en étoile ou en dendrimères (dendrimer-like star) du poly(ϵ -caprolactone) avec le poly(méthacrylate de méthyle), à travers l'association de la polymérisation vivante par ouverture de cycle (ROP) et l'ATRP [65]. Ainsi, la polymérisation RAFT a été combinée avec la ROP pour la synthèse des blocs copolymères amphiphiles bien définis du Poly(ϵ -caprolactone)-b-poly-(N-vinylpyrrolidone) [66].

Néanmoins, la stratégie de combinaison de la polymérisation d'ouverture de cycle avec d'autres mécanismes de polymérisation est prévue d'être un moyen efficace pour repousser les frontières de l'ingénierie macromoléculaire.

L'étude sur la combinaison de la ROP avec la polycondensation a été ciblée pour la production des matériaux hybrides de polyester-silice et pour la synthèse contrôlée des étoiles et des polyesters branchés par une initiation dendritique [67].

Il est bien clair que la combinaison des propriétés physiques non atteintes par les homopolymères peuvent être obtenues à travers la conception des copolymères à blocs, greffés ou autres types de copolymères.

Wang et al ont fait des recherches sur l'utilisation des amorceurs de type « *dual initiators* » pour la combinaison de polymérisation ROP enzymatique avec l'ATRP [68,69].

Ce type d'amorceurs permet la combinaison d'une large gamme de monomères qui se polymérisent par des mécanismes différents, conduisant à un large éventail de nouveaux copolymères.

Morishima et al ont synthétisé des copolymères à blocs des composés vinyliques avec le méthyle oxazoline MOx en quatre étapes par la combinaison de la polymérisation anionique, la transformation de l'extrémité de chaîne, l'échange d'halogène et la technique CROP du MOx [70], tandis que Seung et Young ont préparé des copolymères à blocs par la CROP du MOx à travers une extrémité de chaîne iodé comme macro- initiateurs[71].

Patrick Lacroix-Desmazes et al. ont synthétisé le copolymère diblocs amphiphile du *Poly(styrene) et Poly(2-methyl-2-oxazoline)* par une combinaison directe des processus RITP et CROP [72].

4.5. Conclusion :

La technique RITP est une méthode facile à réaliser. Elle peut être effectuée en masse, solution ou même en émulsion. Les styrènes possèdent un comportement particulier en RITP car les monomères interagissent avec l'iode pour conduire à une induction de temps plus courte que prévue.

Les amorceurs di-fonctionnels peuvent être utilisés en RITP pour la préparation des polymères téléchéliques. Des architectures utiles et variées tels que les copolymères amphiphiliques et les thermoplastiques élastomères peuvent être obtenus par RITP en jouant sur la large gamme des réactions chimiques qui impliquent les composants iodés.

La polymérisation RITP est un processus d'activation/désactivation réversible des chaînes polymère, qui dépend fortement des propriétés de l'iode moléculaire. L'avantage de cette stratégie repose sur le contrôle de la masse moléculaire et de la structure du polymère (*P. L. Desmazes, et al.* 2013). En plus, cette technique est appliquée dans la conception des copolymères avec de rares microstructures de chaînes comme des copolymères avec architectures complexe et des polymères greffés bien définis. Différents résultats de polymérisation ont illustré combien l'iode moléculaire peut être bénéfique pour générer l'agent de transfert in situ afin de contrôler la polymérisation. La polymérisation RITP a prouvé son efficacité dans l'ingénierie macromoléculaire, elle est considérée comme une méthode prometteuse pour la chimie des polymères dans les deux secteurs académique et industriel.

Dans la deuxième partie de ce chapitre, la technique de polymérisation ROP et CROP ont été décrites, tout en détaillant le mécanisme de la polymérisation, ensuite, il a été démontré la possibilité de l'association de la polymérisation ROP avec d'autres techniques de polymérisation. D'autres travaux ont été réalisés par cette technique de combinaison [73], ainsi différentes structures de polymères peuvent être obtenues à travers de cette stratégie de synthèse.

La combinaison de la polymérisation ROP avec d'autres méthodes de polymérisation a été déjà étudiée. A notre connaissance, peu d'études ont été réalisées pour l'association de la ROP avec la technique RITP, plus de résultats dans la partie expérimentale ont été établis sur ce point là, ainsi de nouvelles structures de copolymères ont été rajoutées à la bibliothèque de la combinaison de RITP avec CROP.

Références bibliographiques

- [1] Tatemoto M., Tomoda M., Ueta Y., Co-crosslinkable mixture, (*Daikin*) *German Patent DE*, 2, 940, 135, (1980).
- [2] Tatemoto M., Salamone J. C., Iodine Transfer Polymerization. *In Polymeric Materials Encyclopedia*; Ed.; CRC Press: Boca Raton, 5, 3847-3859, (1996).
- [3] Oka M., Tatemoto M., Vinylidene fluoride-hexafluoropropylene copolymer having terminal iodides. *Polymer Science*, 4, 763-777, (1984).
- [4] Tatemoto M., Fluorinated thermoplastic elastomers. *International Polymer Science Technology*, 12, 85-91, (1985).
- [5] Boyer C., Valade D., Sauguet L., Ameduri B., Boutevin B., Iodine Transfer Polymerization (ITP) of Vinylidene Fluoride (VDF). influence of the defect of VDF chaining on the control of ITP. *Macromolecules*, 38, 10353–10362, (2005).
- [6] Barson C. A., Bevington J. C., Hunt B. J., Iodoform as a transfer agent in radical polymerizations. *Polymer*, 37, 5699–5702, (1996).
- [7] Teodorescu M., Synthesis of (vinyl acetate)-terminated polystyrene macromonomers by free radical polymerization in the presence of iodoacetate. *European Polymer Journal*, 37, 1417-1422. (2001).
- [8] Farcet C., Lansalot M., Pirri R., Vairon J.-P. P., Charleux B., Polystyrene-block-poly (butyl acrylate) and polystyrene- copolymers prepared via controlled free-radical miniemulsion polymerization using degenerative iodine transfer. *Macromolecular Rapid Communications*, 21, 921–926. (2000).
- [9] Bak P. J., Bidinger P., Cozens R. J., Klich P. R., Mayer L. A., The Geon Company U.S. Patent, 5, 455-319, (1995).
- [10] Lacroix-Desmazes P., Severac R., Boutevin B., Advances in Controlled/Living Radical Polymerization. *ACS Symposium Series; American Chemical Society*, 854, 570-585, (2003).

- [11] Iovu M. C., Matyjaszewski K., Controlled/living radical polymerization of vinyl acetate by degenerative transfer with alkyl iodides. *Macromolecules*, 36, 9346–9354, (2003).
- [12] Arcella V., Brinati G., Albano M., Tortelli V., *European Patent Application*, 5, 7, (1995).
- [13] Arcella V., Brinati G., Albano M., Tortelli V., *European Patent Application*, 9, 5, (1995).
- [14] Lansalot M., Farcet C., Charleux B., Vairon J.-P., Pirri R., Controlled Free-Radical Miniemulsion Polymerization of Styrene Using Degenerative Transfer. *Macromolecules*, 32, 7354–7360, (1999).
- [15] Barson C. A., Bevington J. C., Hunt B. J., Iodoform as a transfer agent in radical polymerizations. *Polymer*, 37, 5699–5702, (1996).
- [16] Gaynor S. G., Wang J. S., Matyjaszewski K., Controlled radical polymerization by degenerative transfer - effect of the structure of the transfer-effect of the structure of the Transfer Agent. *Macromolecules*, 28, 8051–8056, (1995).
- [17] Lacroix-Desmazes, P.; Severac, R.; Boutevin, B.; Bodart, V. (2004). Solvay S. A., Belgium WO .2004094356 A1, 4, Nov, (2004).
- [18] Boutevin B., Otazaghine B., Lacroix-Desmazes P., Dubreuil M., Bodart V., α -Fluoroacrylic polymers with low polydispersity index, Solvay S. A., Belgium .WO 2003097705 A1, 27,Nov, (2003).
- [19] Lacroix-Desmazes, P.; Severac, R.; Boutevin, B.; Bodart, V.; Kurowsky, V., Solvay S. A., Belgium. WO 2003097704 A1, (2003).
- [20] Lacroix-Desmazes P., Severac R., Otazaghine B., Boutevin B., Reverse iodine transfer polymerization (RITP): use of elemental iodine as a versatile control agent in living radical polymerization. *American Chemical Society, Division of Polymer Chemistry*, 44, 683-684, (2003).
- [21] Lacroix-Desmazes P., Severac R., Boutevin B., Bodard V., Kurowsky V., Radical polymerization method for preparing halogenated polymers, and the halogenated polymers. Solvay S. A., Belgium ,A1 20031121, 23, (2003).

- [22] Ranieri K., Delaittre G., Barner-Kowollik C., Junkers T., Nitron-Mediated Radical Coupling of Polymers Derived from Reverse Iodine-Transfer Polymerization. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 215, 1991-2000, (2014).
- [23] Lacroix-Desmazes P., Tonnar J., Boutevin B. Reverse iodine transfer polymerization (RITP) in emulsion. In *Macromolecular Symposia*, 248, 150–157. (2007).
- [24] Rayeroux D., Lapinte V., Lacroix-Desmazes P., One-Pot Synthesis of Amphiphilic Diblock Copolymers of Poly(styrene) and Poly(2-methyl-2-oxazoline) by the Direct Combination of Reverse Iodine Transfer Polymerization (RITP) and Cationic Ring-Opening Polymerization (CROP) Processes. *Journal of Polymer Science part: polymer Chemistry*, 50, 4589–4593, (2012).
- [25] Tonnar J., Lacroix-Desmazes P., Boutevin B. Controlled radical polymerization of styrene by Reverse Iodine Transfer Polymerization (RITP) in miniemulsion: Use of hydrogen peroxide as oxidant. *Macromolecules*, 40, 186–190, (2007).
- [26] Trifan DS, Bartlett PD., Iodine and Styrene. I. Four Reactions between Iodine and Styrene. *Journal of American Chemical Society*, 81, 5573 –5581, (1959).
- [27] Ghosh P, Banerjee AN, Mitra PS, Chakraborty S., Chain transfer in presence of halogens in the polymerization of methylmethacrylate. *Journal of Polymer Science Polymer Letters Edition*, 13, 35, (1975).
- [28] Boyer C., Lacroix-desmazes P., Robin J., Boutevin B., Reverse Iodine Transfer Polymerization (RITP) of Methyl Methacrylate. *Macromolecules*, 39, 4044–4053, (2006).
- [29] Hiratani T., Koji S., Nakahama K., Reverse Iodine Transfer Polymerization (RITP) in Suspension. *Journal of Japan Society of Colour Material*, 88, 337–340, (2015).
- [30] Tonnar J., Lacroix-Desmazes P., Boutevin B., Controlled Radical *Ab Initio* Emulsion Polymerization of *n*-Butyl Acrylate by Reverse Iodine Transfer Polymerization (RITP): Effect of the Hydrolytic Disproportionation of Iodine. *Macromolecular Rapid Communications*, 27, 1733-1738, (2006).

- [31] Rayeroux D., Patra B. N., Lacroix-Desmazes P., Synthesis of anionic amphiphilic diblock copolymers of poly(styrene) and poly(acrylic acid) by reverse iodine transfer polymerization (RITP) in solution and emulsion, *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 51, 4389-4398, (2013).
- [32] Lacroix-Desmazes, P.; Severac, R.; Boutevin, B., Reverse Iodine Transfer Polymerization of Methyl Acrylate and *n*-Butyl Acrylate, *Macromolecules*, 38, 6299- 6309, (2005).
- [33] Boyer C., Lacroix-Desmazes P., Robin J.-J., Boutevin B., Reverse Iodine Transfer Polymerization (RITP) of Methyl Methacrylate, *Macromolecules*, 39, 4044-4053,(2006).
- [34] Villa-Hernandez A. M., Enrique-Medrano F. J., Guerrero-Santos R., Lacroix-Desmazes P., Use of difunctional initiator in reverse iodine transfer polymerization (RITP). *American Chemical Society-Division of Polymer Chemistry*, 52, 590- 591, (2011).
- [35] Boutevin B., Otazaghine B., Lacroix-Desmazes P., Dubreuil M., Bodart V., FR2839725A1, (2003).
- [36] Tonnar J., Lacroix-Desmazes P., Boutevin B., Living radical ab initio emulsion polymerization of *n*-butyl acrylate by reverse iodine transfer polymerization (RITP). *American Chemical Society-Division of Polymer Chemistry*, 46, 280-281, (2005).
- [37] Tonnar J., Lacroix-Desmazes P., Controlled Radical Polymerization of Butyl Acrylate and Methyl Methacrylate by Reverse Iodine Transfer Polymerization (RITP) in Miniemulsion: Use of Hydrogen Peroxide as Oxidant. *ACS Symposium Series*, 1024, 65-79, (2009).
- [38] Greesh N., Sanderson R., Hartmann, P., Preparation of poly(styrene-*b*-2-hydroxyethyl acrylate) block copolymer using reverse iodine transfer polymerization. *Journal of Applied Polymer Science*, 126, 1773–1783, (2012).
- [39] Kim K., Ko N. R., Rhee S. E., Lee B. H., Choe S., Molecular control of polystyrene in the reverse iodine transfer polymerization (RITP) - Suspension process. *Polymer*, 53, 4054–4059, (2012).

- [40] Shin H.C., Oh H.G., Lee K., Lee B.H., Choe S., Emulsion polymerization of methyl methacrylate using the reverse iodine transfer polymerization (RITP) technique *Polymer*, 504299–4307, (2009).
- [41] Tonnar J., Severac R., Lacroix-Desmazes P., Boutevin B., Mechanism of reverse iodine transfer polymerization (RITP) of methyl acrylate: Kinetics and simulations . *Polymer Preprints*, 49, 68–69. (2008).
- [42] Shiman D. I., Kostyuk S. V., Gaponik L. V., Kaputskii F. N., Controlled Radical Polymerization of Styrene in the Presence of Molecular Iodine .*Russian Journal of Applied Chemistry*, 83, 2028–2034, (2010).
- [43] Wright T., Chirowodza H., Pasch H., NMR Studies on the Mechanism of Reverse Iodine Transfer Polymerization of Styrene. *Macromolecules*, 45, 2995–3003, (2012).
- [44] Tonnar J., Lacroix-Desmazes P., Boutevin B., Living radical ab initio emulsion polymerization of n-butyl acrylate by reverse iodine transfer polymerization (RITP): Use of persulfate as both initiator and oxidant. *Macromolecules*, 40, 6076–6081,(2007).
- [45] Tonnar J., Lacroix-Desmazes P., Use of Sodium Iodide as the Precursor to the Control Agent in Ab Initio Emulsion Polymerization, *Angewandte Chemie*, 47, 1294-1297,(2008).
- [46] Enriquez-Medrano F., Guerrero-Santos R., Hernandez-Valdezand M., Lacroix- Desmazes P., Synthesis of diblock and triblock copolymers from butyl acrylate and styrene by reverse iodine transfer polymerization .*Journal of Applied Polymer Science*, 119, 2476-2484, (2010).
- [47] Greesh N., Sanderson R., Hartmann P., Preparation of poly(styrene-b-2-hydroxyethyl acrylate) block copolymer using reverse iodine transfer polymerization. *Journal of Applied Polymer Science*, 126, 1773–1783, (2012).
- [48] Sosnowski S., Gadzinowski M., Słomkowski S., Poly(L,L-lactide) microspheres by ring-opening polymerization, *Macromolecules*, 29, 4556 –4564, (1996).

- [49] Gadzinowski M., Sosnowski S., Slomkowski S., Kinetics of the dispersion ringopening polymerization of ϵ -caprolactone initiated with diethylaluminum ethoxide, *Macromolecules*, 29, 6404-6407, (1996).
- [50] Brode G. L., Koleske J. V., Lactone polymerization and polymer properties, *Journal of Macromolecular Science -partA*, 6, 1109-1144,(1972).
- [51] Mecerreyes D., Jérôme R., Dubois Ph., Novel macromolecular architectures based in aliphatic polysters: Relevance of the “coordination-insertion” ring-opening polymerization, *Advances in Polymer Science*, 147, 1-59, (1999).
- [52] Models of Biopolymers by Ring-Opening Polymerization, *CRC Press*, Florid, 388, (1990).
- [53] Chiu T. T., Thill B. P., Fairchok W. J., Poly(2-ethyl-2-oxazoline): A New Water- and Organic-Soluble Adhesive .In *Water-Soluble Polymers*, *American Chemical Society*, 213, 425-433, (1986).
- [54] K. Tsutomu, N. Shizuo, Taneo Maeda, Kenichi Fukui., Ring-opening polymerization of 2-substituted 2-oxazolines. *Journal of Polymer Science .Part B: Polymer Letters*, 4 ,441-445, (1966).
- [55] Aoi K., Okada M., Polymerization of oxazolines. *Progress in Polymer Science*, 21 151-208, (1996).
- [56] Kobayashi S., Uyama H., Polymerization of cyclic imino ethers: From its discovery to the present state of the art. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 40, 192-209, (2002).

[60] a) Adams N., Schubert U. S., Poly(2-oxazolines) in biological and biomedical application contexts. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59, 1504-1520, (2007). b) Schlaad H., Diehl C., Gress A., Meyer M., Demirel A. L., Nur Y., Bertin A., Poly(2-oxazoline)s as Smart Bioinspired Polymers. *Macromolecular Rapid Communications*, 31, 511-525, (2010). c) Hoogenboom R., Poly(2-oxazoline)s: A Polymer Class with Numerous Potential Applications. *Angewandte Chemie International edition*, 48, 7978-7994, (2009).

[61] Matyjaszewski K. Cationic Polymerizations Mechanisms, Synthesis, and Applications, *Marcel Dekker*. INC 46, (1996).

[62] Tsukamoto A., Vogl O., Cationic Polymerization. *Progress in Polymer Science*, 3, 199-279, (1971).

[63] Mori H., Müller A. H. E., New polymeric architectures with (meth)acrylic acid segments. *Progress in Polymer Science*. 28, 1403–1439, (2003).

[64] Saha A. *et al.*, Combined atom-transfer radical polymerization and ring-opening polymerization to design polymer-polypeptide copolymer conjugates toward self-aggregated hybrid micro/nanospheres for dye encapsulation. *Journal of Polymer Science- Part A : Polymer Chemistry*, 53, 2313–2319, (2015).

[65] Hedrick J. L. *et al.*, Dendrimer-like Star Block and Amphiphilic Copolymers by Combination of Ring Opening and Atom Transfer Radical Polymerization. *Macromolecules*, 31, 8691–8705, (1998).

[66] Mishra A. K. *et al.*, Synthesis of Well-Defined Amphiphilic Poly (ϵ -caprolactone) -b-poly- (N-vinylpyrrolidone) Block Copolymers via the Combination of ROP and Xanthate-Mediated RAFT Polymerization. *Macromolecules*, 44, 2465-2473, (2011).

[67] Jerome R., Mecerreyes D., Tian D. *et al.*, Synthesis of novel polymeric materials based on aliphatic polyesters by combination of different controlled polymerization methods. *Macromolecular Symposia*. 132, 385-403, (1998).

[68] Lim KT., Lee MY., Moon MJ., Lee GD., Hong SS., Dickson JL et al., Synthesis and properties of semifluorinated block copolymers containing poly(ethylene oxide) and poly(fluorooctyl methacrylates) via atom transfer radical polymerisation. *Polymer*, 43, 7043–9, (2002).

[69] Sha K, Li DS, Wang SW, Qin L, Wang JY., Synthesis and characterization of diblock copolymer by enzymatic ringopening polymerization and ATRP from a novel bifunctional initiator. *Polymer Bulletin*, 55, 349–55, (2005).

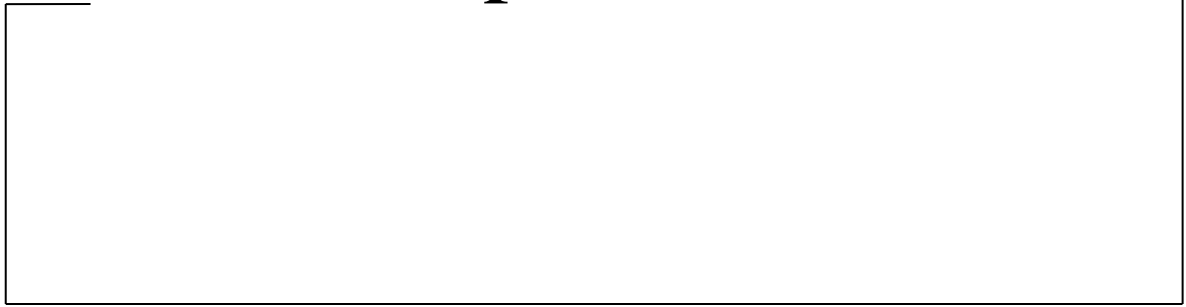
[70] Morishima Y., Tanaka T., Nozakura S., Syntheses of block copolymers of 2-methyl-2-oxazoline and aromatic vinyl compounds. *Polymer Bulletin*, 5, 19–24. (1981).

[71] Seung S. L. N., Young R. N., Preparation of block copolymers of styrene and 2-methyl-2-oxazoline. *Polymer Bulletin*, 1, 481–484, (1979).

[72] Seung S. L. N., Young R. N., Polymerization of styrene oxide initiated by iodine and preparation of styrene oxide-2-methyl-2-oxazoline block copolymer. *Journal of Polymer Science- Polymer Letters Edition*, 18, 89–96, (1980).

[73] Rayeroux D., Lapinte V., Lacroix-Desmazes P., One-pot synthesis of amphiphilic diblock copolymers of poly(styrene) and poly(2-methyl-2-oxazoline) by the direct combination of reverse iodine transfer polymerization (RITP) and cationic ring-opening polymerization (CROP) processes. *Journal of Polymer Science- Part A: Polymer Chemistry*, 50, 4589–4593, (2012).

Partie Expérimentale



a. Produits Chimiques :

Produits	Fournisseur	Pureté (%)
Bromure de cuivre (II)(CuBr)	Alfa Aesar	99
Bromoethylbenzène (PEBr)		
3-(Fmoc-amino)-1-propanol	Iris Biotech	98
Bromure de 2-bromoisobutyryl	Alfa Aesar	97
4-diméthylaminopyridine (DMAP)	Acros Organics	99
Sulfate de sodium anhydre (Na ₂ SO ₄)	SDS	99.6
4,4'-di-n-nonyl-2,2'-bipyridine (DNBipy)	Alfa Aesar	97
piperidine	Sigma-Aldrich	99
N-hydroxy succinimide (NHS)	Aldrich	98
N,N-dicyclohexylcarbodiimide (DCC)	Aldrich	99
Fmoc-Gly-OH (Gly or G)	Novabiochem/Merck	98
Fmoc-L-Lys(Boc)-OH (Lys or K)	Iris Biotech	>99
Fmoc-L-Ser(tBu)-OH (Ser or S)	Novabiochem/Merck	>98
Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (Arg or R)	Novabiochem/Merck	>98
N,N-diisopropylethylamine (DIPEA)	Sigma-Aldrich	>99
Benzotriazol-1- yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBOP)	Novabiochem/Merck	99
Acide trifluoroacétique (TFA,)	, Sigma-Aldrich	99
2-Ethyl-2-oxazoline	Riedel-de Haën	99
2-Phenyl-2-oxazoline	Riedel-de Haën	99

- **Les autres réactifs et solvants:**

Fmoc-Gly-Rink MBHA resin (chargement: 0.61 mmol/g, Iris Biotech) , acide P-[(R,S)- α -[1-(9H-fluorenyl)-methoxyformamido]-2,4-dimethoxybenzyl]-phenoxyacétique (Knorr ou Rink amide-linker, Iris Biotech), méthanol (Carlo Erba, 99.9%), dichlorométhane (DCM, Carlo Erba, 99.9%), DCM purifié (dry DCM) (Sigma-Aldrich, anhydre, avec amylène), Dimethylformamide (DMF, Sigma-Aldrich, >99%). THF (99%, Aldrich, stabilisé avec BHT), il a été séché et distillé sur sodium/benzophenone. Bromure de Cuivre(I) (CuBr, Sigma-Aldrich, 98%) a été lavé avec l'acide acétique glacial, filtré, lavé avec l'éthanol et séché afin d'éliminer toute espèce oxydée soluble. Le Styrène (Sigma-Aldrich, 99%) a été distillé sur l'hydrure de calcium sous vide et stocké sous l'argon à -15 °C avant l'utilisation, l'acide acrylique (Biochem). Tous les solvants utilisés pour la polymérisation ont été dégazés avant emploi.

2. Polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP) :

2.1) HOMOPOLYMERISATION DU STYRENE PAR ATRP :

Dans la polymérisation radicalaire conventionnelle, la durée de vie de la propagation de la chaîne polymère est très courte (quelques secondes), Cependant, la polymérisation ATRP s'avère une technique efficace et très répandue dans le domaine de la chimie des polymères, tout en permettant l'extension de la brève durée de la croissance de chaîne jusqu'à des heures ou même à une journée.

Cette partie est consacrée à la synthèse du Polystyrène par la polymérisation ATRP, le mode opératoire a été établi comme suit :

1 équivalent de Bromure de Cuivre 1 - *Copper (I) bromide (CuBr)* et 2 équivalents de 4, 4'-Dinonyl-2, 2'-bipyridine (*DNpp*) ont été ajoutés dans un ballon rond de 10 mL, ensuite 4 mL du Styrène (100 eq) a été rajouté a l'environnement du métal/ligand. Le Bromoéthylbenzène (*PEBr*) a été additionné au mélange précédent, le tout a été mis sous agitation à 500 rpm et chauffé à 114°C pendant 7heures.

A chaque moment bien précis, le mélange a été mis sous vide, barboté avec l'Argon plusieurs fois afin de vider le milieu réactionnel d'O₂,

En termes de pratique, la polymérisation d'ATRP est une réaction sensible, la coloration de la solution indique la présence ou non de l'oxygène dans le milieu. Finalement,

le Polystyrène a été récupéré par purification par précipitation à travers le couple THF/Méthanol comme solvant/non solvant respectivement, et séché sous vide pour une nuit.

Ainsi, les mêmes procédures ont été réalisées pour la polymérisation ATRP à des différents degrés de polymérisation : DP100, DP50 et DP 20 successivement. Les polymères obtenus ont été caractérisés par la spectroscopie RMN₁H et GPC

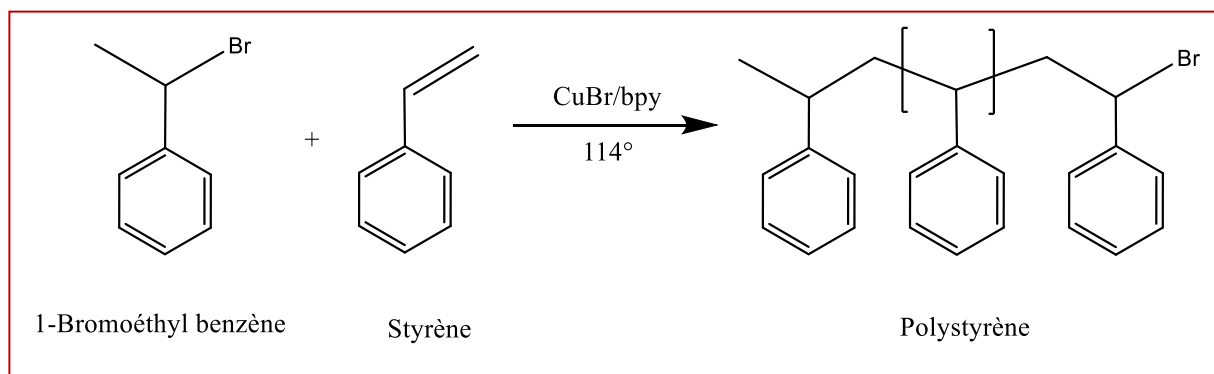


Figure 5.1 : Synthèse de polymérisation du Styène par ATRP.

2.2) CARACTERISATION :

A) CARACTERISATION PAR RMN₁H DU POLYSTYRENE:

Les données de RMN₁H sont reportées comme suit : Déplacement chimique (δ ppm), multiplicité (*s* = singulier, *d* = doublé, *t* = triplé, *q* = quadruplé, *m* = multiple, *bs* = un large singulier), et les pics d'intégrations.

RMN₁H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0.68- 2.44 (l, -CH- et -CH₂- de l'unités du styène + unités de l'amorceur), 6.21-7.19 (l,-Ar-H du Polystyrène).

B) CARACTERISATION PAR GPC :

Tableau5.2: les principales données des résultats obtenus pour les différentes polymérisations.

Degré de Polymérisation	Masse théorique	Masse expérimentale Mn	Masse en poids Mw	Polydispersité (Ip)	Conversion en styrène (%)
DP100	10403.6	9102	10220	1.12	91.56
DP50	5385.06	5624	6293	1.13	86.87
DP20	2265.2	2082	2374	1.14	62.06

Une étude cinétique a été envisagée pour les trois polymérisations indépendamment, L'étude cinétique a été effectuée durant la polymérisation du styrène (en variant les degrés de polymérisation), dans le but de suivre le taux de conversion à différent temps de réaction.

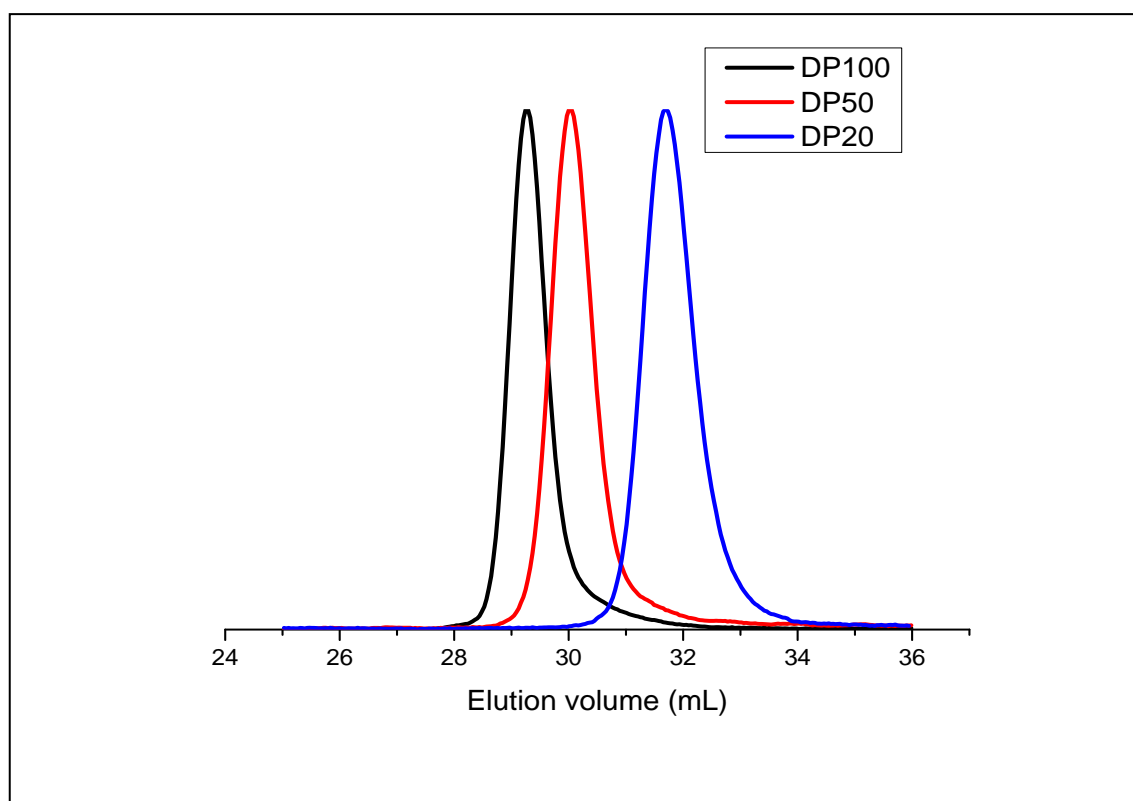


Figure 5.2: Superposition des Chromatogrammes GPC du Polystyrène à différents degrés de polymérisation (100, 50 and 20).

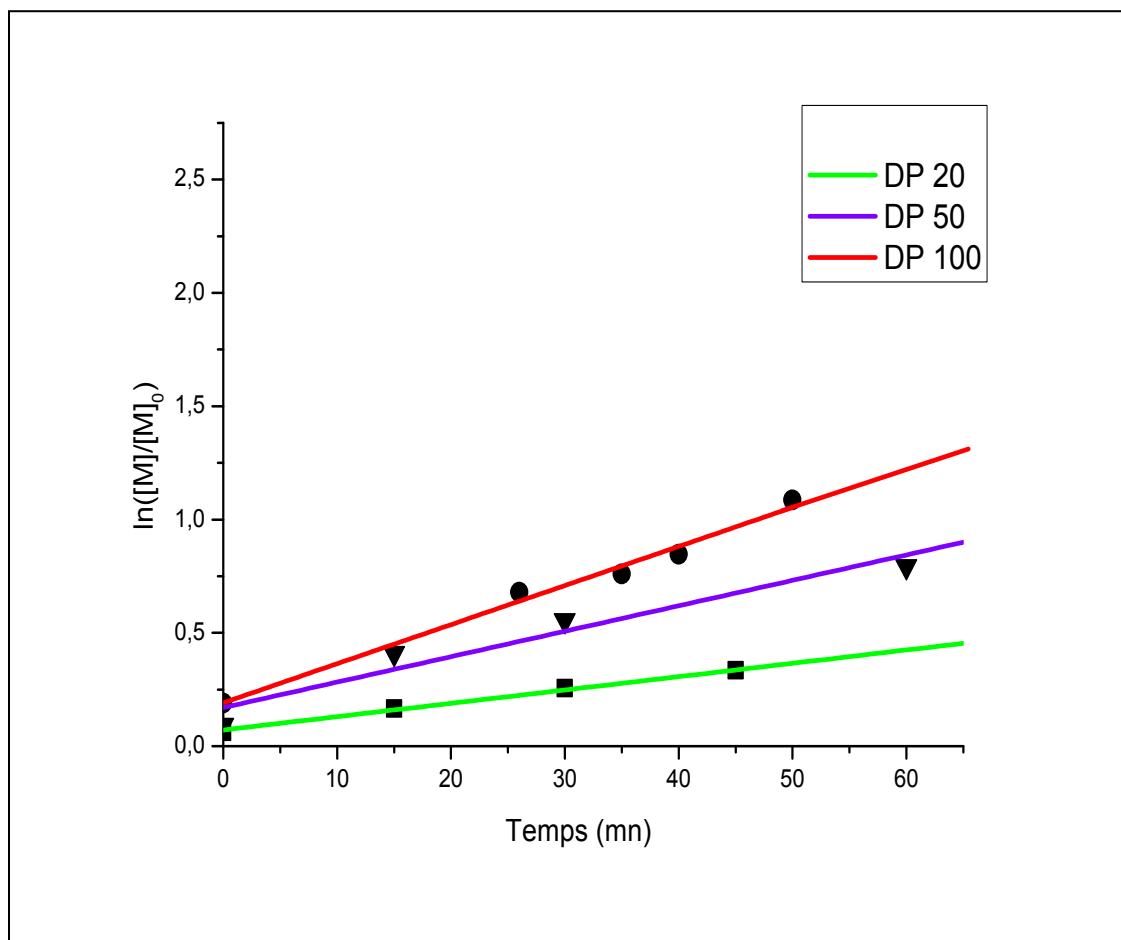


Figure 5.3: Graphes semi-logarithmiques de la conversion du Styène en fonction du temps pour les trois polymérisations DP100, DP50 et DP20 respectivement.

Selon les résultats du Tableau 5.2, les masses moléculaires expérimentaux obtenues sont bien proches des masses théoriques. En plus, la linéarité des graphes dans la figure ci-dessus confirme le contrôle de la polymérisation.

3. Synthèse de Peptides par phase solide:

Dans cette partie, la synthèse de deux peptides a été effectuée, le premier est un hexapeptide tandis que quatre acides aminés constituent le deuxième.

3.1) SYNTHÈSE DE L'HEXAPEPTIDE LYS-TYR-GLY-LYS-TYR-GLY:

Une quantité de (0,3g, 0,237 mmol, 1 eq) de la résine Wang a été gonflée dans 4mL de DCM. 30 minutes après, la résine wang-Gly protégée en Fmoc a été dissoute dans un mélange de 1:1 piperidine/DMF, agitée pendant 10 minutes (2x) puis lavée avec du DMF.

Par la suite, un mélange de (0,4508g, 0,96 mmol, 6 eq) du Fmoc-L-Lys (Boc), (0,6104g, 1,2 mmol, 6 eq) de PyBop et (0,41mL, 2,4 mmol, 12 eq) du N, N-Diisopropylethylamine dans le DMF a été additionné à la résine traitée précédemment, le mélange final obtenu a été lavé avec le DMF 10 fois. Ensuite, un test de Kaiser a été effectué à ce stade de la synthèse.

Le processus a été répété deux fois jusqu'à l'obtention de la séquence des trois acides aminés à la fin par l'intermédiaire de *Fmoc-L-Lys (Boc)* -, *Fmoc-L-Tyr(tBu)OH* et *Fmoc-Gly-OH* . En outre, pour chaque étape de synthèse les échantillons ont été examinés par le test de Kaiser afin de confirmer la déprotection et le couplage des acides aminés, en suivant la coloration de la résine résultante, il a été remarqué que cette dernière change au rouge/orange en indiquant les processus de déprotection/protection respectivement.

Par la suite, 3 mL du DCM a été additionnée à la résine dans un ballon rond de 25 mL. Ensuite, un volume de 3 mL de TFA (acide trifluoro-acétique) a été rajouté lentement au mélange afin de cliver l'oligopeptide (l'hexapeptide de la résine). Le produit final obtenu a été évaporé deux fois par l'évaporateur rotatif.

Finalement, l'hexapeptide obtenu est séché, puis analysé par RMN₁H et la spectrométrie MALDI-TOF dans un équivalent 1/1 du mélange acétonitrile/eau, la figure suivante présente le spectre de l'hexapeptide Lys-Tyr-Gly-Lys-Tyr-Gly.

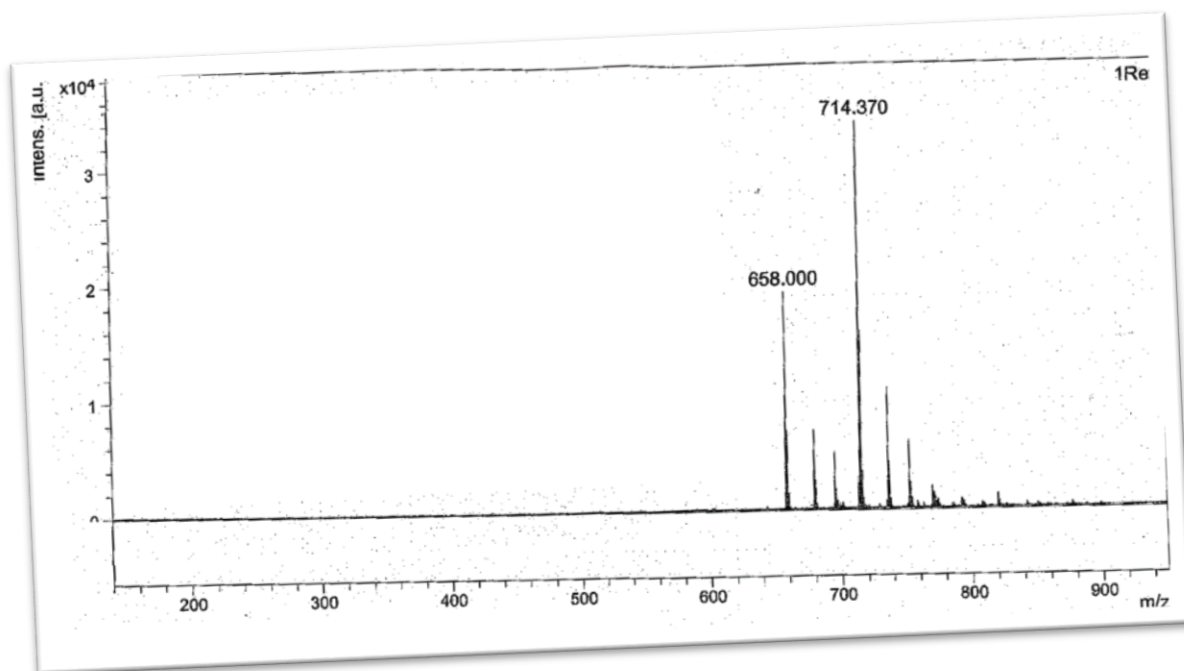


Figure 5.4: Le spectre MALDI-TOF de l'oligo-peptide Lys-Tyr-Gly-Lys-Tyr-Gly.

Le produit obtenu: m expérimentale=0.100g, m théorique=0.169g,

Rendement = 59.1%. La caractérisation moléculaire a été effectuée par MALDI-TOF. La masse exacte du peptide= $714.37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$,

m/z trouvée= 714.370 $[\text{M}+\text{H}]^+$ et 658.000 $[\text{M}+\text{Gly}+\text{H}]^+$.

Type de la matrice utilisée: DHB (Acide 2,5-dihydroxybenzoïque).

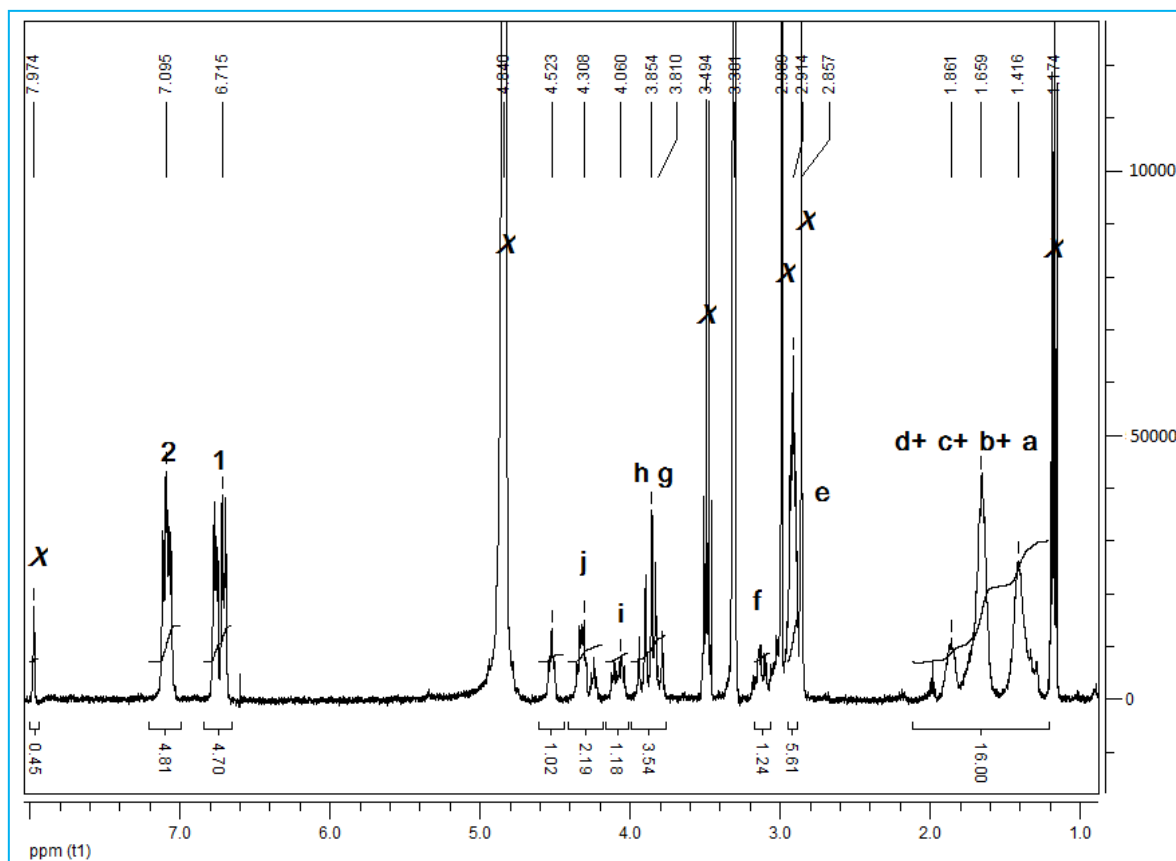
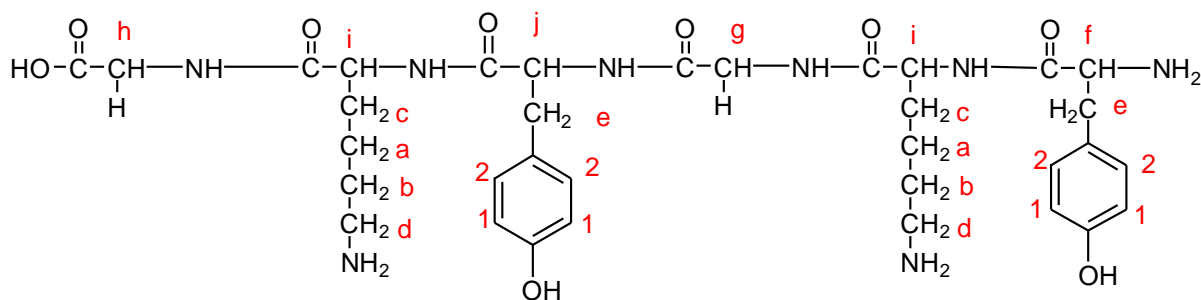


Figure 5.5: Structure et Spectre ^1H NMR de l'hexapeptide dans D_2O .

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.44 -1.89 (l, $2 \times 8\text{H}$, $2 \times \text{Lys}$, $-\text{CH}(\text{NH}-)\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 2.88 - 2.99 (m, 2 H, $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{-CH}_2\text{-ph-OH}$), 3.88 - 4.10 (m, 1H, $\text{CO}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-NH}$)-(m, 1H, $-\text{NH-CO-CH}_2\text{-NH-}$) 4.35 (s, 1 H, $-\text{NH-CO-CH}(\text{CH}_2)_4\text{-NH}_2\text{-NH-}$), 4.41 (s, 1 H, $-\text{NH-CO-CH}(\text{CH}_2\text{-ph}(\text{OH})\text{-NH-})$).

(l): large

(m): multiplet

(s): singulet

Remarque : Dans cette synthèse, la séquence peptidique obtenue est un plus pour la librairie des séquences d'acides aminés synthétisés par l'utilisation de la résine Wang. En plus, Une autre séquence de type Gly-Lys-Tyr-Gly-Lys-Tyr a été aussi préparée par la même résine [1], attachée au Fmoc-Glycine. De ce fait, la fiabilité de l'attachement de différents acides aminés directement à la résine Wang a été bien prouvée. Néanmoins, les pics des solvants (tel que l'éther diéthylique à 1,4 et 3,4 ppm, le méthanol à 3.3 ppm) sont bien présents dans le spectre RMN₁H (voir spectre précédent), le but de montrer un clivage réussi est bien atteint et la spectrométrie MALDI-TOF le confirme bien.

