

Influence des interactions protiques sur les cinétiques de polymérisation du tris(hydroxyméthyl)acrylamidométhane (THAM) et de ses dérivés

Fabrice Giusti, Sabine Mansis and Bernard Pucci*

Laboratoire de Chimie BioOrganique et des Systèmes Moléculaires Vectoriels,
Université d'Avignon et des Pays du Vaucluse, Faculté des Sciences, 34,
rue Louis Pasteur, 84 000, Avignon, France. E-mail: bernard.pucci@univ-avignon.fr;
Fax: +33 4 90 14 44 49; Tel: +33 4 90 14 44 42

Received (in Montpellier, France) 3rd July 2002, Accepted 11th September 2002
First published as an Advance Article on the web 8th November 2002

Le tris(hydroxyméthyl)acrylamidométhane (THAM) présente dans les solvants polaires une vitesse de polymérisation anormalement élevée par rapport aux monomères de type acrylamide classiques. Une des hypothèses susceptible d'expliquer ce phénomène porte sur l'existence d'agrégation du monomère en solution ou encore à la formation d'un système monomère/solvant ponté. L'agrégation ou le pontage serait dû à la formation de fortes liaisons hydrogène entre monomères ou monomères et solvant. Dans le but de vérifier ces hypothèses, différents monomères dérivés du THAM *N*- ou *O*-substitués ont été synthétisés et leurs constantes cinétiques de polymérisation ont été précisées. La réactivité du monomère évolue bien en fonction du nombre de fonctions alcool disponibles sur le monomère ainsi qu'en fonction de la taille des substituants utilisés pour protéger les fonctions hydroxyle. La liaison amide du THAM n'a que peu d'influence sur la cinétique de polymérisation, les fonctions hydroxyle étant les principaux sites donneurs de liaisons hydrogènes.

Influence of hydrogen bond formation on the polymerization kinetics of tris(hydroxymethyl)acrylamidomethane (THAM) and its derivatives. Tris(hydroxymethyl)acrylamidomethane (THAM) shows an abnormally high polymerization rate compared to classical acrylamide monomers in polar solvents. One hypothesis that could explain this phenomenon would be the existence of aggregated monomers in solution or the formation of decked monomer/solvent systems. Aggregation or decking would be the consequence of strong hydrogen bond formation between monomers or monomers and solvent. In order to confirm this hypothesis, we have synthesized various monomers derived from *N*- or *O*-substituted THAM and we have determined their kinetic polymerization constants. We have shown that the reactivity of the monomers evolves with the number of free hydroxyl groups on each monomer and with the size of the hydroxyl function protecting groups. THAM amide bonds do not have a great influence on the polymerization kinetics, hydroxyl functions being the main hydrogen bond donor sites.

Le tris(hydroxy)méthylaminométhane (Tris) est couramment employé en biologie pour la préparation de solutions tampons. En médecine, il est également utilisé pour traiter les acidoses sanguins du nouveau-né ou des grands brûlés. Il a été montré depuis plusieurs années que le tris(hydroxyméthyl)acrylamidométhane se présente comme un monomère particulièrement adapté pour la préparation de polymères¹ ou de structures amphiphiles de type télomère utilisables dans les domaines biologiques, notamment comme détergents membranaires,^{2–4} ou biomédicaux comme émulsifiants de perfluorocarbures^{5–7} ou comme vecteurs de principes actifs.^{8–12} Toutefois, si de nombreux travaux sur les applications potentielles des dérivés du THAM ont été réalisés à ce jour, peu d'informations sont disponibles sur les caractéristiques cinétiques de ce monomère ou de ses dérivés.

Le THAM présente, en effet, une vitesse de polymérisation anormalement élevée,⁶ nettement plus grande que celle de la plupart des autres monomères de type acrylamide. De plus, la polymérisation radicalaire de ce monomère effectuée dans l'eau conduit à des masses molaires très importantes qui sont en général supérieures d'un facteur 10 à celles normalement attendues.¹³ Sur un autre plan, la présence de trois fonctions hydroxyle sur un même monomère limite son utilisation dans