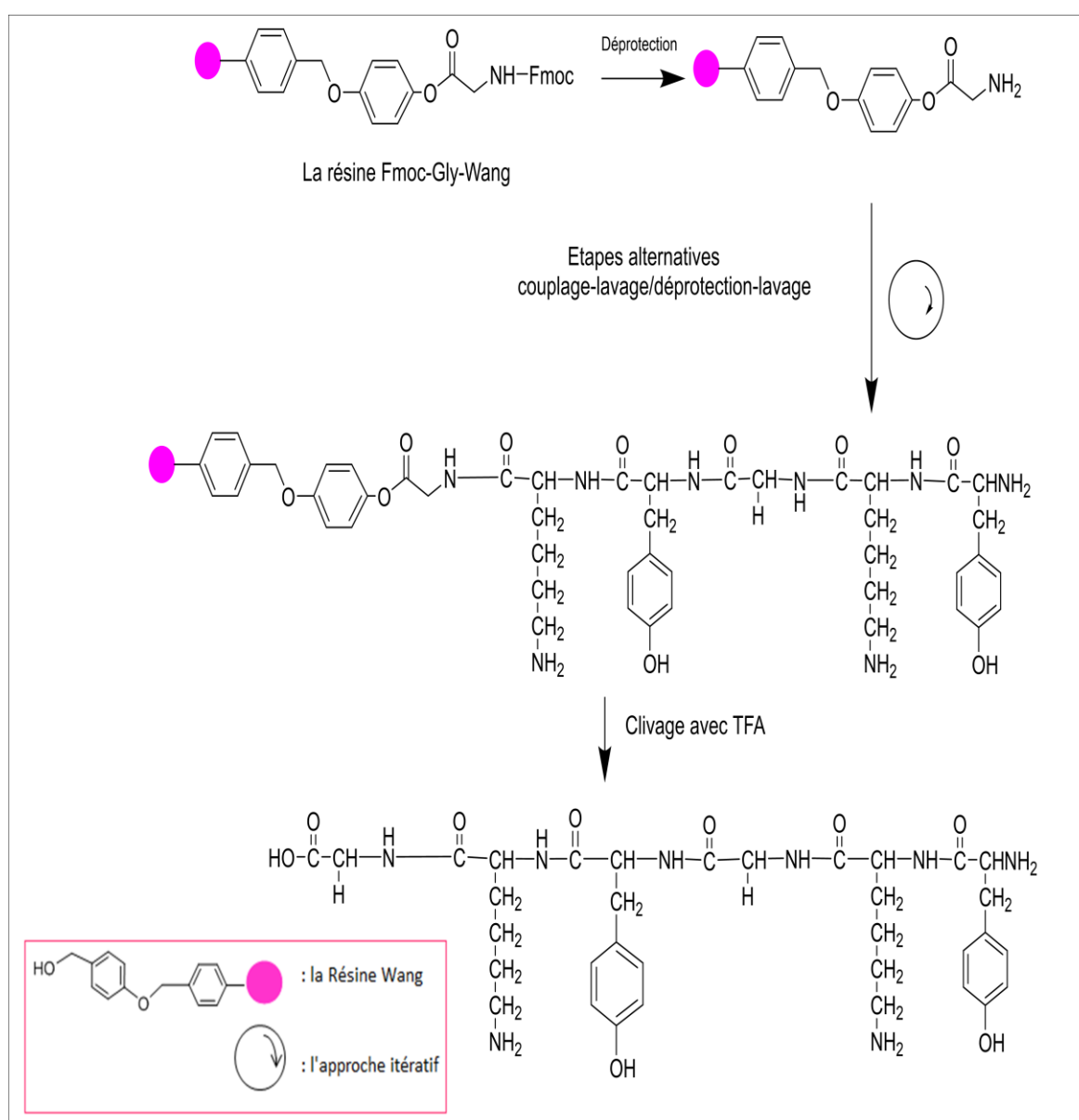


Figure 5.6. Schéma structuré résumant la synthèse de l'hexapeptide.

3.2) SYNTHÈSE DU TETRAPEPTIDE GLY-LYS-SER-ARG :

500 mg (1 equiv.) de la résine Rink amide a été gonflée dans 4mL de DCM et lavée deux fois avec le DCM. Par la suite, 2mL de 20% d'une solution de pipéridine dans le DMF a été rajoutée à la résine afin de cliver le groupement protecteur Fmoc. Le réacteur a été agité pendant 10 minutes et la résine a été lavée trois fois avec le DMF et le DCM.

Ensuite, un mélange de (0,71g, 1,53mmol, 5equiv.) du Fmoc-Lys(Boc)-OH, (0,71g, 1,37 mmol, 4,5 equiv.), et de PyBop et (0,39g, 3,05mmol, 10equiv.) de N,N-diisopropylethylamine (DIPEA) a été rajouté à la résine, le système a été mis sous agitation pour 2 heures à température ambiante. La résine a été lavée deux fois avec le DCM, le groupement Fmoc a été clivé de la même manière comme décrit précédemment. La même procédure a été utilisée pour l'attachement successive du Fmoc-L-Ser(tBu)-OH et Fmoc-Arg(Pbf)-OH. Après chaque étape de couplage, le test de Kaiser a été effectué pour confirmer l'attachement de l'acide aminé qui suit la séquence.

Le Tetrapeptide a été clivé de la résine en utilisant une solution de (1% à 95%) de l'acide trifluoroacétique (TFA) dans le DCM. La résine a été filtrée et la solution a été évaporée par un évaporateur rotatif. Le produit final a été purifié par précipitation dans l'éther diéthylique, filtré et séché sous vide. L'échantillon a été caractérisé par RMN₁H et ESI-MS (m/z théorique: 446.2601 and m/z trouvée: 446. 2824).

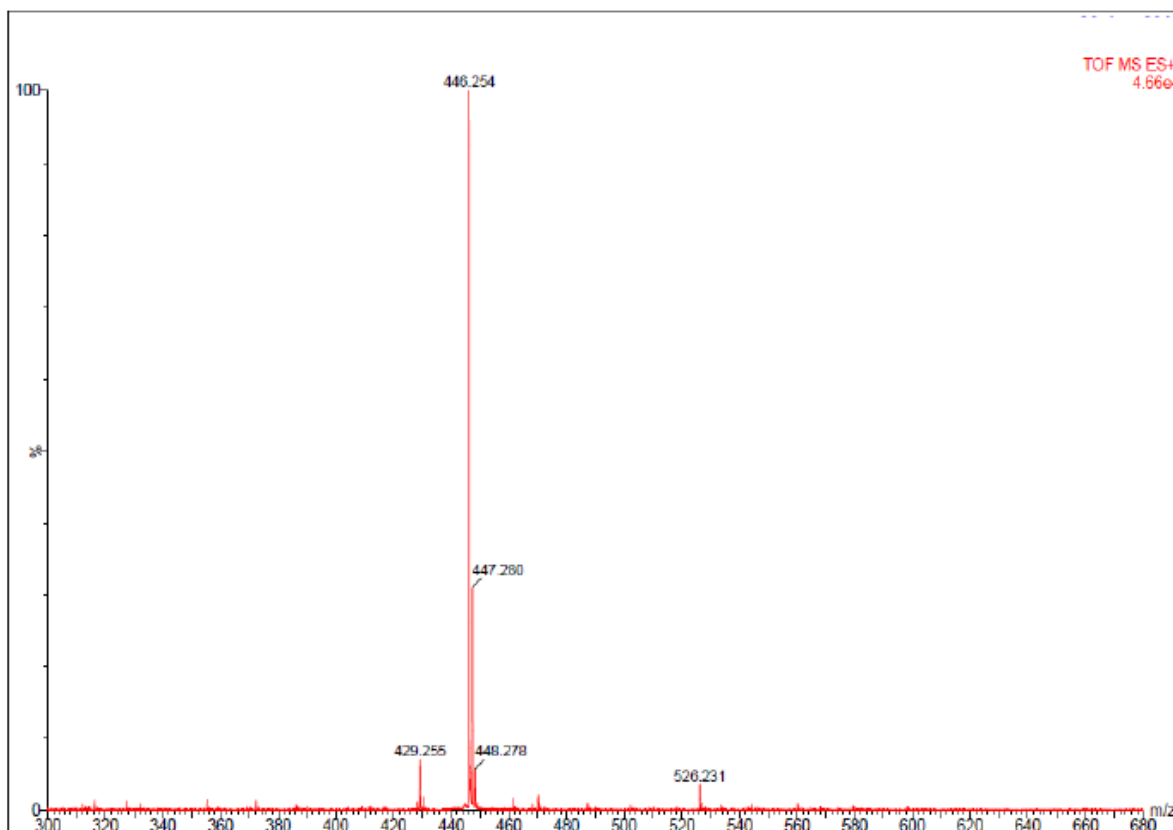


Figure 5.7. Spectre ESI-MS du Tétrapeptide final récupéré (GKSR) après déprotection et clivage du support solide Polystyrène Rink amide MBHA : $[M+H]^+ = 446.2$

4. Synthèse de Peptides par phase liquide:

5.1) SYNTHÈSE DU SUPPORT SOLUBLE :

➤ SYNTHÈSE DE L'AMORCEUR D'ATRP (L'AMORCEUR1) :

La synthèse du 3-(((9H-fluorene-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)propyl 2-bromo-2-methylpropanoate, l'amorceur d'ATRP a été décrite dans une étude antérieure [1]. Typiquement, (8,2mmol) de 3-(Fmoc-amino)-1-propanol, (1,65mmol) de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) et 100 mL du THF anhydre ont été introduits dans un *Ballon bicol fond* rond de 250 mL. Le système a été refroidi à 0°C avant l'addition de (20,6 mmol) du triéthylamine. Après, (20,6 mmol) de 2-bromoisobutyrylbromide a été ajouté progressivement goutte à goutte au mélange. La solution expérimentale a été laissée pour se réchauffer à température ambiante et ainsi agitée.

Après 22 heures, l'hydrobromure du triéthylamine a été séparé par filtration et le solvant a été éliminé par évaporation au *Rotavapor* à 40°C.

Le produit brut de la réaction a été mélangé avec l'eau (100 mL, chlorure de sodium saturé, son extraction a été effectuée avec (100 mL et 2 × 50 mL) de dichlorométhane. La phase organique a été combinée, lavée avec 20 mL d'eau, séchée avec Na₂SO₄ et concentrée par l'évaporateur rotatif. Le produit final a été purifié par la chromatographie sur colonne en utilisant un rapport volumique de (4:1) de *n*-hexane/acétate d'éthyle comme éluant. Rendement: 84%.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.96 (m, 8H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-O and CH₃), 3.32 (m, 2H, CH₂-NH), 4.26 (m, 3H, CH₂-CH₂-O and NH), 4.41 (d, 2H, Fmoc (cyclopentane)-CH₂-O), 5.05 (t, 1H, Fmoc(cyclopentane)-CH₂-O), 7.32, 7.40, 7.59, and 7.76 (m, 4 × 2H, aromatic Fmoc). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, δ): 28.7 (1C, NH-CH₂-CH₂-CH₂-O), 30.7 (2C, CH₃), 37.9 (1C, CH₂-NH), 47.2 (1C, CH(cyclopentane)-

CH₂-O), 55.8 (1C, C-(CH₃)Br), 63.7 (1C, CH₂-CH₂-O), 66.5 (1C, Fmoc-CH₂-O), 119.9, 125, 127.0, 127.6 (8C, aromatic Fmoc), 141.3, 143.9 (4C, Fmoc cyclopentane), 156.3 (1C, CO-NH), 171.7 (1C, CO-C-(CH₃)Br).

(l): large

(m): multiplet

(s): singulet

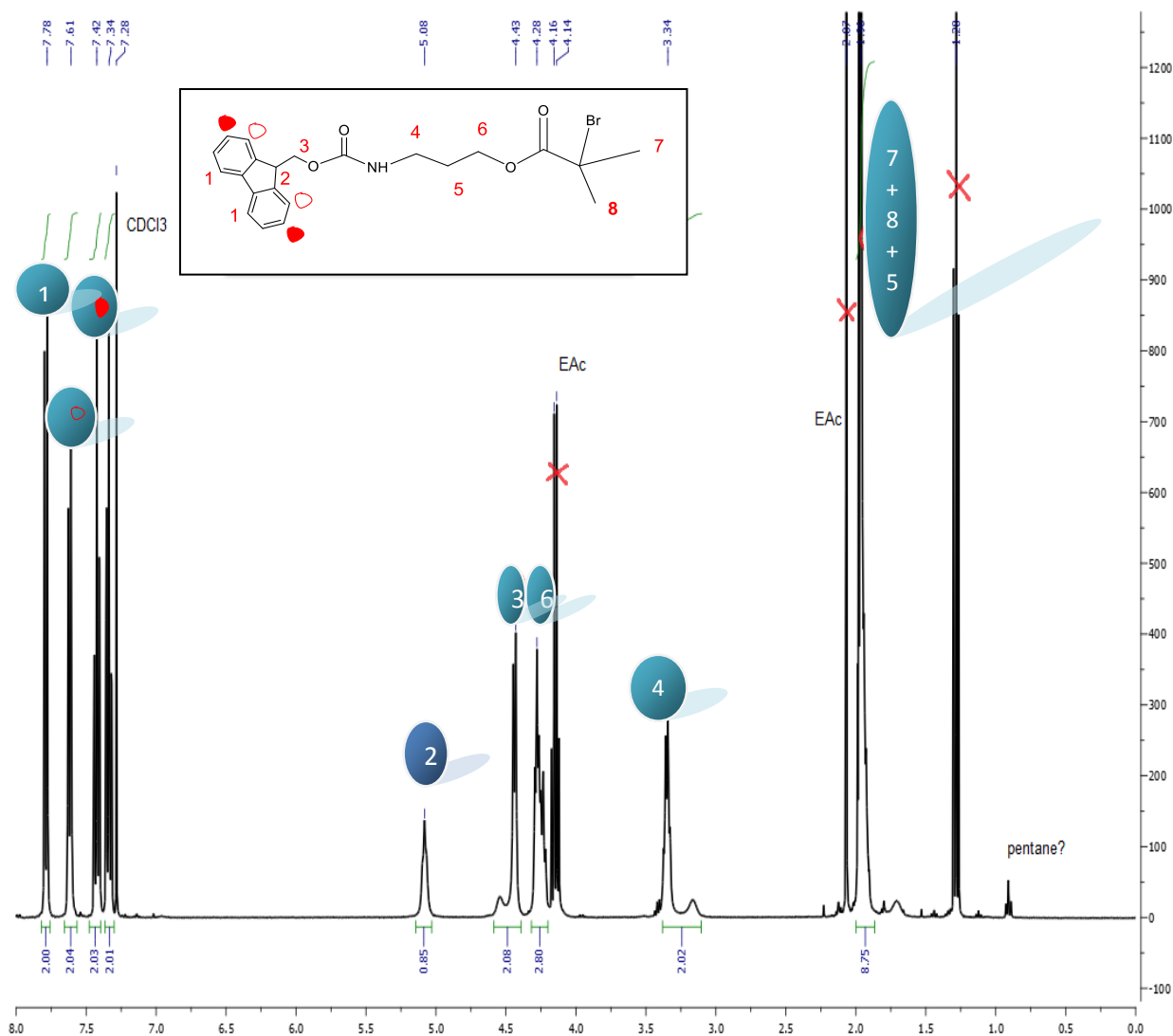


Figure 5.8. Spectre RMN1H de l'amorceur 1 dans le CDCl₃.

➤ METHODE POUR LA POLYMERISATION ATRP DU STYRENE EN UTILISANT L'AMORCEUR 1 :

(1 g, 1 equiv.) de l'amorceur1, (0,34 g, 1 equiv.) de bromure de cuivre(I) et (1,95 g, 2 equiv.) de 4,4'-di- *n* -nonyl-2,2'-bipyridine ont été introduits dans un ballon rond de 100mL équipé d'un agitateur magnétique et *scellé avec un septum*. Le mélange a été dégazé et purgé à l'argon sec. Ensuite, (10,9 mL, 40 equiv.) du Styrene barboté a été additionnée en utilisant une seringue dégazé, le ballon a été introduit dans un bain d'huile à 108°C. Après 3 heures de réaction, le polymère a été précipité dans le méthanol. Le précipité a été collecté par filtration, lavé avec le méthanol et séché sous vide à température ambiante pour une nuit.

Le polymère purifié P1 a été caractérisé par RMN₁H dans le CDCl₃ et la SEC dans le THF ($M_n = 4200 \text{ g mol}^{-1}$, $M_w / M_n = 1.15$).

Une seconde synthèse a été effectuée avec une quantité plus grande de réactifs dans les mêmes proportions mais pour une durée de 2h 45min. Les polymères obtenus seront nommé par la lettre b pour le reste de l'étude. (SEC dans le THF pour P1b : $M_n = 3170 \text{ g mol}^{-1}$, $M_w / M_n = 1.22$).

➤ MODE GENERALE POUR L'ATTACHEMENT DU LINKER RINK AMIDE SUR LE POLYSTYRENE P1 :

L'attachement du (Linker Rink) Amide a été réalisé après la déprotection du groupement terminal Fmoc du Polystyrène P1 (voir figure ci-dessous).

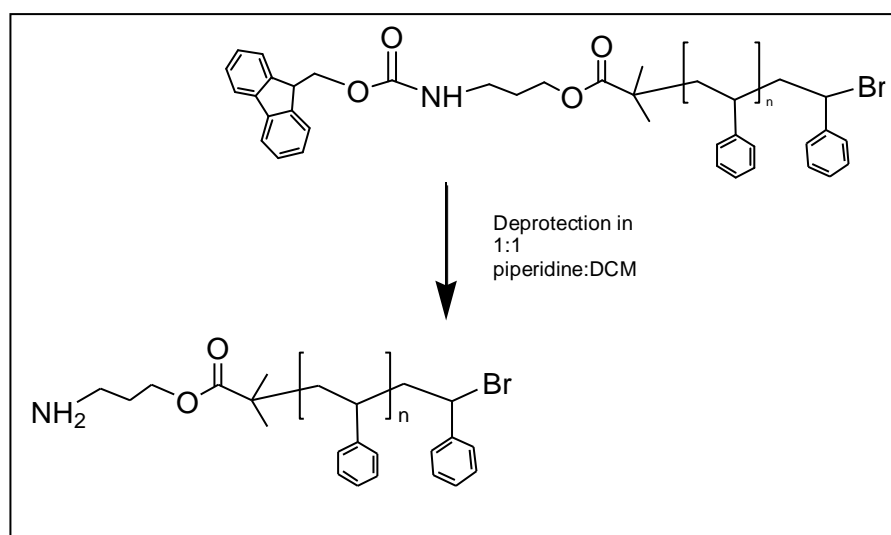


Figure 5.9. Schéma de réaction de l'étape de déprotection du polymère P1.

Le Polystyrène protégé et une solution de piperidine :DCM (1:1, 5 mL) ont été introduits dans un ballon à fond rond de 100mL équipé d'un agitateur magnétique. Après 3heure, le système a été précipité dans du méthanol froid. Les deux polymères obtenus ont été séchés et caractérisés par RMN₁H dans le chloroforme. A ce stade là, le Linker Rink Amide peut être attaché à l'amine primaire libre.

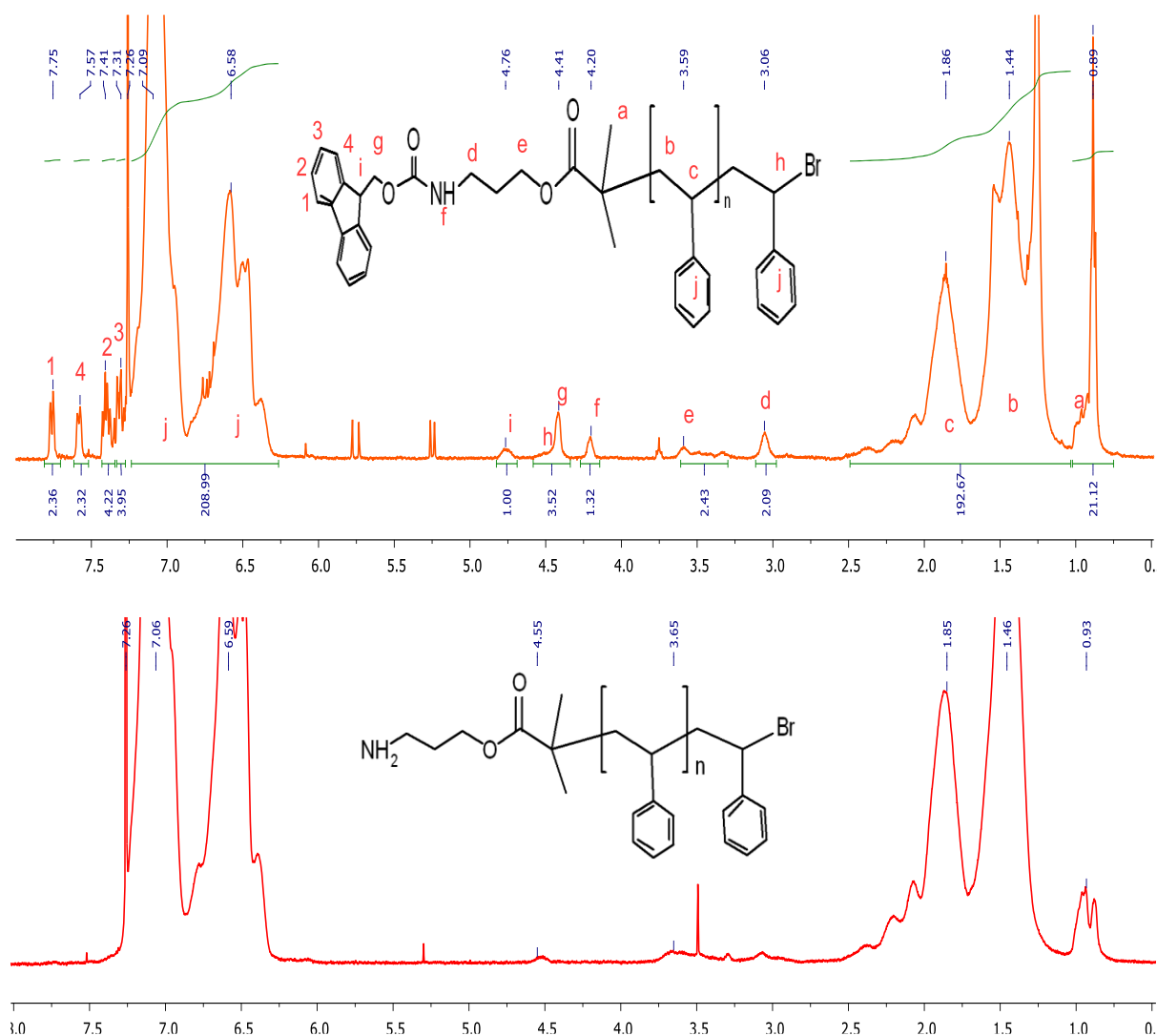


Figure 5.10: Spectres RMN¹H du polymère P1 dans le CDCl₃ avant et après déprotection.

Pour cette étape, (1,38 g, 1 equiv.) du polymère P1 déprotégé, (260 mg, 1,5 equiv.) du Linker Rink Amide, (45 mg, 1,2 equiv.) de N-hydroxy succinimide (NHS) et (74 mg, 1,1 equiv.) de DCC ont été dissouts dans 18.5 mL du THF anhydre dans un ballon à fond rond de 100mL. Après 21 heures, le mélange a été précipité dans du méthanol froid pour récupérer le polymère P2. Ce dernier a été caractérisé par la SEC dans le THF($M_n = 4600$ g mol/l , $M_w / M_n = 1.15$ pour P2 and $M_n = 3500$ g mol/l , $M_w / M_n = 1.08$ pour P2b).L'attachement a été confirmé par la RMN₁H, RMN COSY, et la RMN HMQC. (Voir les figures dans la page 135).

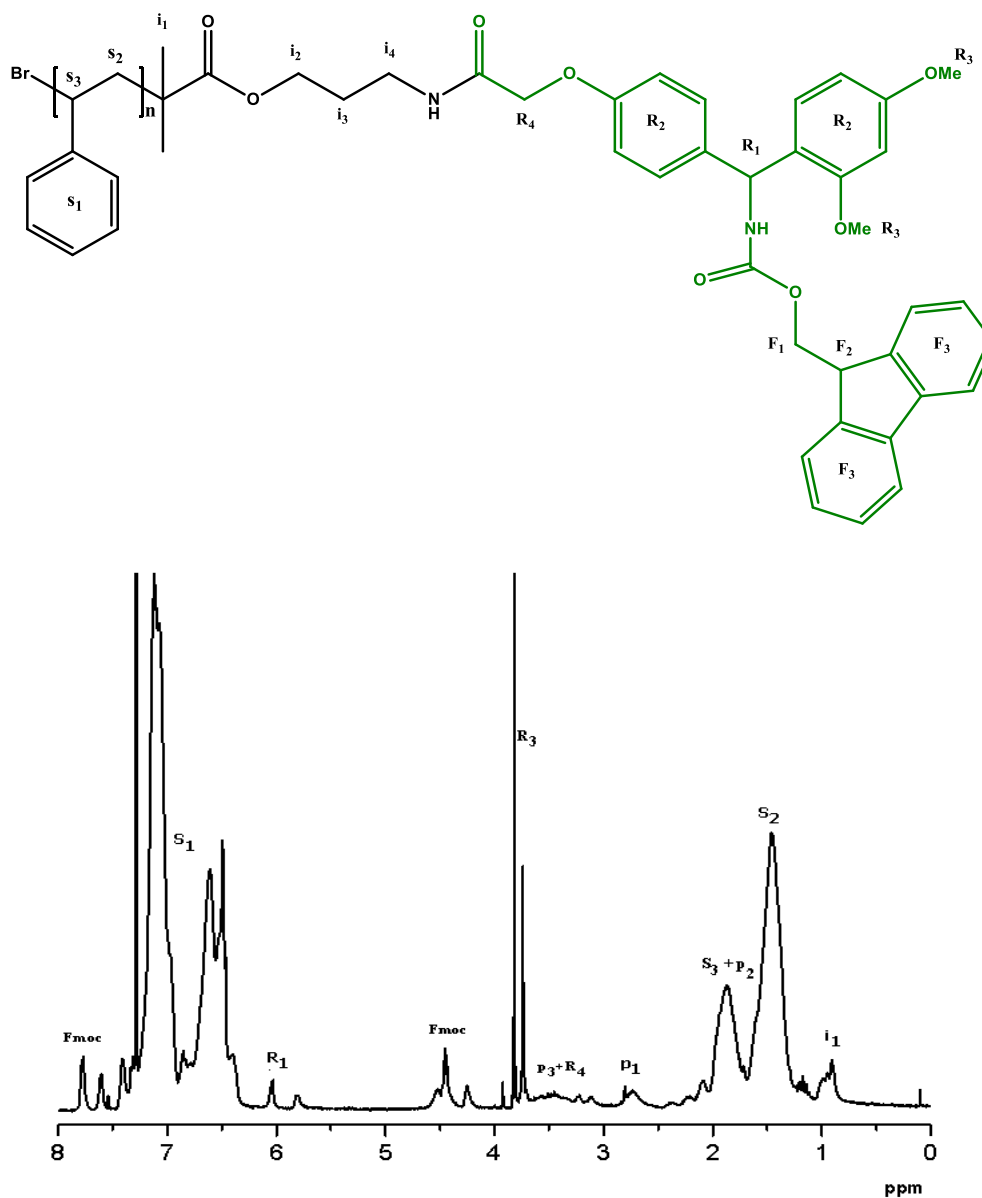


Figure 5.11: Spectre RMN1H du polymère-Rink P2 dans le CDCl₃. (Voir schéma de synthèse du P2 à la page 136)

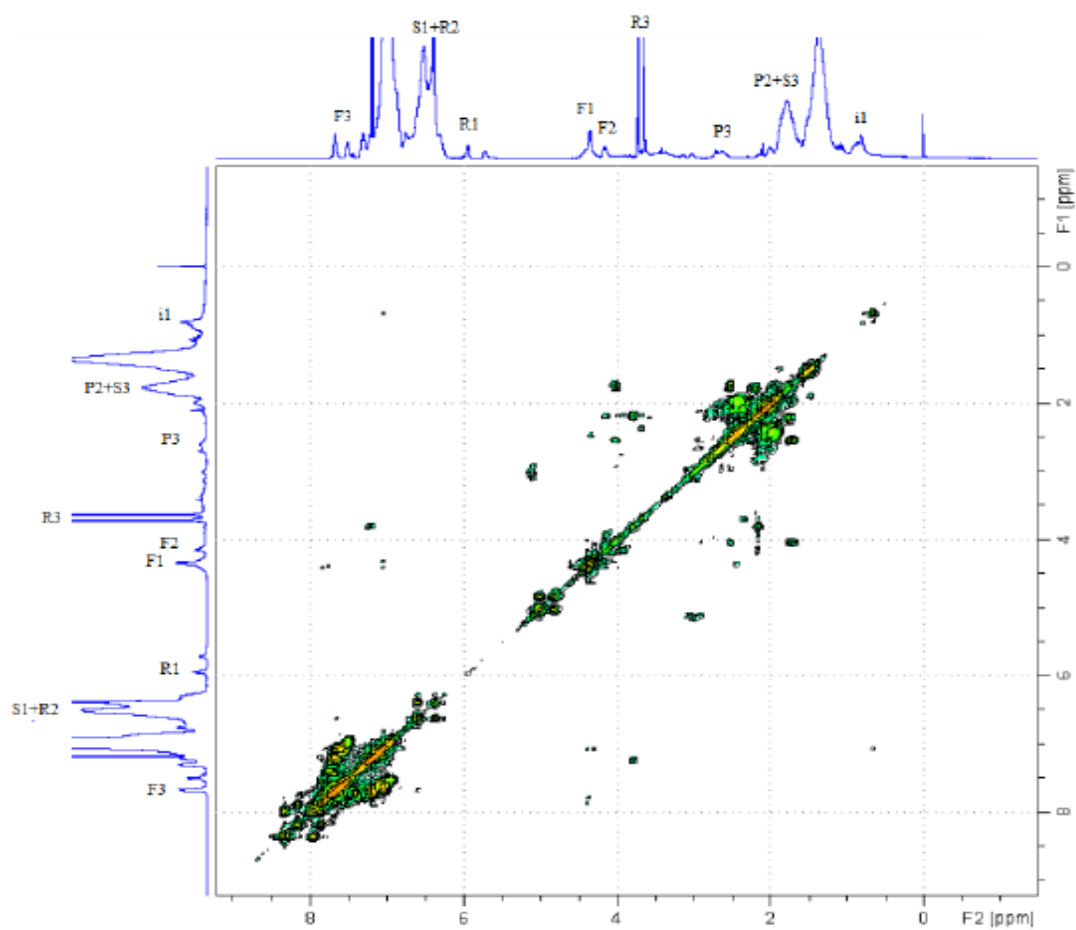


Figure 5.12 : Spectre COSY NMR du support soluble clivable P2 dans le CDCl_3 .

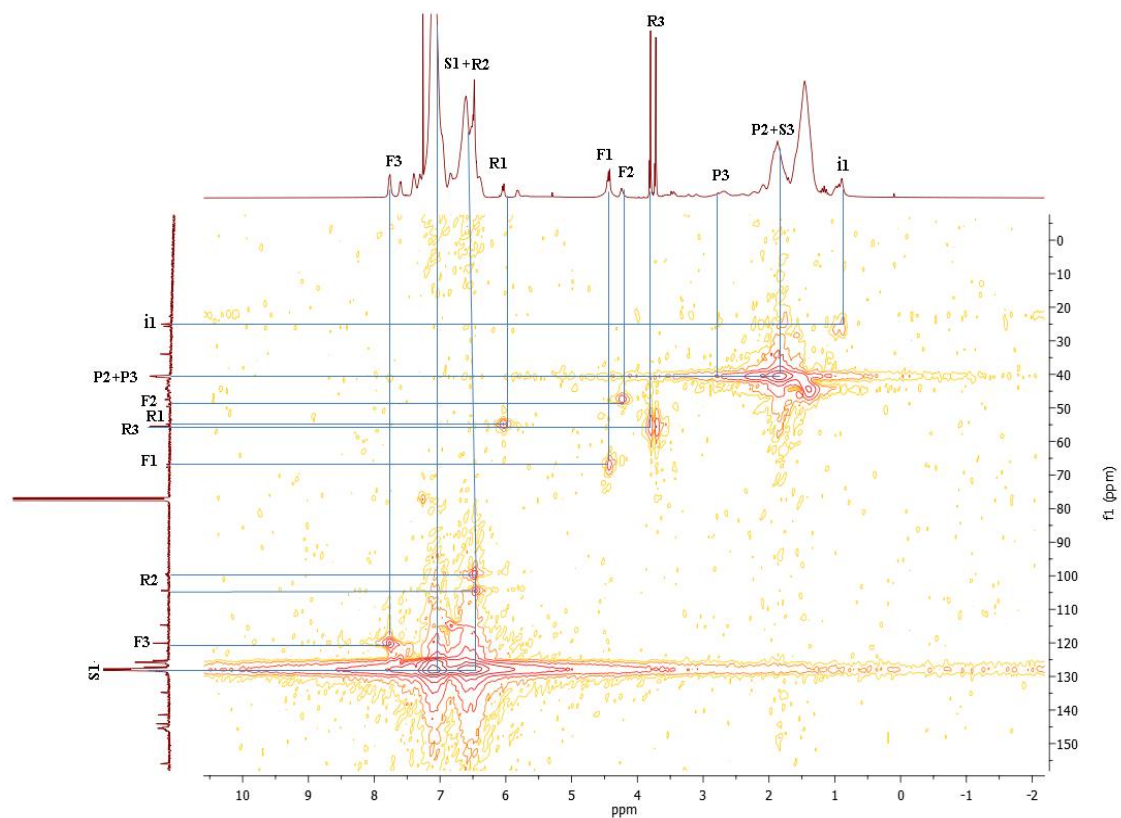


Figure 5.13: Le spectre HMQC NMR du polymère P2 dans le CDCl_3 .

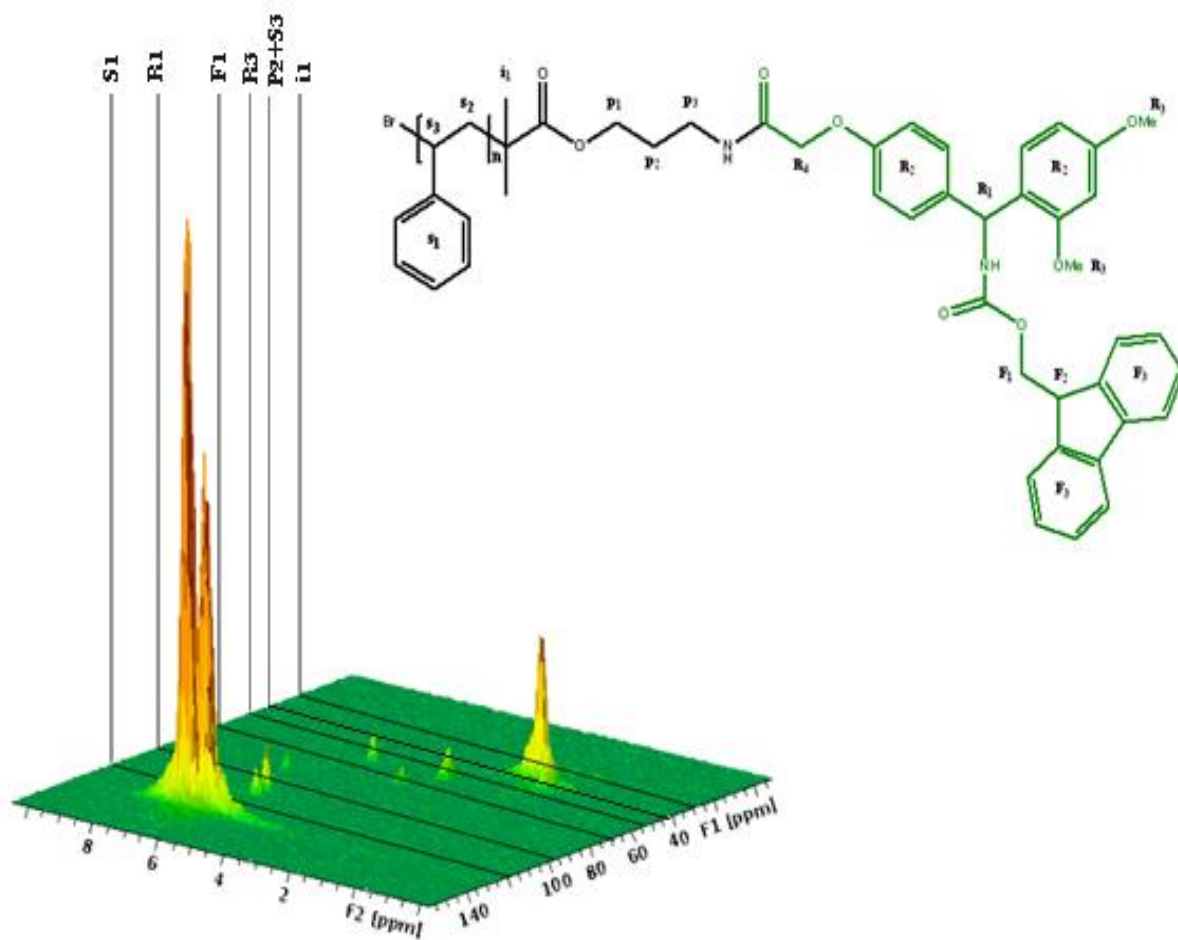


Figure 5.14: Présentation 3D du spectre HMQC NMR du polymère P2 dans le CDCl_3 .

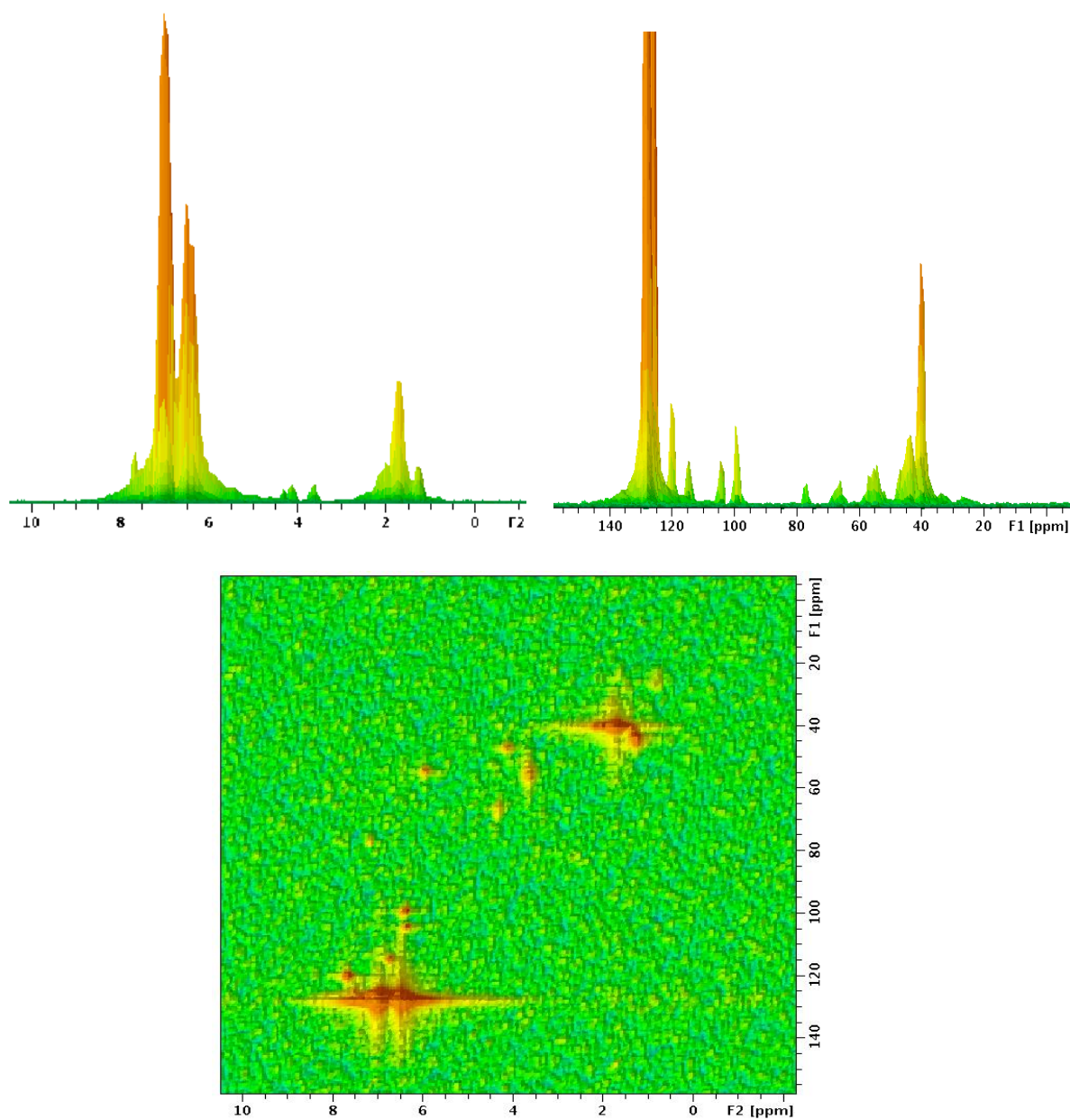


Figure 5.15: Présentation des différentes faces du spectre HMQC NMR du polymère P2 in CDCl_3 .

5. 2) SYNTHÈSE DU PEPTIDE SUR LE SUPPORT CLIVABLE P2:

La figure suivante, présente le schéma structuré prévu pour la synthèse du support clivable soluble en Polystyrène-Rink Amide.

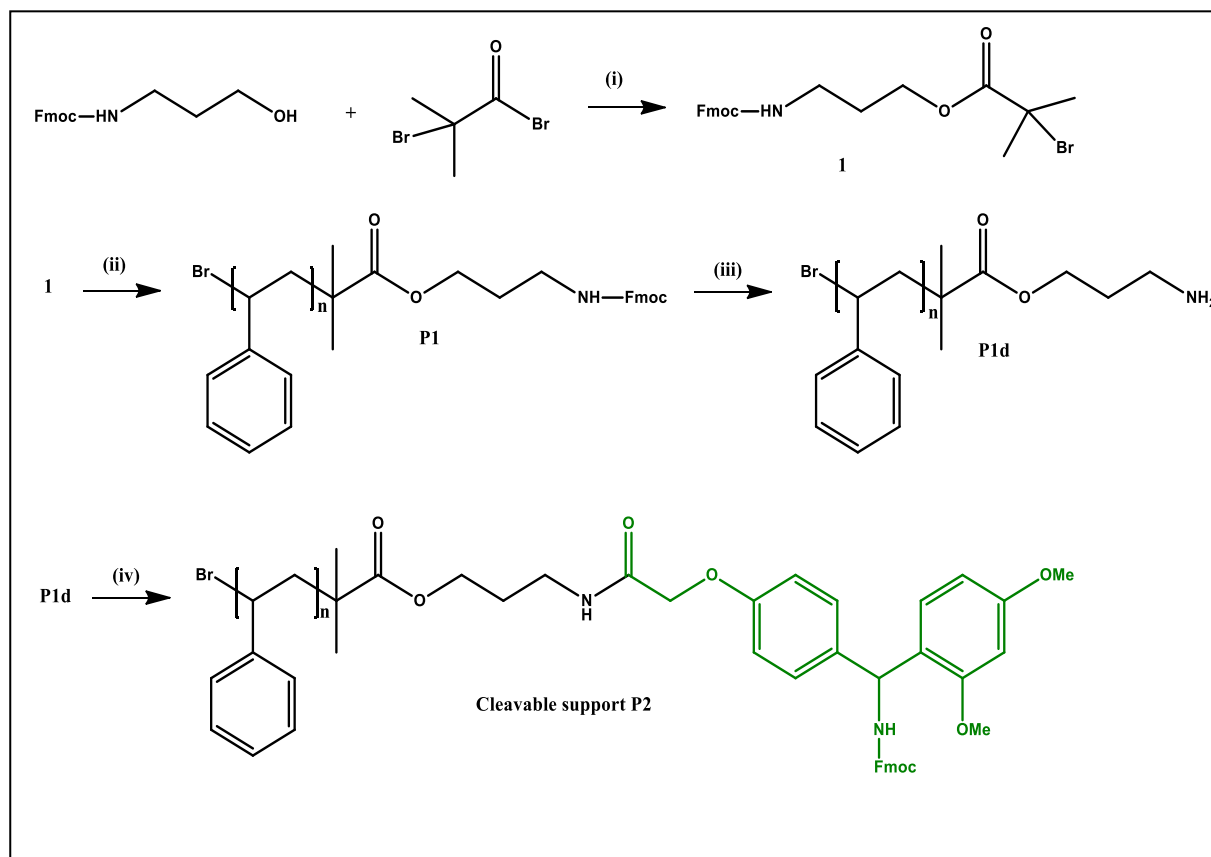


Figure 5.16. Schéma de synthèse du support clivable et soluble support polystyrène-Rink amide.

Conditions expérimentales: (i) DMAP, THF anhydre, triéthylamine (ii) styrene, CuBr, DNBipy, bulk, 108°C, (iii) piperidine/DCM 1:1, (iv) Rink amide linker, NHS, DCC, THF.

❖ PROCÉDE GENERALE POUR L'ATTACHEMENT DU PREMIER ACIDE

AMINE :

(370 mg, 10 equiv.) du Fmoc-Gly-OH, 5 mL du DCM anhydre et 0,2 mL du DMF anhydre ont été introduits dans un ballon à fond rond de 25 mL équipé d'un agitateur magnétique. Le système a été refroidi à 0°C avant l'addition de (120 mg, 5 equiv.) de DCC. Après 15 minutes, (15 mg, 1 equiv.) de DMAP et (500 mg, 1 equiv.) du polymère P2 ont été rajoutés au milieu réactionnel et le système a été agité à température ambiante. Après 1 heure, le

dicyclohexylurée formé a été éliminé par filtration, le polymère P3 chargée en glycine a été précipité dans le méthanol et séché sous vide à température ambiante pour une nuit.

L'attachement du premier acide aminé (glycine) a été confirmé par la RMN₁H dans le CDCl₃ et la SEC dans le THF. (Pour P3: $M_n = 4860$ g mol⁻¹ , $M_w / M_n = 1.23$ et pour P3b: $M_n = 3450$ g mol⁻¹ , $M_w / M_n = 1.15$). Le groupement protecteur Fmoc attaché à la glycine a été éliminé par l'addition de (1:1, 2.4 mL) du mélange piperidine/DCM et la réaction a été effectuée pendant 3heures. Le polymère déprotégé a été purifié par précipitation dans le méthanol, séché sous vide à température ambiante pour une nuit et caractérisé par la RMN₁H dans le CDCl₃ pour confirmer la disparition des signaux du Fmoc. Remarque : l'étape de séchage selon la procédure a été réalisée dans le but d'une bonne caractérisation.

❖ PROCEDE GENERAL POUR L'ATTACHEMENT ITERATIF DE L'ACIDE

AMINE SUIVANT :

(260 mg, 1 equiv.) du polymère déprotégé P3, (5 equiv.) du Fmoc-L-Lys(Boc)-OH , (4.9 equiv.) de PyBOP et (10 equiv.) de DIPEA ont été dissous dans 3mL de DCM anhydre et la réaction a été réalisée pendant 2 heures à température ambiantes.

Après la réaction, le polymère a été précipité dans le méthanol, filtré et séché sous vide à température ambiante pour une nuit. Le polymère P4 obtenu a été analysé par la RMN₁H dans le CDCl₃ et la SEC dans le THF ($M_n = 5050$ g/ mol, $M_w / M_n = 1.14$ et pour P4 et $M_n = 4160$ g/mol , $M_w / M_n = 1.11$ pour P4b).