les solvants organiques habituellement utilisés car la macrostructure obtenue, particulièrement polaire, s'avère insoluble dans le milieu réactionnel. La synthèse de macromolécules dérivées du THAM nécessitera donc souvent l'intervention de protections spécifiques des fonctions hydroxyle de façon à rendre le monomère et surtout la structure macromoléculaire finale soluble en milieu organique. De telles protections spécifiques sont également très utilisées lors de la préparation de dérivés du THAM lorsque seulement une ou deux des fonctions hydroxyle doivent être modifiées. Il paraît donc utile et nécessaire de préciser dans quelles proportions la vitesse de polymérisation du THAM est modifiée lorsqu'un ou plusieurs de ces groupements protecteurs sont introduits. Si l'on veut prévoir avec une précision suffisante la constitution d'un copolymère préparé à partir de différents monomères dérivés du THAM, la connaissance de ces paramètres cinétiques est en effet essentielle.

Dans cette optique, le travail présenté ici a pour but de préciser l'influence de différents facteurs structuraux sur la réactivité du THAM et de ses dérivés et de vérifier l'hypothèse selon laquelle le THAM donnerait des agrégats dans les solvants polaires, hypothèse susceptible d'expliquer sa réactivité anormale. A cette fin, une série d'études cinétiques de

polymérisation du THAM et de certains de ses dérivés présentant une, deux ou trois fonctions alcool protégées ou une fonction amide *N*-alkylée a été effectuée. Nous nous sommes aussi intéressés à la réactivité de structures homologues ne comportant qu'une ou deux fonctions hydroxyle.

Résultats et discussion

Synthèse des monomères

Afin d'étudier l'influence des fonctions hydroxyle du THAM sur sa capacité à former des agrégats en milieu aqueux et leur impact éventuel sur la cinétique de polymérisation de ce monomère, différents substrats de structure voisine se distinguant uniquement par le nombre de fonctions hydroxyle présentes ont tout d'abord été préparés (Schémas 1 et 2).

La synthèse du THAM, **1**, a déjà été décrite;^{1,2} il est recristallisé avant utilisation dans du méthanol. La synthèse des monomères hydroxylés **2** et **3** (Schéma 1) est effectuée avec des rendements compris entre 60 et 95% par condensation du chlorure d'acryloyle sur les aminoalcools correspondants dans de la potasse méthanolique à pH = 7–9.

Afin d'étudier l'impact des groupements protecteurs des fonctions hydroxyle du THAM sur la cinétique de polymérisation de ce type de composés, la synthèse de différents monomères mono-, di- et tri-*O* substitués dérivés du THAM a également été réalisée. En introduisant un nombre variable de protections de type ester, éther et cétal et de taille différente (Schéma 2), l'influence du degré de *O*-substitution, de la nature du groupement protecteur et de l'encombrement stérique du monomère sur sa réactivité devrait être précisée.

L'ensemble des synthèses fait appel à des techniques classiques, précédemment décrites,^{4,14} et conduit aux différents monomères **4** à **7** avec d'excellents rendements. A noter simplement que l'hydrolyse du groupement isopropylidène, utilisé lors de la synthèse du THAM monoacétylé **6**, est effectuée avec un excellent rendement en utilisant de la montmorillonite K10 dans le chlorure de méthylène.

Des groupements protecteurs cycliques tels que des motifs tétrahydropyranyle, beaucoup plus encombrants que les groupements acétyle, ont ensuite été introduits. Les tétrahydropyranylations sont réalisées en présence de dihydropyrane et d'une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique. Après avoir ainsi traité le THAM par un excès de réactif dans le dichlorométhane ou par une quantité stoechiométrique de réactif dans le DMF, les monomères mono- ou polytétrahydropyranylés **8** et **9** sont respectivement obtenus avec des rendements de 40% et de 80%. Enfin, le monomère **10** triméthoxylé est préparé avec 50% de rendement par traitement du THAM avec un excès de tertibutylate de potassium et de tosylate de méthyle dans le THF anhydre.

Afin de déterminer l'impact du proton amide du THAM en tant que facteur protique dans les phénomènes d'agrégation du monomère, la synthèse du THAM *N*-méthylé a été envisagée. La préparation d'un tel monomère s'est révélée très délicate, la liaison amide formée étant particulièrement instable en milieu acide ou basique. Toute hydrolyse des groupements

protecteurs des fonctions hydroxyle nécessaires aux synthèses envisagées provoque en effet une lyse de la liaison amide. La voie de synthèse proposée (Schéma 3), conduisant au composé **14** pur et parfaitement cristallisé avec un rendement global de 13%, s'est révélée la seule méthode envisageable compte tenu de la stabilité relative de la liaison amide *N*-alkylée.