Après déprotection avec le mélange piperidine/DCM, le même mode opératoire a été réalisé pour l'attachement de la Sérine (pour former P5 et P5b) et de l'Argénine (pour former P6 et P6b). A chaque synthèse, les polymères protégés ont été caractérisé par la RMN₁H dans le CDCl₃ et la SEC dans le THF. (P5: $M_n = 5300$ g/mol, $M_w / M_n = 1.12$, P5b: $M_n = 4260$ g/mol , $M_w / M_n = 1.13$, P6: $M_n = 5550$ g/mol , $M_w / M_n = 1.14$, et pour P6b: $M_n = 4470$ g/mol , $M_w / M_n = 1.21$).

5.3) CLIVAGE :

100 mg du copolymère hybride final a été dissoute dans 1 mL de mélange de TFA/DCM (plusieurs pourcentage ont été testés) et la réaction a été réalisée pour 4 heures à température ambiante. Le support en Polystyrène a été éliminé par précipitation dans le méthanol et la partie soluble a été évaporée. L'oligopeptide final a été précipité dans l'éther

diéthylique, filtré et séché sous vide à température ambiante pour une nuit, il a été ensuite caractérisé par ESI-MS (m/z théorique = 446.260, m/z trouvé = 446.279).

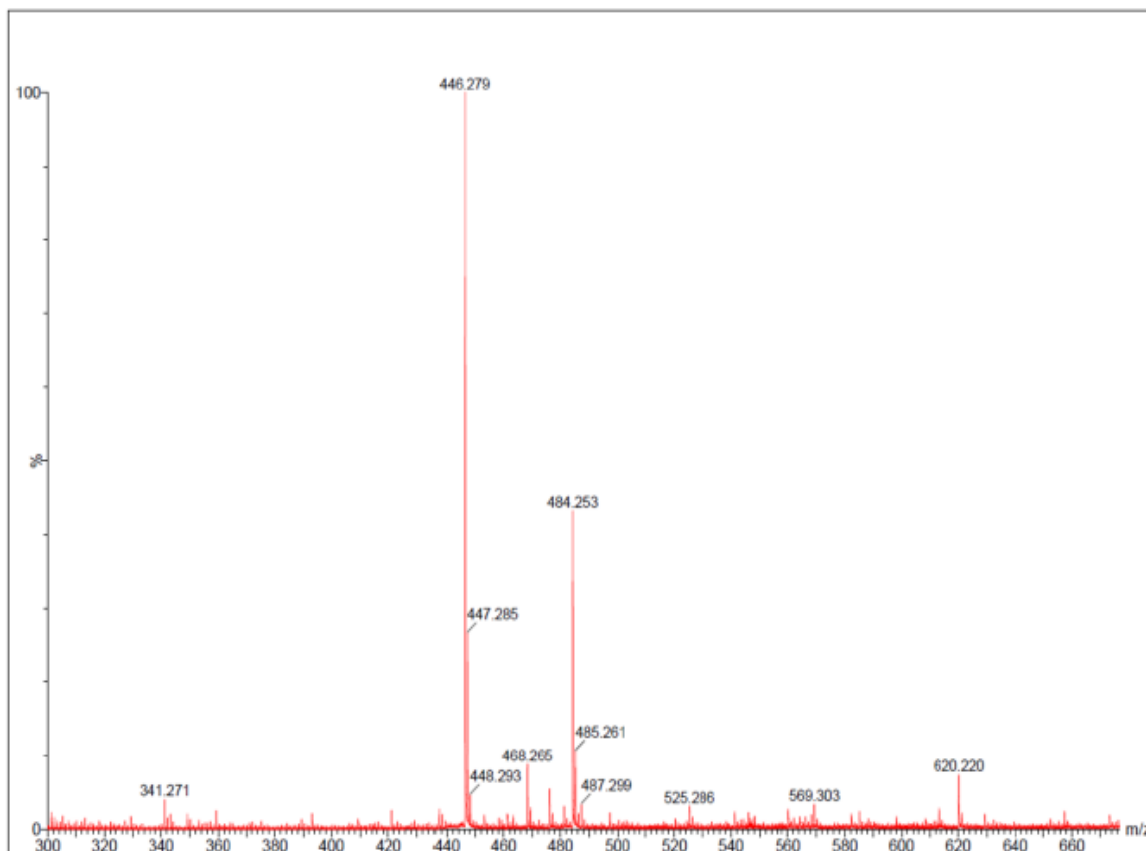


Figure 5.17. Spectre ESI-MS du tetrapeptide finale récupéré (GKSR) après déprotection et clivage depuis le support soluble Polystyrène-Rink Amide : $[M+H]^+ = 446.27$,
 $[M+K]^+ = 484.253$.

5. Discussion des resultats:

L'amorçeur d'ATRP (amorçeur1) portant un groupement amine primaire protégé en Fmoc a été synthétisé en premier lieu. Cette étape a été suivie par la polymérisation ATRP du styrène pour former le Polystyrène bien définie P1 et P1b possédant une distribution de masse moléculaire et masse moléculaire contrôlée ($M_n = 4200$ g/mol, $M_w / M_n = 1.15$ pour P1 et $M_n = 3200$ g/mol, $M_w / M_n = 1.22$ for P1b).

Après clivage du groupement protecteur Fmoc, l'amine primaire formée a été mis sous réaction avec le Linker Rink Amide protégé en Fmoc pour former les supports solubles clivables P2 et P2b. La caractérisation SEC des polymères P2 et P2b a confirmé le maintien du contrôle de la distribution de la masse moléculaire et la formation des polymères bien définies. (Pour P2: $M_n = 4600$ g/mol, $M_w / M_n = 1.15$ et pour P2b: $M_n = 3500$ g/mol, $M_w / M_n = 1.08$).

L'analyse RMN₁H a confirmé l'attachement du Linker Rink Amide (Figure 5.11). Les signaux RMN du polymère P2 montrent bien une preuve quantitative du taux de couplage du Linker Rink Amide au polymère P1. Les supports solubles- Linker Rink Amide P2 et P2b portent juste un site fonctionnel par chaîne. Ainsi, les capacités de chargement (loading) ont été estimées à 0.22 et 0.29 mmol pour P2 et P2b respectivement.

Le Polystyrène a été caractérisé avant et après d'addition du Linker Rink Amide par RMN et la SEC montrant une augmentation de la masse moléculaire moyenne. Le support soluble P2 a été utilisé pour la synthèse d'un tetrapeptide suivant un processus itératif proposé dans la figure 5.18. La superposition des chromatogrammes obtenus après chaque attachement d'acides aminés est présentée dans la figure 5.19, elle montre une croissance de la masse moléculaire à chaque étape.

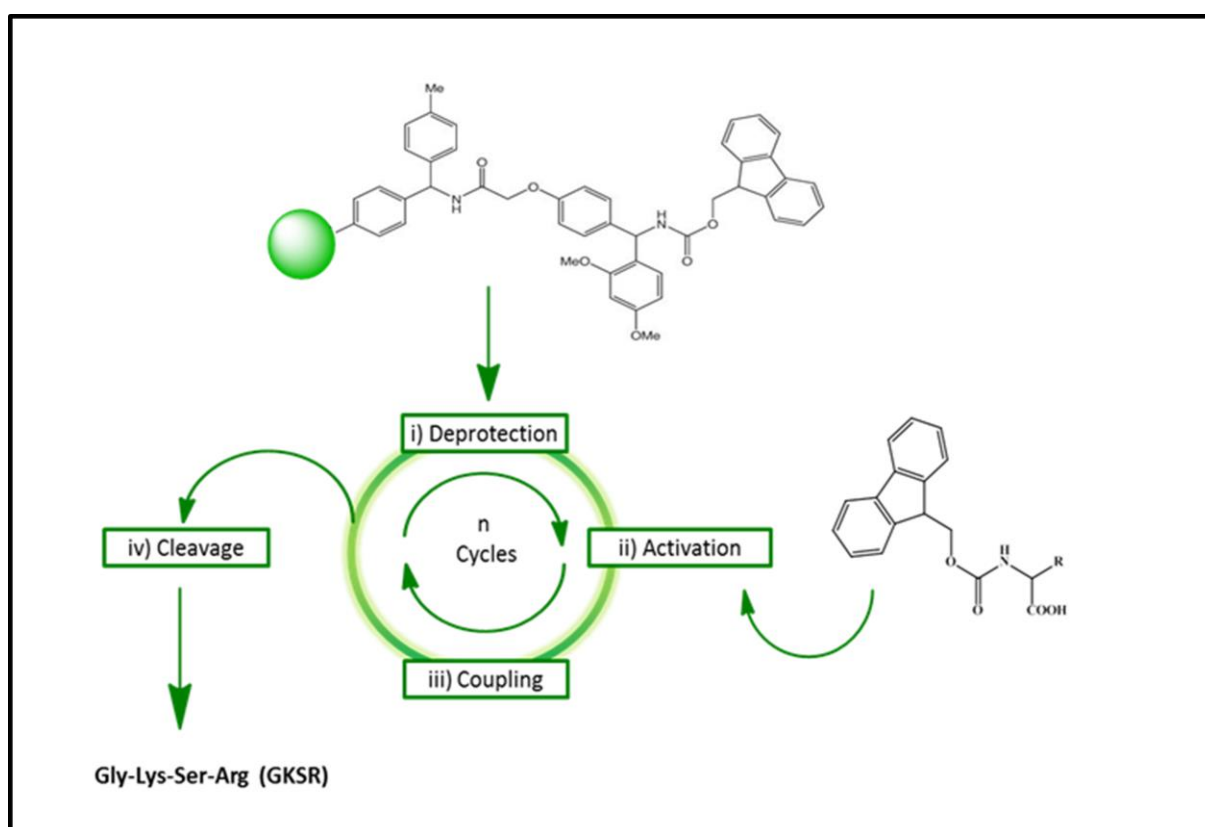


Figure 5.18. Illustration schématique global résumant la synthèse itérative du tetrapeptide.

Les Conditions expérimentales:

i) Piperidine/DCM (1:1);

ii) PyBop, DIPEA, DCM;

iii) Le Fmoc protégé, les acides aminés : Gly, Lys(tBoc), Ser(tBu), et Arg(Pbf).

iv) TFA/DCM.

En plus, la SEC permet le contrôle de la croissance de la masse moléculaire après chaque couplage d'acide aminé. Le pic de la masse moléculaire et l'incrément de la masse molaire sont présentés dans le tableau 5.3, globalement les résultats sont en bon accord avec les masses molaires estimées. Néanmoins, il est convenant de rappeler que les valeurs M_p expérimentales de la SEC sont calculés en utilisant une calibration au Polystyrène et il n'est pas prévu qu'ils correspondent pleinement aux valeurs théoriques [2].

Dans l'ensemble, les résultats présentés dans le tableau 5.3 indiquent clairement la croissance itérative de l'oligopeptide sur le support soluble. En plus, dans chaque étape le polymère chargé a été récupéré facilement par précipitation dans le méthanol. En addition, cette étape de précipitation a permis l'élimination de l'excès des réactifs. A la fin de la synthèse, l'oligopeptide a été clivé du support afin de permettre sa caractérisation précise par la spectroscopie de masse. La caractérisation ESI-MS a clairement mis en évidence la formation du tetrapeptide attendu (figure 5.17). Les structures du polymère support soluble et des polymères intermédiaires sont présentés dans la figure 5.21 (page 148).

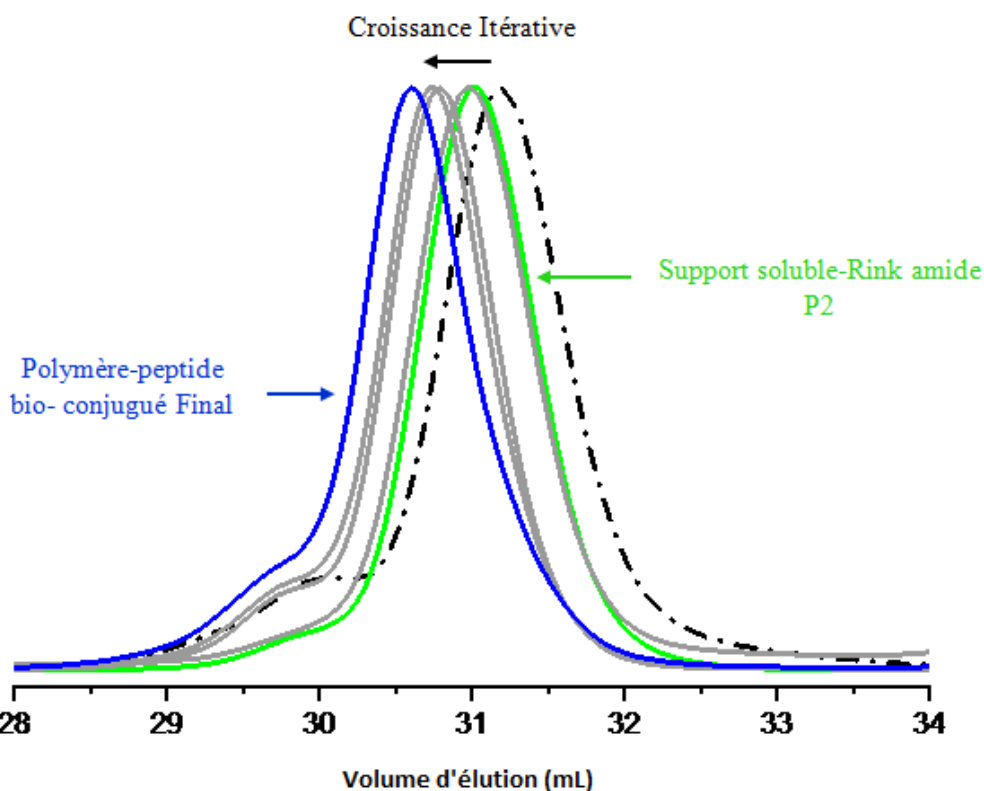


Figure 5.19. Chromatogrammes superposés SEC de la synthèse du tetrapeptide en phase liquide en utilisant un support Rink Amide clivable.

Remarques (Figure 5.19) :

*La ligne pointillé et le trait vert à droite indique le support en Polystyrène avant et après l'attachement du Linker clivable Rink Amide respectivement.

*Le trait en bleu du chromatogramme à gauche présente le PS-Rink-GKSR bioconjugué final et clivable.

*Les autres chromatogrammes en gris indiquent les cas intermédiaires.

En plus, les résultats obtenus sur les supports solubles ont été comparés par un contrôle expérimental avec ceux obtenus sur la résine commerciale Rink Amide chargé avec la glycine. Il a été trouvé que les supports solubles en Polystyrène-Rink permettent la synthèse des peptides avec un degré de qualité comparable à leurs homologues en phase solide.

Tableau 5.3 Valeurs des masses moléculaires expérimentales obtenues par la SEC.

Entrée	Séquence	M_p	ΔM_p (exp) ^a	ΔM_p (theo) ^b
		g.mol ⁻¹	g.mol ⁻¹	g.mol ⁻¹
P1b	PS	3316	-	-
P2b	PS-Rink	3622	306	316
P3b	PS-Rink-G	3710	88	75
P4b	PS-Rink-GK	4171	461	246
P5b	PS-Rink-GKS	4296	125	161
P6b	PS-Rink-GKSR	4722	426	426

a) Les pics expérimentales des différences de masse moléculaire calculé en tenant compte de la présence des groupements protecteurs; b) différences des masses moléculaires théoriques calculé en tenant compte des groupements protecteurs.

6. Etude sur les conditions de clivage:

Comme mentionné précédemment, l'un des majeurs avantages du Linker Rink Amide est la possibilité de clivage du peptide depuis son support dans des conditions acides douces. Ainsi, les conditions du clivage du tetrapeptide synthétisé ont été étudiées sur les supports solide et liquide (tableau 5.4).

Tableau 5.4. Comparaison des conditions de clivage en utilisant des différents pourcentages de TFA dans le DCM pendant 4 heures.

Entrée	TFA (%)	Rendement du clivage ^{a)}	Groupements protecteurs
1	1	8,6	Tous
2	5	21,4	Tous
3	10	78	Pbf
4	50	96	Pbf
5 ^{b)}	95	100	Néant

^{a)} Calculé en tenant compte de la présence des groupements protecteurs; ^{b)} Expérience réalisée en utilisant les supports soluble et solide.

Par exemple, quatre conditions ont été comparées à l'étape du clivage de l'oligopeptide depuis la résine. Il a été utilisé 1%, 5%, 10%, et 50% de TFA dans le DCM. La comparaison gravimétrique et la caractérisation RMN de l'oligopeptide finale montrent que 10% de TFA a été suffisant pour cliver le peptide du support dans un rendement relativement bon.

Les groupements protecteurs *tert*-butoxycarbonyl (Boc)- et *tert*-butyl (*t*-Bu)- ont été partiellement clivés dans ces conditions, bien que dans les protocoles usuels un minimum de 25% de TFA dans le DCM est généralement utilisé pour cliver ces groupements. [3]

Toutefois, il fallait 95% de TFA dans le DCM pour le clivage du 2,2,4,6,7-pentamethyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl (Pbf). Ceci est en accord avec les valeurs standards trouvé dans la littérature [4].

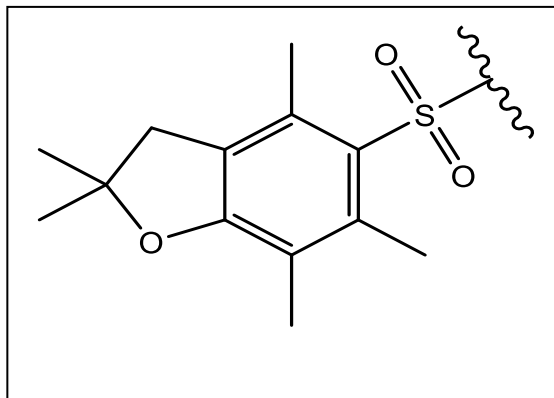


Figure 5.20. La structure chimique du Pbf.

Ces conditions de clivage différentes sont d'un intérêt particulier notamment quand des monomères sensibles aux acides sont utilisés ou bien dans le cas où l'élimination des groupements protecteurs n'est pas appropriée.

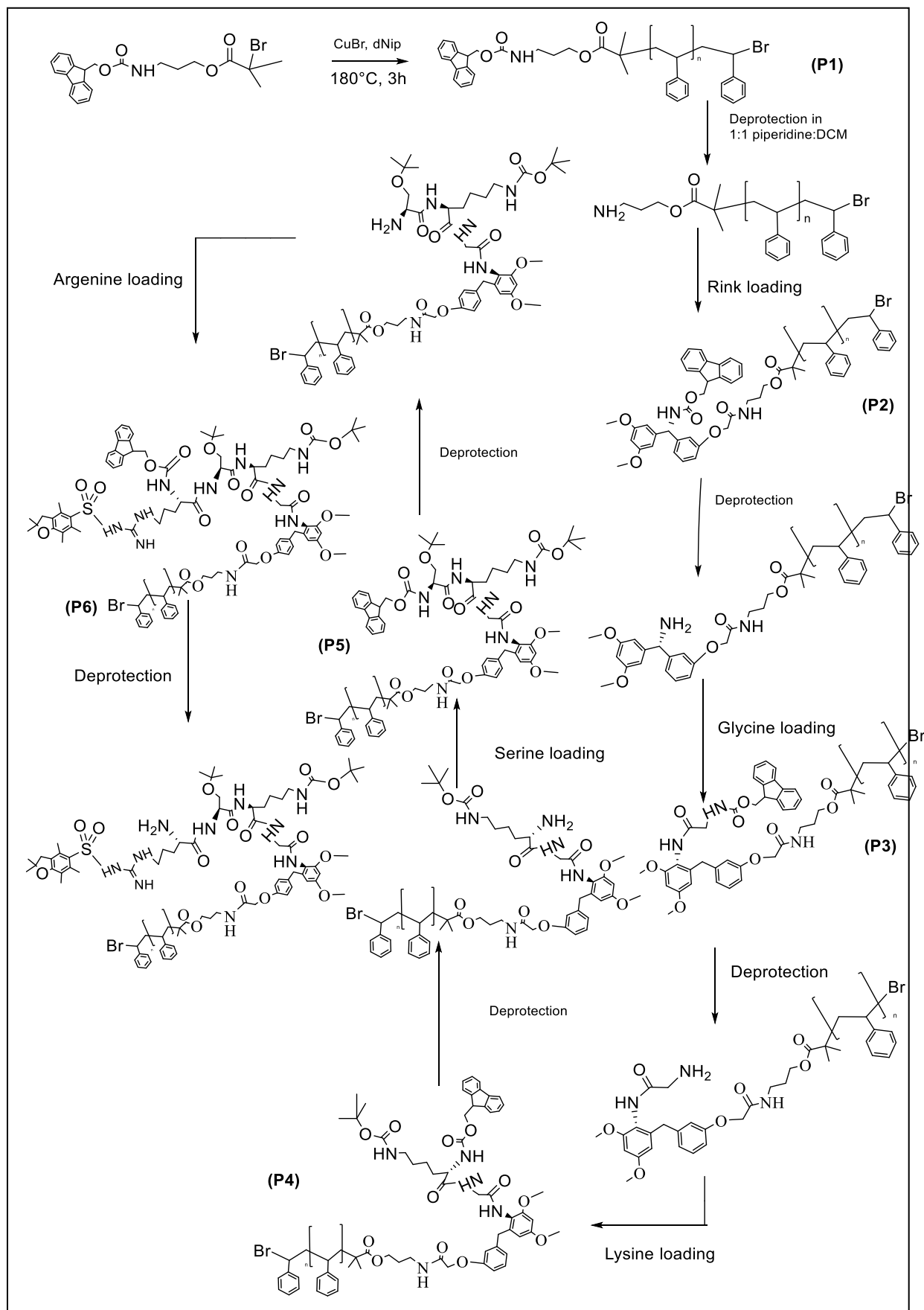


Figure 5.21. Schéma général des étapes de la synthèse des copolymère type poly(styrene-oligopeptide).

8. Caractérisation RMN des étapes intermédiaires de la synthèse:

8.1) Polymère- Rink :

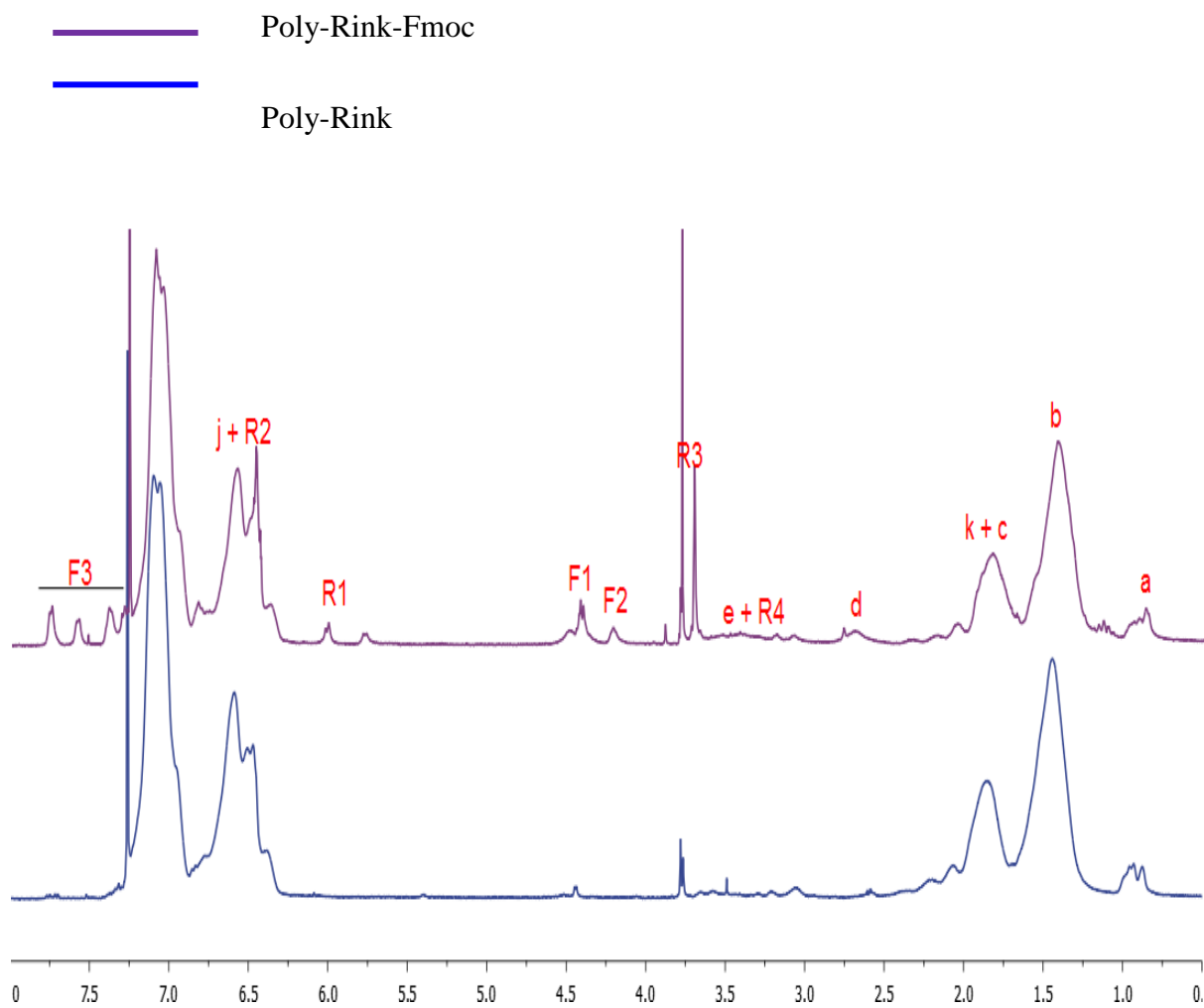


Figure 5.22. Superposition des spectres du Polymère Poly-Rink (P2) avant et après déprotection.

8.2) Polymère- Rink -Gly:

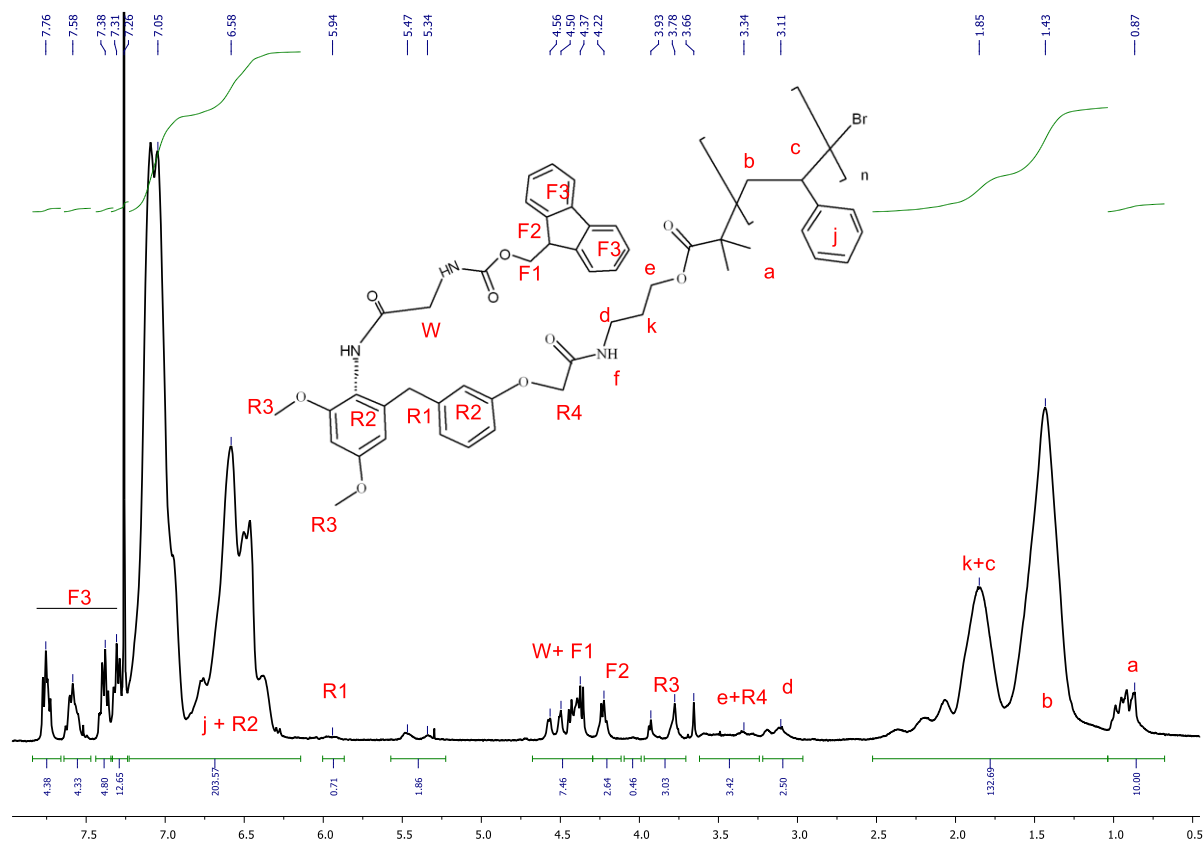
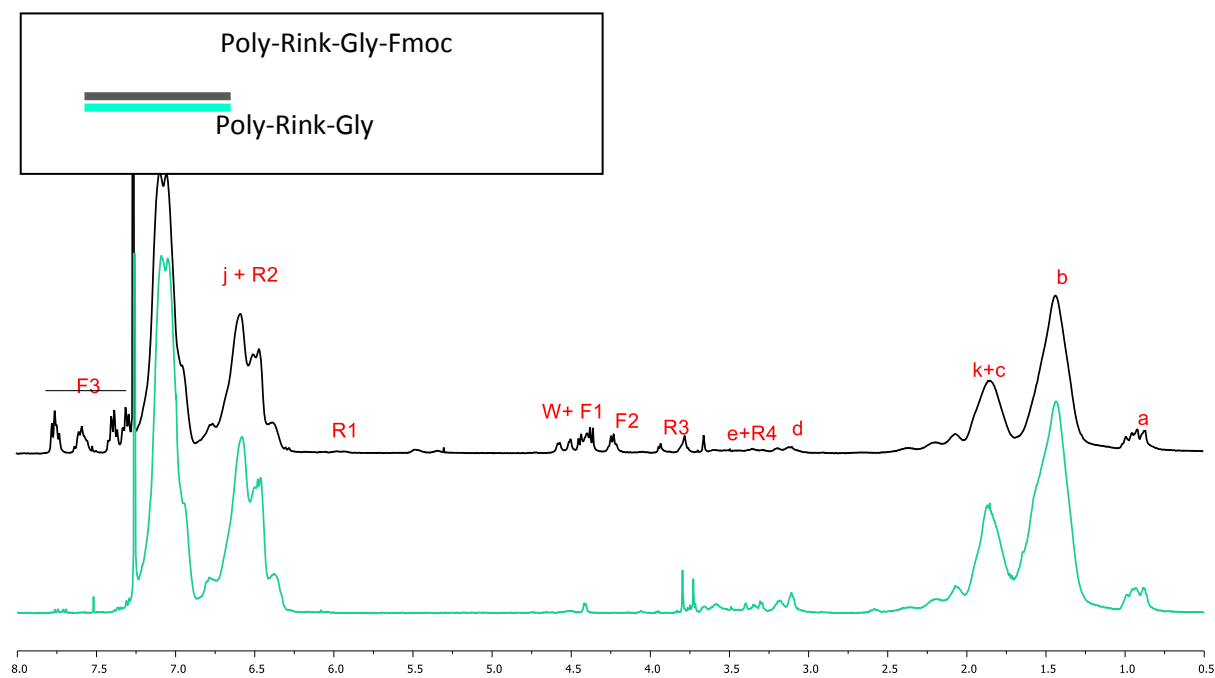
Figure 5.23. Spectre RMN1H du poly-Rink-Gly (P3) dans le CDCl_3 .

Figure 5.24. Superposition des spectres du Polymère Poly-Rink-Gly (P3) avant et après déprotection.

8.2) Polymère- Rink –Gly-Lys:

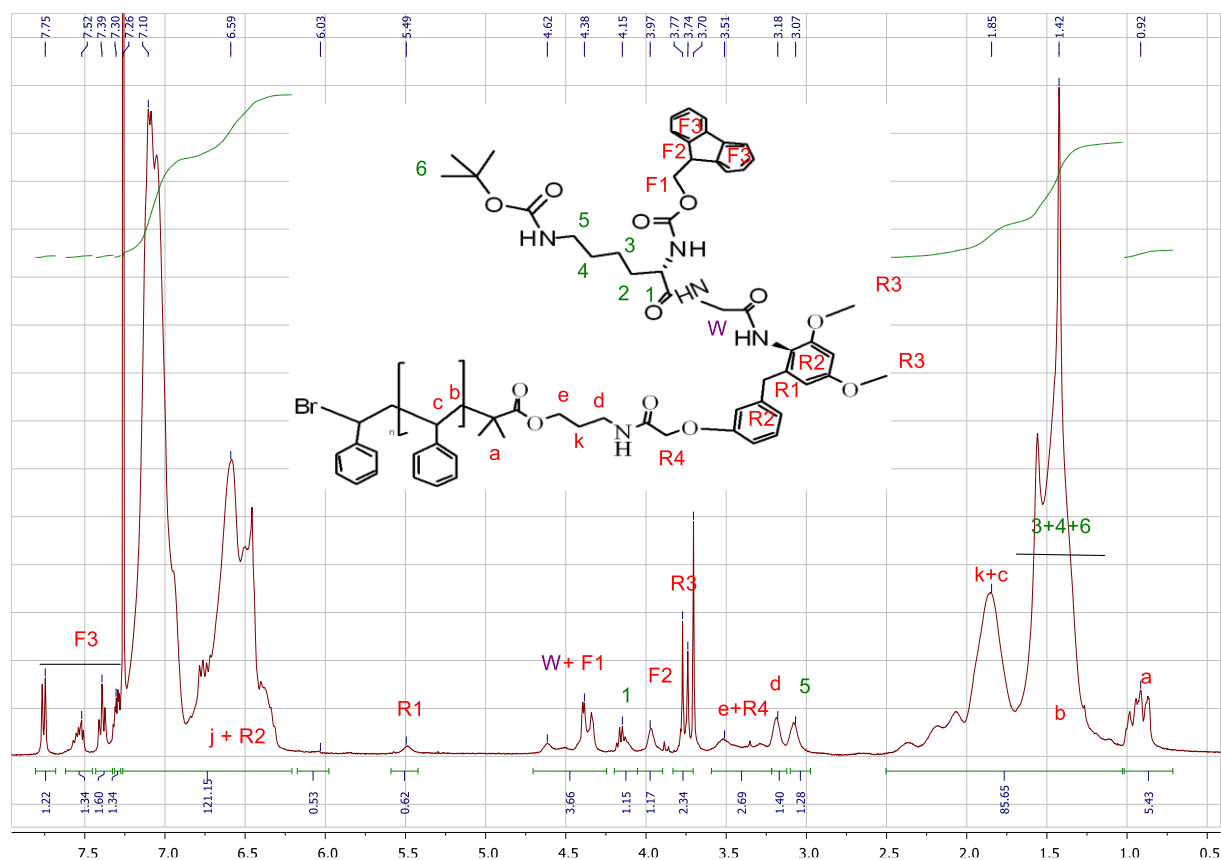
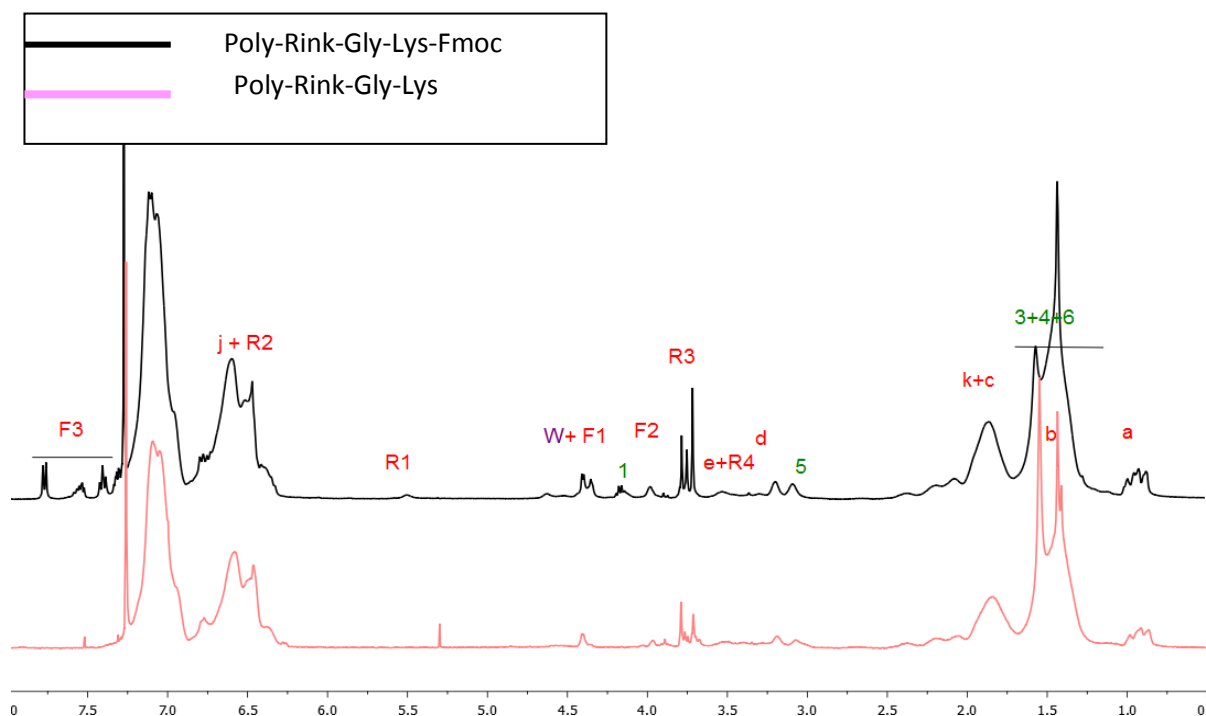
Figure 5.25. Spectre RMN1H du poly-Rink-Gly-Lys (P4) dans le CDCl₃.

Figure 5.26. Superposition des spectres du Polymère Poly-Rink-Gly-Lys (P4) avant et après déprotection.

8.3) Polymère- Rink –Gly-Lys-Ser:

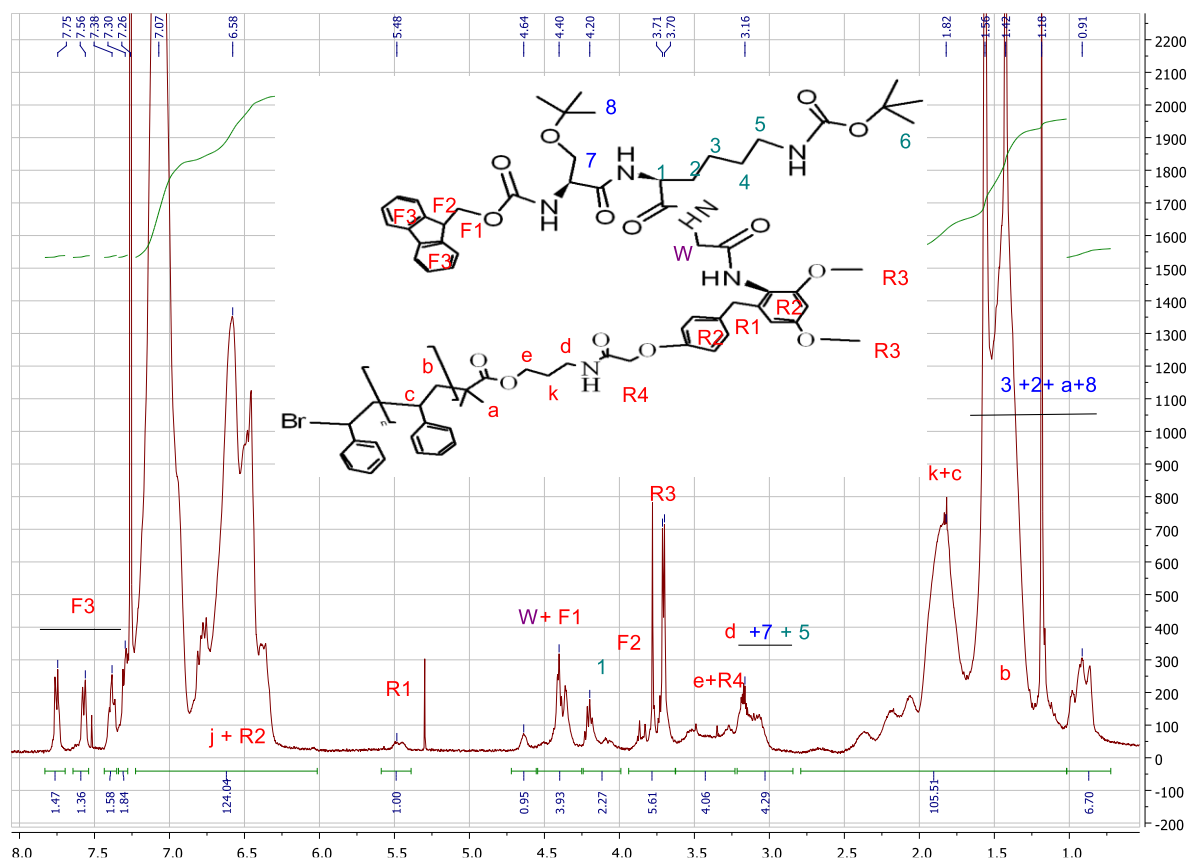


Figure 5.27. Spectre RMN 1H du poly-Rink-Gly-Lys-Ser (P5) dans le CDCl₃.

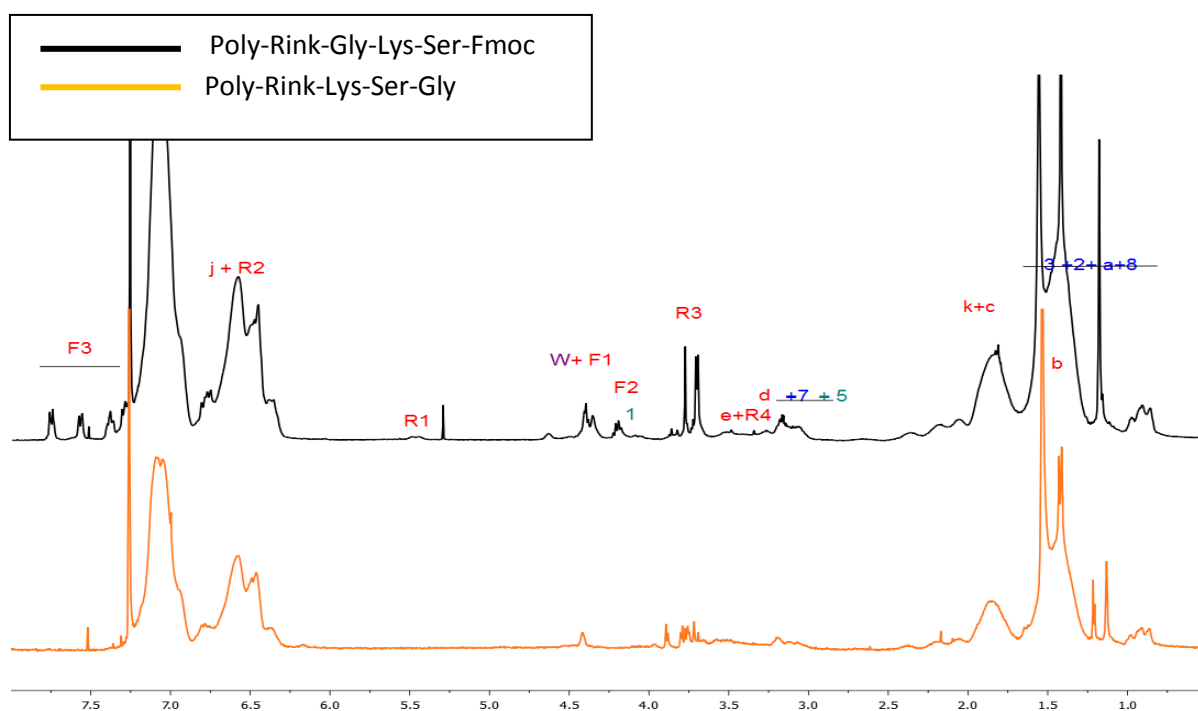


Figure 5.28. Superposition des spectres du Polymère Poly-Rink-Gly-Lys (P5) avant et après déprotection.

8.4) Polymère- Rink –Gly-Lys-Ser-Arg:

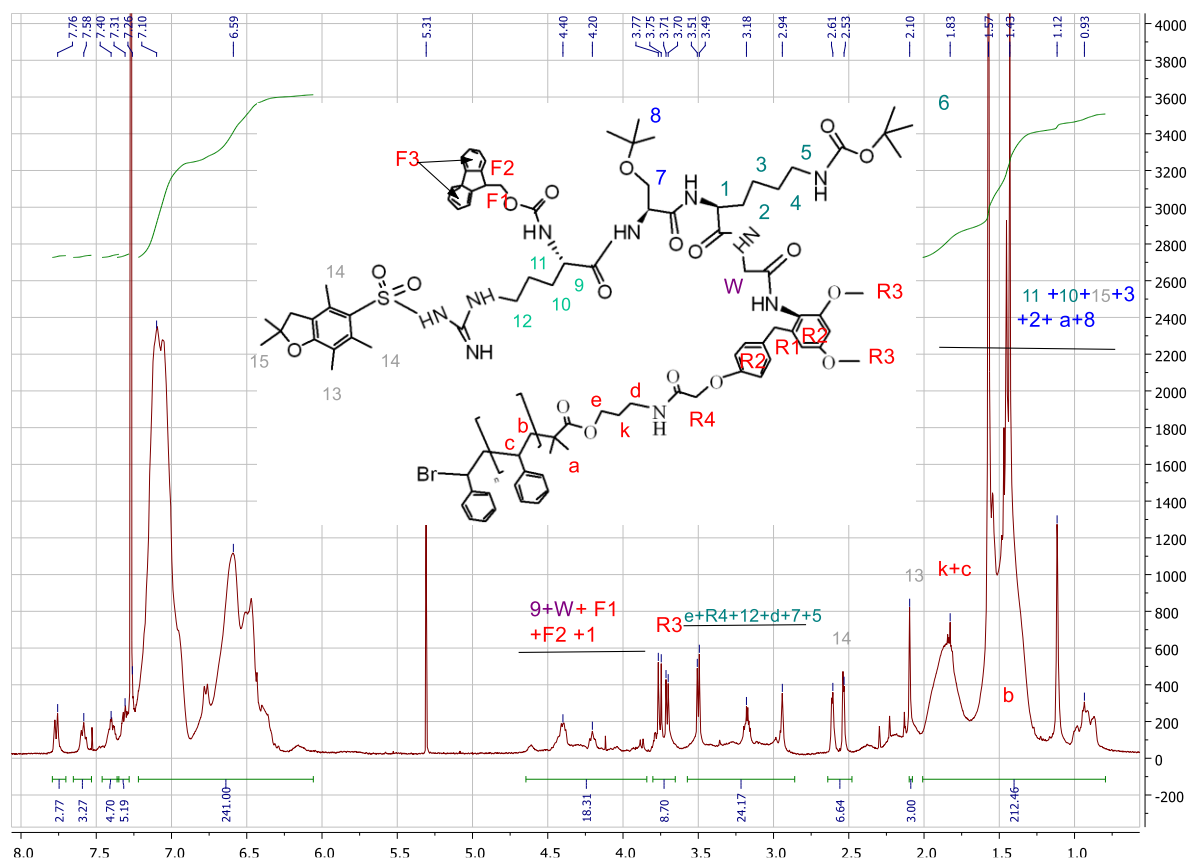
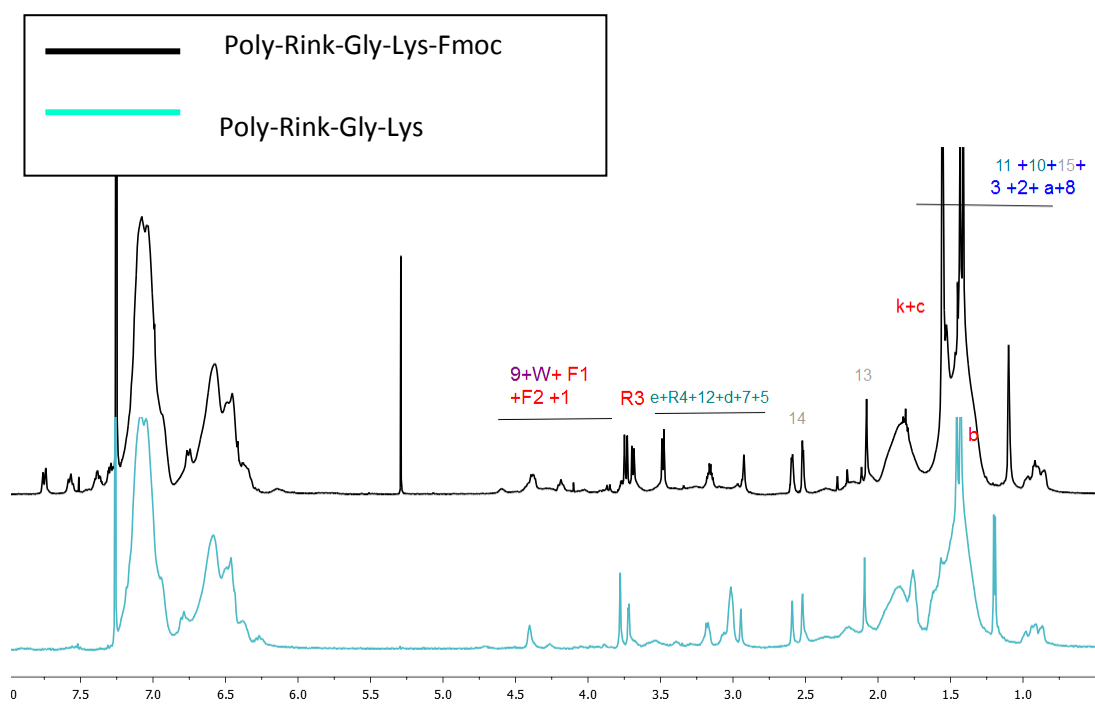
Figure 5.29. Spectre RMN1H du poly-Rink-Gly-Lys-Arg (P6) dans le CDCl_3 .