La technique mise en œuvre consiste à préparer d'abord un dérivé *N*-méthylé du Tris **13** (dont deux fonctions hydroxyle sont protégées par un groupement isopropylidène), puis à condenser celui-ci sur le chlorure d'acryloyle. L'amine **13** est obtenue en trois étapes. La première est une aminolyse durant laquelle le Tris est traité par un excès de formiate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique de TEA dans l'éthanol à reflux.¹⁵ Le formamide **11** est obtenu avec 95% de rendement. L'introduction du groupement isopropylidène est effectuée avec un rendement de 60% avec un excès de diméthoxypropane et d'une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique dans l'acétone à température ambiante. Après réduction du composé **12** ainsi obtenu par de l'hydrure d'aluminium-lithium dans le THF anhydre, l'amine **13** est isolée avec 60% de rendement. La condensation de l'amine **13** sur le chlorure d'acryloyle effectuée en présence de TEA dans le dichlorométhane anhydre, conduit au monomère **14** avec 40% de rendement.

Les constantes cinétiques de polymérisation de ces différents monomères ont alors été précisées.

Mesure des constantes cinétiques fk_p^2/k_t

Les expériences de cinétique ont consisté à établir une échelle de réactivité des différents monomères synthétisés. Nous avons suivi l'évolution de la concentration du monomère en cours de polymérisation en fonction du temps. Cette évolution est donnée par la relation de Tobolsky¹⁶ [eqn. (1)]:

$$\ln \frac{[M]_0}{[M]} = 2k_p \left(\frac{f[I_2]_0}{k_d \bullet k_t} \right) [1 - \exp(-k_d \bullet t/2)] \quad (1)$$

où $[M]$ et $[M]_0$ représentent les concentrations molaires en monomère au temps initial et au temps t , $[I_2]_0$ la concentration molaire initiale en amorceur, k_p la constante de vitesse de propagation (et donc de polymérisation) du monomère, k_t la constante de vitesse de terminaison, k_d la constante de vitesse de décomposition de l'amorceur et f son facteur d'efficacité. La cinétique de la réaction en fonction du temps est donc définie par la constante fk_p^2/k_t (appelé K par la suite) et par k_d , la constante de vitesse de décomposition de l'amorceur radicalaire. Compte tenu de la valeur du k_d de l'amorceur choisi et de l'évolution du rapport $[M]_0/[M]$ au cours du temps, la pente p de la droite obtenue en portant $\ln([M]_0/[M])$ en fonction de $[1 - \exp(-k_d t/2)]$, permet d'accéder à la valeur de K [eqn. (2) et Fig. 1].

$$p = 2k_p \left(\frac{f[I_2]_0}{k_d \bullet k_t} \right)^{1/2} \quad (2)$$

Afin de préciser les valeurs de K des différents monomères, nous avons effectué des cinétiques de polymérisation et de télomérisation dans le méthanol ou dans l'eau à 65 °C, dans le THF à 67 °C et dans l'acétonitrile à 82 °C (voir Fig. 1).

Dans le cas des télomérisations, nous avons utilisé un agent de transfert de chaîne (ou agent télégène) hydrophobe commercial qui est le tétrahydro 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-perfluorodécane-thiol. L'utilisation de l'agent de transfert permet de limiter le degré moyen de polymérisation en nombre (DP_n) de la macromolécule en formation et évite ainsi sa précipitation dans le milieu réactionnel, sans affecter pour autant les constantes cinétiques de polymérisation.¹⁷ Afin que l'hypothèse de Flory soit toujours vérifiée, c'est à dire que les constantes k_p puissent être considérées constantes en présence de l'agent de transfert, l'expérience acquise avec le THAM nous a conduit à fixer le rapport $R_0 = [\text{télégène}]/[\text{monomère}]$ à 0.1

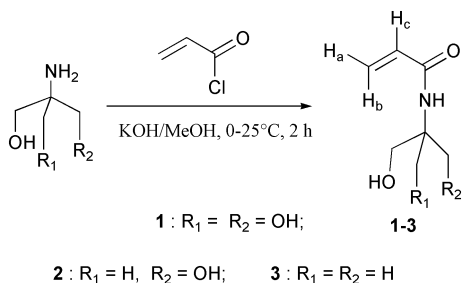
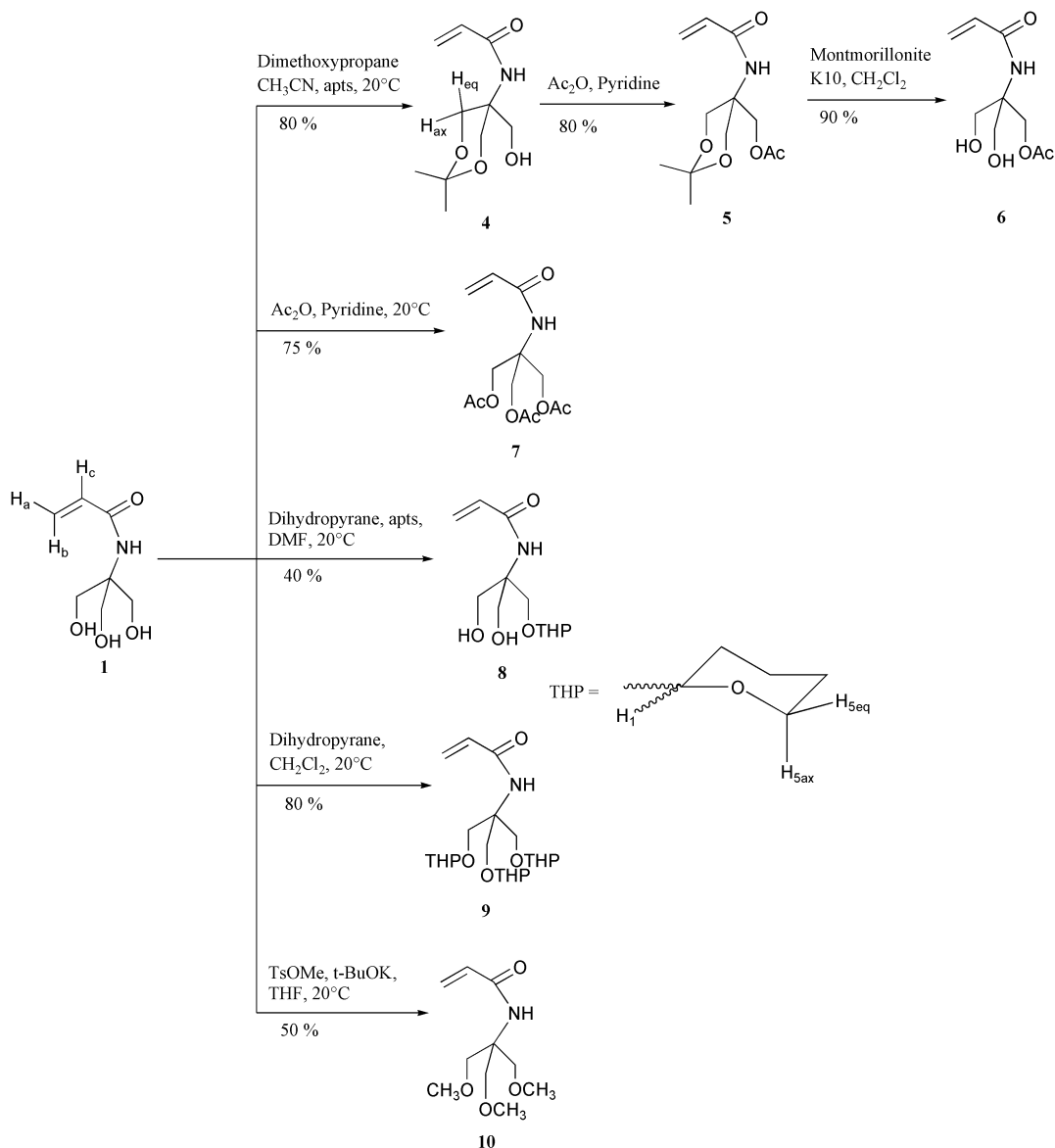


Schéma 1 Synthèse des monomères hydroxylés **1** à **3**.



Scheme 2 Différentes réactions de protection des fonctions hydroxyle du THAM.