Figure 5.30. Superposition des spectres du Polymère Poly-Rink-Gly-Lys-Ser (P6) avant et après déprotection.

9. Polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'iode (RITP):

➤ SYNTHESE DU POLYACIDE ACRYLIQUE PAR RITP :

10 ml du monomère Acide Acrylique, (0,2, 1,334 mmol) g de l'iodure de sodium et (1,2g, 4,44 mmol) du persulfate de potassium on été introduit dans un ballon de 250 ml séparément après solubilisation dans de 30 ml d'eau distillée, le ballon a été couvert et le mélange réactionnel a été mis sous barbotage environ 7 minutes. Le ballon a été muni d'un système de chauffage à reflux réglé à une température de 75°C sous une agitation magnétique d'environ 200 rpm.

La réaction a été réalisée à l'abri de la lumière et arrêtée après 18 heures, ainsi une solution jaunâtre a été obtenue. Après évaporation et précipitation plusieurs fois dans l'éthanol froid, le polymère a été récupéré facilement sous forme d'une poudre blanche.

10. Synthèse des copolymères hydrophiles à bloc par l'association de deux méthodes de polymérisation : RITP suivie de ROP.

Dans cette étape, un copolymère à bloc a été synthétisé en deux étapes comme suit :

10.1) ETAPE 01 :

• **Synthèse de l'homopolymère de l'Acide Acrylique par RITP :**

Le même mode opératoire avec les même réactifs pour la synthèse précédente du Polyacide Acrylique a été suivie seulement, la quantité de monomère ajouté a été modifiée à 50 mL ; la réaction a déroulée pendant 8 heures, ensuite, le ballon a été introduit dans un bain de glace pour une nuit.

Le produit obtenu a été précipité dans le méthanol, puis caractérisé. Les spectres RMN du proton et IR du produit obtenu sont représentés ici :

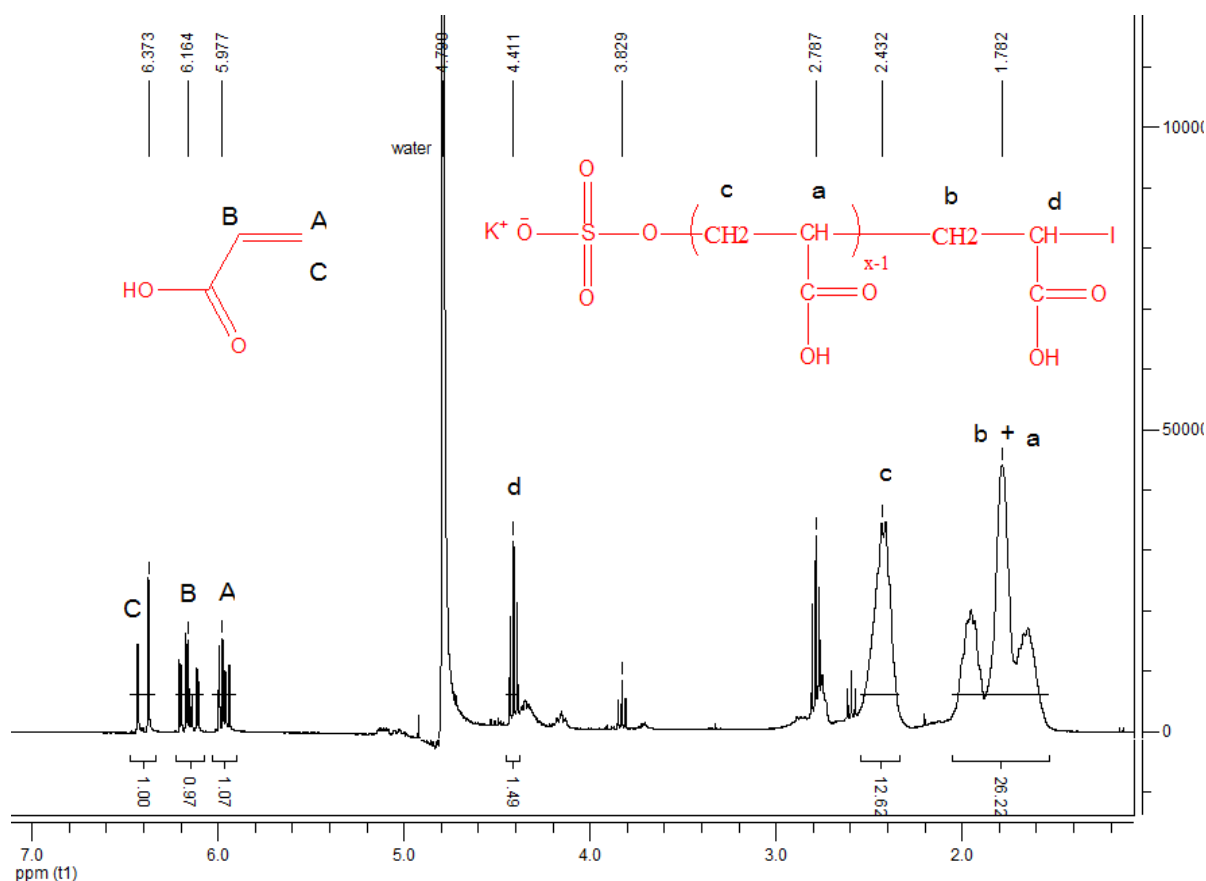


Figure 5.31. Spectre RMN1H du Pa-I durant la polymérisation dans D_2O .

$\text{cm}^{-1} = 1720$ (élongation, groupement carbonyle $\text{C}=\text{O}$ de l'acide), les liaisons faibles associés aux bonds de déformation des groupements CH_2 et $\text{CH}-\text{CO}$ apparaissent à 1450 et 1413, respectivement. Les bandes à 1240 et 1162 ont été attribuées au couplage entre OH dans le plan et $\text{C}-\text{O}$ élongation des groupements carboxyliques voisins.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm = 1.53-2.11 (l, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{I}$), 2.31-2.56 (l, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{I}$), 4.17-4.38 (s, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{I}$).

Monomer: ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm = 5.9 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{COOH})$), 6.37 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{COOH})$), 6.16 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{COOH})$).

(l): large

(m): multiplet

(s): singulet

10.2) ETAPE 02:

• **Synthèse du copolymère à block *poly (acide acrylique)-block-poly (2-éthyle-2-oxazoline)* :**

En gardant le système de chauffage à reflux, il a été introduit 2,4 g de l'homopolymère obtenu précédemment PA-I, 10 mL du 2-éthyle-2-oxazoline (EtOx) et 10 mL du DMF. Après barbotage pendant 10 minutes, Le ballon a été chauffé a 80°C pour une durée de 18 heures en absence de lumière. Le produit obtenu a été rajouté dans du méthanol, ensuite évaporé puis lavé par l'éther diéthylique plusieurs fois pour éliminer les réactifs non réagi et éviter la formation produits secondaire).

Le copolymère synthétisé a été caractérisé par la RMN¹H et IR,

Poly (EtOx-b-AA) (Copo1): $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1731(\text{HO}(\text{C}=\text{O}) \text{N-}), 1646 (\text{Me}(\text{C}=\text{O}) \text{N-})$.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ ppm = 0.9-1.4 (m, 5H, CH₃-CH₂-C(O)-)-(N(C(O)-CH₂-CH₃)-CH₂-CH₂-), 2.26 (m, 2H, CH₂-CH(COOH)), 3.32 (m, 2H, CH₃-CH₂-C (O)-), 3.65 (m, 2H, -N(C(O)-CH₂-CH₂-), 3.82 (m, 1H, CH₂-CH(COOH)).

(l): large

(m): multiplet

(s): singulet

• **Synthèse du copolymère à block *poly (acide acrylique)-b-poly(2-Phenyl-2-oxazoline)* :**

Les mêmes quantités ainsi que le même mode opératoire dans l'étape (2.2) ont été réalisés pour cette synthèse, sauf qu'ici le block (2-Phenyl-2-oxazoline) a été utilisé au lieu du block (2-éthyle-2-oxazoline).

Le copolymère synthétisé a été caractérisé par la RMN¹H et IR,

Poly(PhOx-b-AA) (Copo2) $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1721 (\text{HO}(\text{C}=\text{O}) \text{N-}), 1636 (\text{Me}(\text{C}=\text{O}) \text{N-}); 1500-1600 (\text{C}=\text{C} \text{ aromatique}), 3010 (-\text{CH} \text{ aromatique})$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 1.6-2.4 (l, 2H, CH₂-CH(COOH)) - (l, 2H, -N(C(O)Ph-CH₂-CH₂-), 3.63 (m, 2H, -N(C(O)Ph-CH₂-CH₂), 3.82 (m, 1H, CH₂-CH(COOH)), 7.31 -8.15 (m, 6H, -N(C(O)Ph-CH₂-CH₂-).

(l): large

(m): multiplet

(s): singulet

Les spectres des deux copolymères sont représenté ici ;

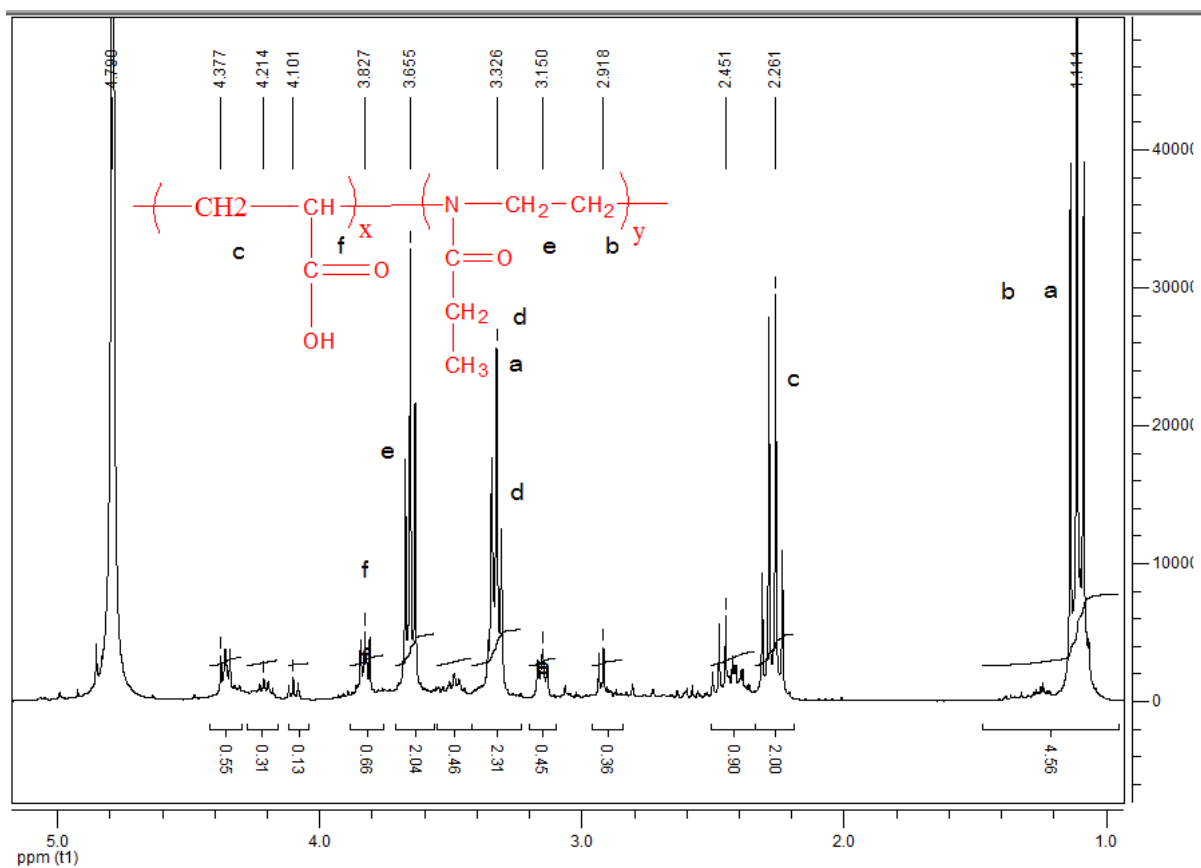


Figure 5.32. Spectre RMN ^1H du copolymère dans le *block* (2-éthyle-2-oxazoline).

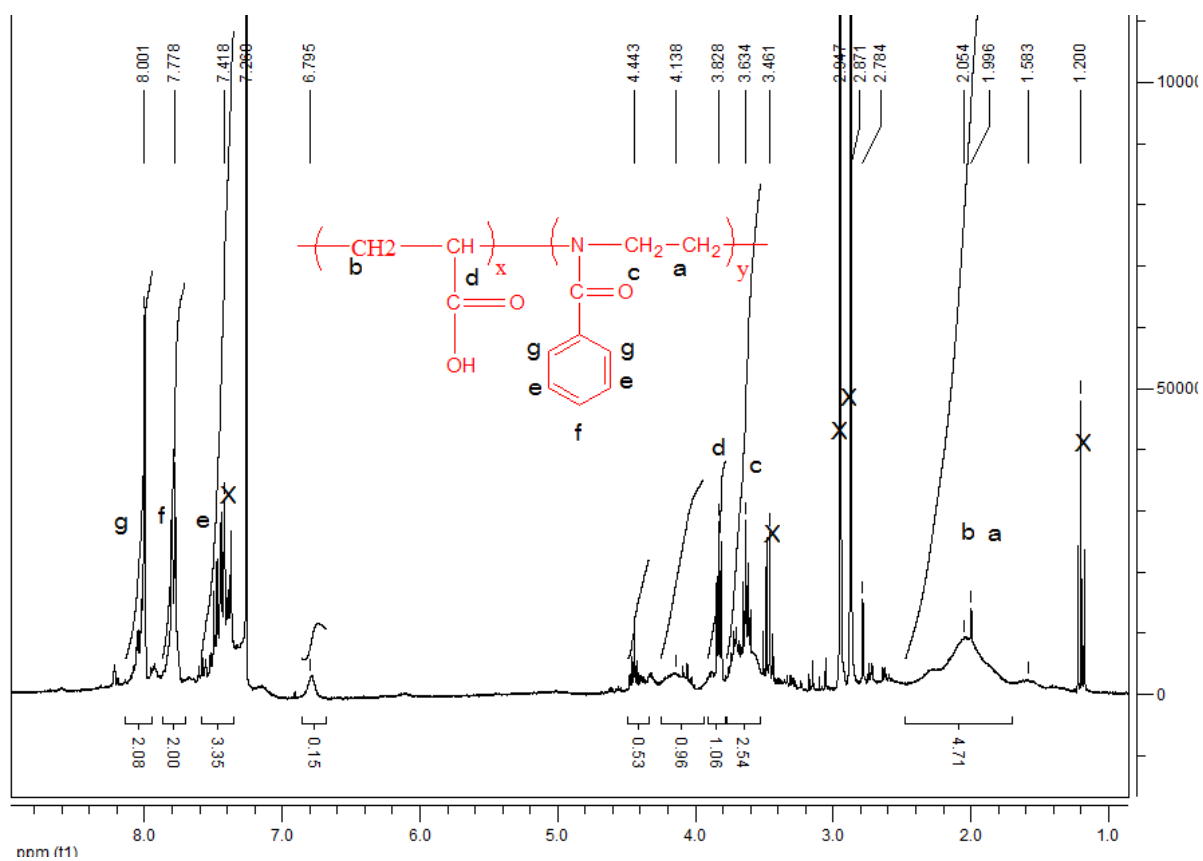


Figure 5.33. Spectre RMN $_1$ H du copolymère dans *le block* (2-Phenyl-2-oxazoline).

La figure 5.34 démontre les trois spectres IR superposés du polymère PAc-I et copolymères à blocs Poly(EtOx-b-AA) (copo1) et Poly(PhOx-b-AA) (copo2) respectivement.

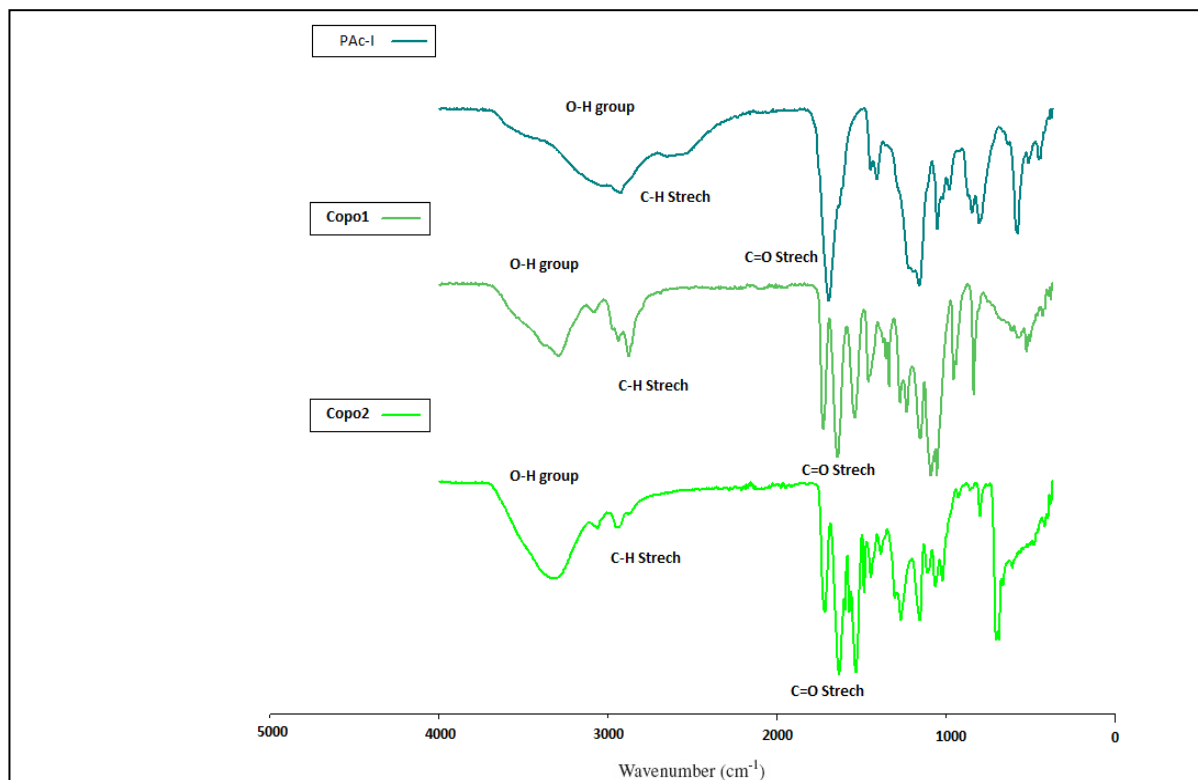


Figure 5.34. Superposition des spectres IR du polymère Polyacide acrylique et des copolymères à blocs en (2-éthyle-2-oxazoline) *et* (2-Phenyl-2-oxazoline).

Le tableau suivant résume les différentes bandes caractéristiques de l'homopolymère PA-I et des deux copolymères en oxazolines.

Tableau5, 6 et 7. Attribution des spectres infrarouge des différentes bandes caractéristiques de l'homopolymère PAc-I et des deux copolymères d'oxazolines respectivement.

Tableau5.5. Attribution du spectre IR de L'homopolymère PAc-I :

Fréquence ν (cm^{-1})	Attribution
3100-3500	ν OH
1698,04	ν C=O (acide)
1413	γ CH ₂
1450	
2650	Elongation de l'ion carboxylate (COO ⁻ , K ⁺)

Tableau5.6. Attribution du spèctre IR du copolymère Poly (EtOx-b-AA) (copo1)

Fréquence ν (cm ⁻¹)	Attribution
3295,24	ν OH (acide)
2880 et 2942	ν CH ₂ , CH ₃ (symétrique et asymétrique)
1731,31	ν C=O (acide)
1646,65	ν C=O (amide)
1375et 1464	ν CH ₂ , CH ₃

Tableau5.7. Attribution du spèctre IR du copolymère Poly (PhOx-b-AA) (copo2)

Fréquence ν (cm ⁻¹)	Attribution
3307	ν OH (acide)
3066,65	ν C-H (aromatique)
2880 et 2948	ν CH ₂ (symétrique et asymétrique)
1721	ν C=O (acide)
1636	ν C=O (amide)
1489 et 1602	ν C=C (aromatique)

11. Voies de synthèse de la stratégie de combinaison RITP et CROP :

A) LA VOIE DE LA SYNTHÈSE DE L'HOMOPOLYMÈRE PAC-I PAR RITP :

Dans ce travail, le défi a été relevé pour la synthèse de polymères et copolymères hydrophiles par un mode simple à réaliser. De ce fait, la polymérisation de l'acide acrylique a été effectuée sans l'utilisation d'un surfactant. En plus, l'iodure de sodium a été utilisé au lieu de l'iode moléculaire [5] avec un taux moléculaire du rapport initiateur un peu plus élevé par rapport à l'agent de contrôle. La masse moléculaire a été déterminée par RMN₁H suivant l'équation (α) $M_{n,theo} = 46238 \text{g/mol}$. Cette valeur a été calculée en prenant compte des extrémités de chaînes dont MA-I = 223g/mol. La conversion en monomère $Conver. = 85\%$, a été calculée à travers le spectre RMN₁H du polymère PA-I.

$$M_n, \text{théorique} = \frac{(\text{masse du monomère}) \times (\text{conversion en monomère})}{\text{nombre de mole de NaI}} + \text{MA} - \text{I}, \dots (\alpha)$$

Une étude viscosimétrique a été effectuée, en premier lieu, la viscosité intrinsèque a été déterminée en traçant $\eta_{red} = \frac{\eta - \eta_0}{C}$ en fonction de C on obtient une droite dont l'ordonnée à l'origine est égale à $[\eta] = 565 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$. Et par la suite la masse moléculaire viscosimétrique de l'homopolymère PA-I $M_v = 929126 \text{g/mol}$, a été trouvée à l'aide d'un viscosimètre d'Ubbelohde, selon l'équation suivante de Mark Houwink

$$[\eta] = K \cdot M_v^a$$

Selon la littérature, les paramètres de Mark Houwink du polymère choisis sont $K = 7.6 \cdot 10^{-4} \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ et $a = 0.5$ à $T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$ dans le 1, 4-dioxane.

Le schéma suggéré suivant présente la voie de la première étape de la synthèse par combinaison de deux techniques de polymérisations :

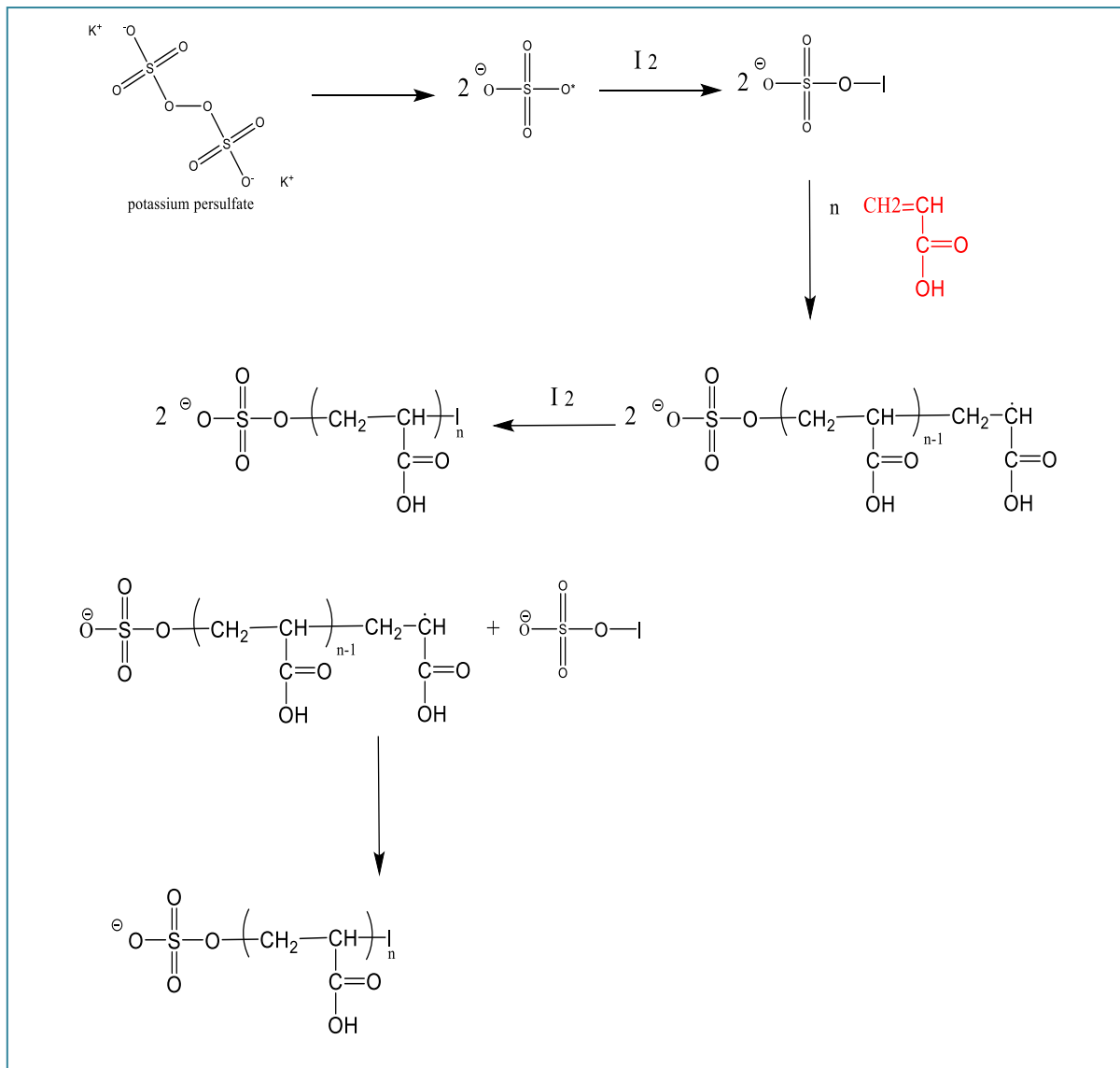


Figure 5.35 : Schéma résumant l'étape de la synthèse de l'homopolymère PAc-I avec I_2 .

B) LA VOIE DE LA SYNTHÈSE DES COPOLYMERES D'OXAZOLINES PAR CROP :

Cette partie se base sur la combinaison de deux méthodes de polymérisation. L'homopolymère PAc-I a été synthétisé dans le but de la préparation des copolymères d'oxazolines. Dans cette stratégie, la synthèse comporte deux étapes dont deux types de polymérisation sont mises en jeu, il s'agit d'une RITP suivie par une CROP. Le schéma suivant résume les deux voies de la synthèse.

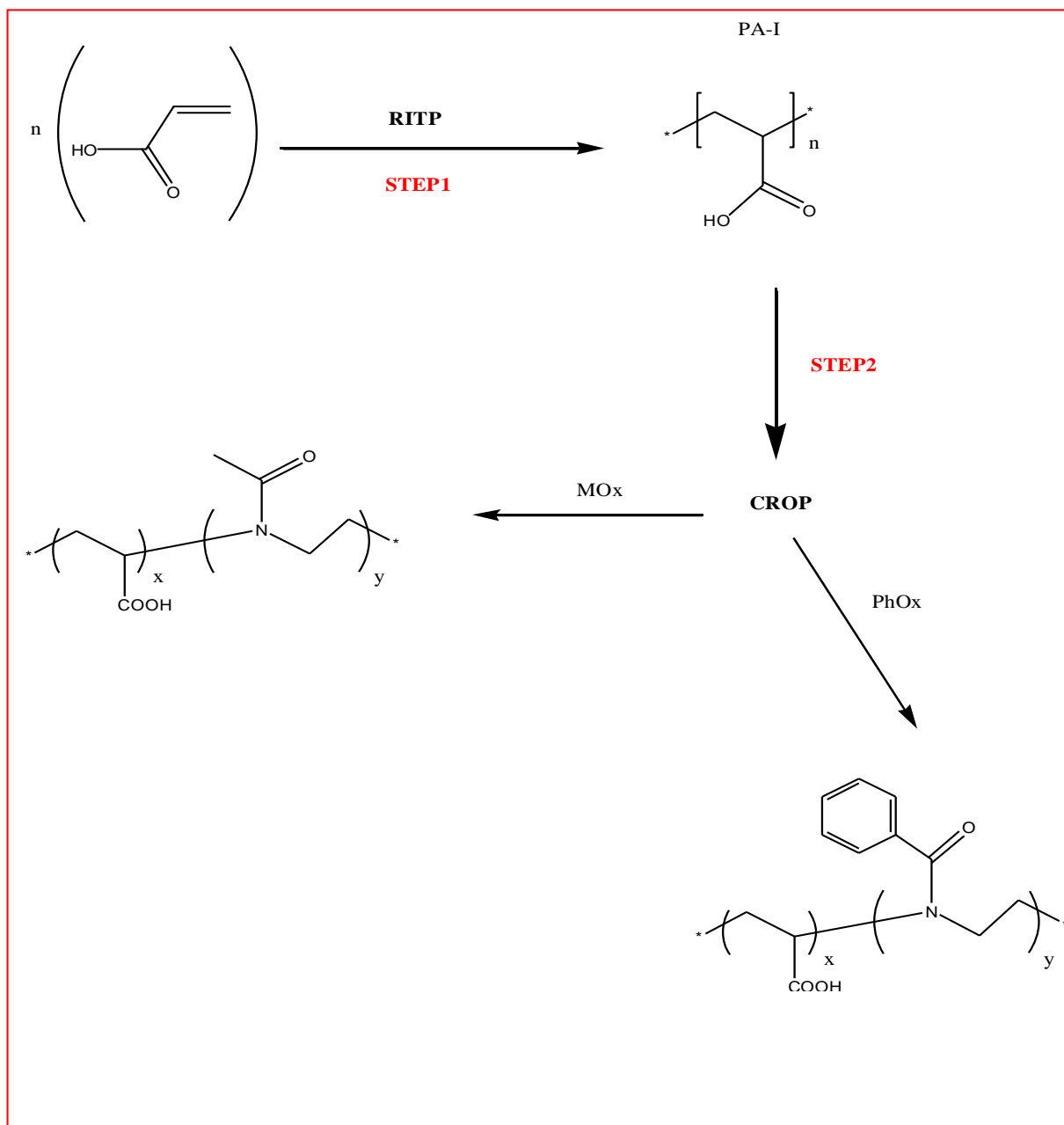


Figure 5.36 : Schéma résumant les deux étapes de la synthèse par combinaison

De la RITP et la CROP.

12. Méthodes d'analyses et appareillage:

➤ SPECTROSCOPIE PAR RAISONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE (RMN):

Les spectres RMN¹H et RMN¹³C ont été effectués dans le Chloroforme deutéré (CDCl₃) ou (D₂O) à travers un spectromètre Bruker Avance 400 MHz équipé avec des aimants Ultrashield. Les conversions des polymères ont été calculées en comparant les intégrations des protons vinyliques du Styrène à 5.69 ppm aux protons aromatiques du Styrène et le polystyrène formé présents à 6.28-7.50 ppm.

➤ CHROMATOGRAPHIE PAR EXCLUSION STERIQUE (SEC).

Les masses moléculaires et la distribution de masse moléculaire (M_w/M_n) ont été déterminées en utilisant un système SEC équipé par une pompe Shimadzu LC20AD, un détecteur d'indice de réfraction de type Wyatt Optilab REX et quatre colonnes de PLgel (composées d'une matrice de polystyrène/ divinylbenzène sphériques hautement réticulée) 5µm MIXED-C. La caractérisation a été réalisée à 30°C dans le THF avec un débit d'écoulement de 1 mL.min⁻¹. La calibration de la masse moléculaire a été basée sur seize masses moléculaires linéaires étroite polystyrène standard depuis les laboratoires de polymères.

➤ SPECTROMETRIE DE MASSE D'IONISATION PAR ELECTRONEBULISEUR - ELECTROSPRAY IONIZATION MASS SPECTROMETRY (ESI-MS).

Les analyses de la spectrométrie de masse ont été réalisées sur LCT orthogonale-Spectromètre de masse à temps de vol (Waters, Milford, MA) équipée avec une source d'ion Z-spray. La masse spectrométrique fonctionne en mode positif, la tension capillaire a été fixée à 3.5KV et la tension de cône à 30V. La calibration de masse du spectromètre a été atteinte en utilisant l'acide phosphorique (H₃PO₄) sur la gamme m/z [100-2500].

➤ LA SPECTROMETRIE MALDI-TOF:

La MALDI-Tof a été utilisée pour analyser l'hexapeptide synthétisé par la résine Wang. Les mesures ont été effectuées sur un spectromètre de masse de type UltraflexTM MALDI-TOF/TOF (Bruker Daltonics GmbH, Brême, Allemagne). Cet instrument a été utilisé à un maximum de potentiel d'accélération de 25 kV dans un mode positif, et a été mis sous un mode réflecteur à 26 kV. Le retard d'extraction a été fixé à 110 ns et la fréquence du laser (nitrogen 337 nm) a été réglée à 20 Hz. La gamme de masse d'acquisition a été entre 400-800

m/z avec une déflexion de suppression de matrice (coupée) à 400 m/z. l'équipement a été calibré avec un mélange d'étalonnage de peptide qui contient 7 peptides (Bruker Peptide Calibration Standard #206196, Bruker Daltonics GmbH, Brême, Allemagne). Une simple préparation a été réalisée avec la méthode de gouttes séchées en utilisant un mélange de 0.5 µl de l'échantillon avec 0.5 µl de la solution de la matrice séché à température ambiante. La matrice a été préparée d'une solution saturée de l'acide 2,5-dihydroxybenzoïque (BHA) dans un mélange eau/acétonitrile 50/50 dilué trois fois dans l'eau/acétonitrile/acide trifluoroacétique 50/49.9/0.1.

➤ SPECTROSCOPIE INFRA-ROUGE :

Les spectres IR ont été enregistrés dans le domaine de 4000–400 cm⁻¹ pour les polymères synthétisés (FTIR SCHIMADZU IRTF 8300 Spectrometer).

➤ VISCOSIMÉTRIE:

Les mesures ont été réalisées en utilisant un viscosimètre capillaire de type KPG Cannon-Fenske. La température a été maintenue constante à travers un bain thermostaté (25 ± 0.1)°C. La masse viscosimétrique de l'homopolymère du polyacide acrylique (PAC-I) a été déterminée par des mesures viscosimétriques en appliquant la loi de Mark-Houwink.

➤ AGITATEUR :

La synthèse par phase solide a été réalisée par un agitateur de type orbitaux IKA HS 260 model VXR basic. Agitation pour charge moyenne max 7,5 kg. Régulation en continu de la vitesse. Vitesse d'agitation de 20 à 500 tr/min. Puissance 45W.

➤ SYSTEME D'EVAPORATEUR DE SOLVANT :

Le Système de purification de solvants (MB-SPS) est un système entièrement fermé qui a la capacité de purifier jusqu'à 5 solvants et d'être utilisé comme une unité autonome. Le MB-SPS élimine l'oxygène et l'humidité d'une large gamme de solvants organiques et deutérés le tout rapidement et en toute sécurité. Les solvants purifiés sont dispensés au moyen de vannes, situées sur l'avant du système, et dans le récipient choisi par l'utilisateur. Les solvants peuvent également être dispensés dans un récipient via les robinets situés sur l'avant de l'appareil dans des conditions anaérobiques.

Références bibliographiques

- [1] Meszynska Anna, Badi Nezha, Börner Hans G., Lutz Jean-François Chemical Communications. 2012 48(32). p.3887
- [2] M. I. Amrane, D. Chouikhi, N. Badi, J. F. Lutz, Macromol. Chem. Phys. 2014, 215, 1984–1990.
- [3] N. Nishino , M. Xu , H. Mihara , T. Fujimoto , Y. Ueno , H. Kumagai , Tetrahedron Lett. 1992 , 33 , 1479 .
- [4] L. A. Carpino , H. Shroff , S. A. Triolo , E. M. E. Mansour , H. Wenschuh , F. Albericio , Tetrahedron Lett. 1993 , 34 , 7829 .
- [5]Lacroix-Desmazes, P., Villa-Hernandez, A. M. & Rayeroux, D. Reverse iodine transfer polymerization (RITP): From kinetics and mechanisms to macromolecular engineering. ACS Symp. Ser. 1100, 317–331 (2012).
-

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES:

L'un des buts ciblés par cette thèse, est de travailler sur la polymérisation radicalaire et contrôlée. Vu la place que prends la polymérisation radicalaire dans le secteur industriel, et l'intérêt des chercheurs pour la contrôler, la polymérisation par transfert d'atome a été choisie dans la première partie, ainsi le polymère polystyrène a été préparé, les résultats obtenus montrent bien et confirment un contrôle réussi durant la polymérisation. Tout en gardant l'enchaînement des faits, ce polymère bien défini a été préparé afin d'entamer la deuxième partie sur le concept de synthèse itérative. En fait, deux stratégies de synthèse ont été suivies, la première se réalise sur un support solide et la deuxième sur un support liquide. Pour ce dernier le choix a été dirigé vers le polystyrène bien défini préparé dans la première partie, tandis qu'une résine en polystyrène a été désignée comme le support insoluble. Cette coïncidence n'est pas dû au hasard, en effet, une étude comparative a été menée dans l'intention de préparer des oligopeptides et des copolymère amphiphiles *d'une pierre deux coup*. Les résultats obtenus ont en bonne cohérence entre les deux techniques, ainsi une discussion a été relevée pour les avantages et inconvénients des deux voies de synthèses.

Le potentiel de recherche est de plus en plus attirant quand la chimie des polymères se rencontre avec d'autres domaines de la science, en particulier la biologie. En fait, la synthèse des polymères bioconjugués est devenue un sujet d'actualité qui attirent de plus en plus les chimistes, la recherche en chimie des polymères est inspirée de plus en plus par les macromolécules naturelles. Aujourd'hui, on s'intéresse plus à les imiter afin de comprendre le comportement des chaînes des macromolécules biologiques d'une part, et avoir naissance à de nouvelles structures de différentes architectures avec des propriétés importantes.

Cette voie de synthèse a ouvert une multitude d'hypothèse, on cherche à comprendre plus et trouver le meilleur choix des conditions préalables pour avoir de telle ou telle structure pour une application bien précise.

Malgré la diversité de structure des polymères synthétiques, leur concurrence avec les polymères naturels reste à haut niveau, par exemple, les polymères synthétiques possèdent des limites au niveau des propriétés et réarrangement dans un environnement naturel. De ce fait, beaucoup de points restent à exploiter et à résoudre. Dans cette partie, des polymères avec support clivable et non clivable à séquences bien définies, avec une polydispersité étroite et

avec des masses moléculaires bien contrôlées ont été préparés avec succès. Ces polymères appartiennent à la catégorie des polymères bioconjugués de types flexible-rigide.

La recherche récente vise l'imitation des propriétés des macromolécules naturelles pour la préparation des polymères génétiques artificiels. En fait, la synthèse itérative n'est pas rétrécit qu'à la synthèse des séquences naturelles, des séquences synthétiques peuvent être aussi préparées par cette stratégie. Cette dernière voie de synthèse est la nouvelle porte pour la nouvelle génération de polymères synthétiques qui contiennent des séquences d'informations codées. Ces dernières peuvent apporter un grand intérêt dans le stockage et l'identification des produits.

Dans le dernier chapitre, un autre type de polymérisation radicalaire contrôlée a été réalisé, A notre connaissance, jusqu'à maintenant, peu d'études ont été menées sur la polymérisation radicalaire par transfert d'iode, malgré les avantages que porte cette technique, dans le plan économique par exemple, les chercheurs sont encore à la recherche des meilleures conditions pour élargir son utilisation à un plus grand nombre de monomères avec des structures diversifiées. A ce stade du travail, le polyacide acrylique a été l'objectif. Vu l'intérêt des structures obtenues par les modifications chimiques, des copolymères à blocs ont été préparés par la technique de combinaison de deux méthodes de polymérisation. Du coup, le polyacide acrylique synthétisé par la polymérisation radicalaire par transfert d'iode a été réactivée et réintégrée dans un autre processus, la polymérisation cationique par ouverture de cycle. D'où des copolymères à blocs portant un bloc d'acide acrylique et un deuxième portant des monomères d'oxazolines ont été synthétisés par un simple mode opératoire. Les techniques d'association de deux techniques jouent un rôle important, elles permettent de synthétiser des structures qui ne peuvent pas être assemblées par une seule voix de polymérisation.

La combinaison des techniques de polymérisation s'avère un moyen intéressant pour la préparation de nouvelles propriétés et architectures complexes, elle permet également de connecter différents sites réactifs. Cependant, l'accord entre les méthodes de polymérisation dissemblables et les structures envisagées s'avèrent indispensables pour la réussite de la combinaison. En fait, la recherche dans certaines techniques de polymérisation radicalaires, telle que la polymérisation RITP est en cours d'étude. De ce fait, des meilleures conditions réactionnelles doivent être optimisées pour améliorer le contrôle de la polymérisation et augmenter son utilisation.

En gros, Il a été ciblé de travailler sur un thème d'actualité d'un coup, et de participer à la nouvelle librairie de la branche de la chimie des polymères, la chimie macromoléculaire de précision et celle de la combinaison de différentes méthodes de polymérisations.



Amrane Meryem Imane

« Etude et synthèse de copolymères amphiphiles greffés et à blocs par polymérisation radicalaire contrôlée et modification chimique »

RESUME :

Ce travail est le fruit de plusieurs méthodes de polymérisation contrôlées, en premier lieu, le polystyrène a été synthétisé par la polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'atome (ATRP). Ensuite, une étude cinétique a été effectuée au cours de la polymérisation du styrène en variant les degrés de polymérisation dans le but de suivre le taux de conversion à différentes étapes de la réaction. Cette étude a permis la préparation de polymères à séquences contrôlées à travers différentes stratégies, parmi ces derniers, deux techniques ont été choisies dans cette partie de thèse utilisant l'approche de « la synthèse itérative ». De ce fait, des oligopeptides ont été préparés par la synthèse sur phase solide et liquide, différents copolymères amphiphiles à blocs ont été aussi synthétisés par la dernière voie. La dernière partie de la thèse consiste à la combinaison de deux méthodes de polymérisations aboutissant à la synthèse de copolymères amphiphiles, il s'agit de la polymérisation (polymérisation radicalaire par transfert d'iode) RITP suivie d'une polymérisation par ouverture de cycle ROP.

Mots-clés : polymérisation, contrôle, oligopeptides, copolymères, combinaison.

ملخص

هذا العمل هو نتيجة لمزج عدة طرق من البلمرة بتحكم. في بادئ الأمر تم تصنيع البوليسترين عن طريق بلمرة انتقال الذرات الجذرية (ATRP)

بعد ذلك تم القيام بدراسة حركية البلمرة أثناء بلمرة الستايرين بالتغيير في درجة بلمرته من أجل متابعة معدل التحويل عند مراحل مختلفة من التفاعل. هته الدراسة سمحت بتحضير بوليمرات ذات تسلسل يتحكم باستعمال عدة إستراتيجيات من بينها طريقتين تم اختيارهما في هذه الأطروحة وذلك باستخدام نهج التركيب التكراري، ونتيجة لذلك تم إعداد قليل الببتيد في حالة سائلة و صلبة و تحضير بوليمرات مشتركة مختلفة والتي تم تصنيعها أيضا باستخدام نفس الطريقة المعتمدة في المرحلة السابقة. أما الجزء الأخير من الأطروحة يتضمن الجمع بين طريقتي البلمرة بهدف تصنيع بوليمرات ثنائية ذات شقين أحدهما كاره للماء و الآخر محب (amphiphilic).

حصل على هذا بمزج كل من البلمرة الجذرية بتحكم عن طريق اليود متبوعة بالبلمرة عن طريق فتح السلسلة.

كلمات السر: البلمرة، التحكم، أوليغو ببتيد، بوليمرات، الجمع

ABSTRACT:

This work is the result of different controlled polymerization methods, first polystyrene was synthesized by radical atom transfer controlled polymerization (ATRP). Then, a kinetic study was carried out during the polymerization of styrene by varying different degrees of polymerization, in order to monitor the conversion rates at different stage of the reaction. This study allows the preparation of sequenced controlled polymers through various strategies, among them, two techniques were chosen in this part of thesis using the approach of "the iterative synthesis." Thus, oligopeptides were prepared by the synthesis on both solid and liquid phase, different amphiphilic block copolymers were also synthesized by the second method. The last part of the thesis consists in the combination of two methods of polymerizations in order to synthesize amphiphilic copolymers. Thereby, in this final part, the reverse iodine transfer polymerization (RITP) was followed by ring opening polymerization (ROP).

Key words: polymerization, control, oligopeptides, copolymers, combination.