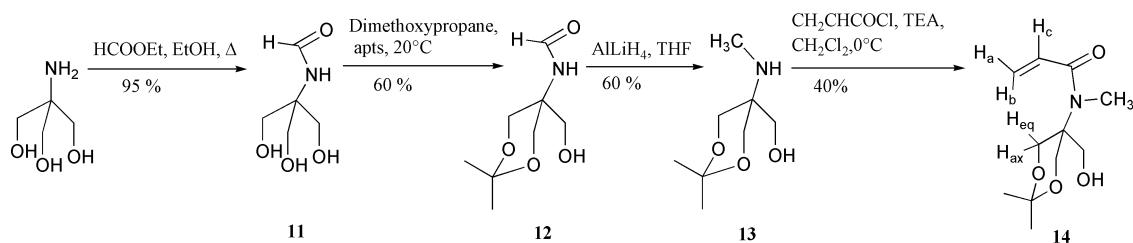
(nous obtenons ainsi un DPn légèrement supérieur à 10). La télomérisation a été préférée à la polymérisation, notamment avec les composés **1**, **2**, **6** et **8** dont les polymères présentent une solubilité limitée dans le méthanol choisie comme solvant de réaction.

Les réactions sont effectuées sous atmosphère d'azote. Après traitement de la solution par un flux d'azote sec pendant une heure, le solvant, le monomère (et éventuellement l'agent télomère) préalablement dissous sont portés à la température choisie. L'amorceur radicalaire dissous dans un volume déterminé de solvant est alors introduit. Lorsque l'expérience a été réalisée en phase organique, le 2,2'-azobis(isobutyronitrile) ou AIBN a été utilisé. Pour les expériences réalisées en milieu

aqueux un amorceur hydrosoluble tel que le 2,2'-azobis(*N,N'*-diméthylèneisobutyramidine)dihydrochloride (ou VA-044) a été choisi.

L'injection de l'amorceur au temps t_0 est immédiatement suivie d'un premier prélèvement d'une portion aliquote du milieu réactionnel. D'autres prélèvements sont ensuite effectués à intervalles de temps réguliers. Les échantillons sont analysés en RMN du proton à l'aide du logiciel WIN-NMR. L'analyse du spectre de RMN ^1H permet d'accéder au rapport $[M]_0/[M]$ en appliquant la formule suivante [eqn. (3)]:

$$\frac{[M]_0}{[M]} = \frac{3}{S_A} \quad (3)$$



Scheme 3 Synthèse du *N*-methyl THAM isopropylidène.

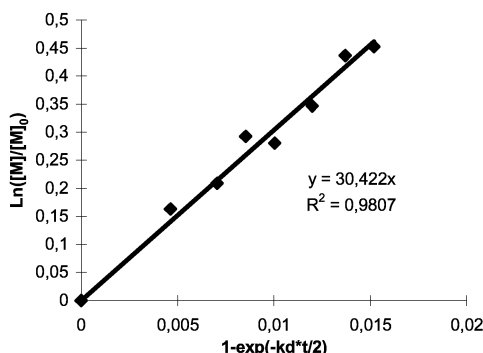


Fig. 1 Cinétique de polymérisation du THAM dans le mélange méthanol-eau 8:2 à 65 °C en présence de [VA-044] = 0.01 M comme amorceur radicalaire.

dans laquelle S_A représente l'intégration des signaux dus aux trois protons acryliques du monomère. Le domaine de conversion utilisé est compris entre 0 et 80%. Au delà de cette limite, la linéarité de la relation de Tobolsky n'est plus vérifiée. La constante de décomposition k_d de l'AIBN dans le méthanol à 65 °C ou dans le THF à 67 °C ou dans l'acétonitrile à 82 °C n'a pas été mesurée mais cette constante est peu sensible à la nature du solvant. Par analogie avec les valeurs obtenues à 65 °C et à 80 °C avec d'autres solvants,¹⁸ cette constante est évaluée à $2.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ à 65 °C et à $1.25 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ à 80 °C. La valeur du k_d de l'amorceur hydrosoluble VA-044 a été calculée à l'aide de la formule suivante [eqn. (4)]:

$$\ln k_{d2} = \ln k_{d1} - \frac{E_a(T_2 - T_1)}{RT_1 T_2} \quad (4)$$

Les valeurs de k_d à 40, 50 et 60 °C pour cet amorceur sont connues¹⁷ et nous disposons aussi de la valeur de l'énergie d'activation $E_a = 108,0 \text{ kJ mol}^{-1}$, d'où $k_d = 23,2 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ à 65 °C. La constante de vitesse de décomposition de cet amorceur est assez importante: soit plus de neuf fois supérieure à celle de l'AIBN à la même température.

Afin de nous assurer de la reproductibilité des résultats nous avons réalisé pour un même monomère au moins trois séries d'expériences avec des concentrations en amorceur différentes. Les valeurs de K données représentent la moyenne (\pm SD) des résultats obtenus au cours des différentes cinétiques. Par ailleurs, il est bien connu que la valeur du facteur d'efficacité f est fonction dans une certaine mesure de la température et du solvant de réaction choisis, par exemple on lui affecte généralement une valeur de 0.6 dans l'acétonitrile à ébullition. Dans le cas présent, nous considérerons en première approximation que les faibles variations de f en fonction de ces paramètres affecteront de façon peu significative les valeurs de K mesurées dans un solvant déterminé.

Nous avons procédé en premier lieu, aux études de cinétique de polymérisation du THAM en milieu polaire protique. La valeur du rapport K pour le THAM dans le méthanol à ébullition a déjà été déterminée.⁶ Ce rapport a été évalué à $K = 11,0 \pm 0,1 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$. La vitesse de polymérisation du THAM est donc très élevée si on la compare à celle d'autres dérivés de type acrylamide précédemment synthétisés,¹⁹ tels que certains acryloyl glycinates (de benzyle et de tertibutyle) dont la valeur du rapport K est de l'ordre de $0.1 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ dans l'acétonitrile à ébullition.

La formation de liaisons hydrogène intermoléculaires susceptibles de donner lieu à la création de dimères et mieux d'agrégats a déjà été suggérée pour expliquer la très haute réactivité des monomères acrylamides en solution aqueuse.^{20,21} Différents auteurs²²⁻²⁵ ont montré que la réactivité des acrylamides primaires et secondaires possédant des sites protiques (liaison amide), par l'intermédiaire desquels peuvent s'établir

Table 1 Constantes cinétiques de polymérisation du THAM dans des mélanges eau-méthanol à 65 °C

Solvant	$f k_p^2 / k_t / \text{L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$
Méthanol pur	11 ± 0.1
Méthanol-eau 8:2	60 ± 10
Eau pure	$> 200 \pm 50$

des associations intermoléculaires entre monomères, évolue en fonction de la polarité du solvant. La réactivité est d'autant plus importante que la constante diélectrique du solvant est faible, les associations étant plus fortes dans un solvant apolaire que dans un solvant polaire. D'autre part un solvant protique est parfaitement désigné pour la solvation d'espèces protiques et devrait inhiber ou du moins amoindrir le processus d'agrégation du THAM s'il a lieu. Compte tenu de ces observations, il nous a paru judicieux de procéder à des études de réactivité du THAM dans des milieux protiques de polarité variable. Des cinétiques de polymérisation du THAM dans un mélange méthanol-eau riche en méthanol puis dans l'eau pure ont ainsi été mesurées.

Les résultats obtenus (Tableau 1) démontrent clairement que contrairement à ce que laissait prévoir les travaux précédents, la réactivité du THAM est beaucoup plus élevée en phase aqueuse qu'en phase organique. Mieux, la vitesse de polymérisation du THAM dans l'eau pure à 65 °C est deux fois plus élevée que celle de l'acrylamide mesurée dans les mêmes conditions. Alors que le rapport K pour l'acrylamide a été estimé à $22,3 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ dans l'eau,²⁶ la trop grande réactivité du THAM n'a pas permis la quantification correcte du rapport K (les valeurs mesurées sont nettement supérieures à $200 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$). Si l'on admet que l'eau inhibe plus fortement la formation des liaisons hydrogène intermoléculaires entre les monomères que le méthanol, cette réactivité anormalement élevée pourrait s'interpréter sur la base des résultats obtenus par Pascal *et al.*²⁷ Lors de leurs études sur la cinétique de polymérisation de l'acrylamide en solution aqueuse, en s'appuyant sur les hypothèses et les calculs de Ben-Aim,²⁸ ces auteurs ont suggéré que l'association de solutés en milieu polaire pouvait s'établir non pas directement entre les molécules de soluté mais plutôt par l'intermédiaire des cages de solvation des solutés interagissant les uns avec les autres (Fig. 2).

Dans ce cas, le pontage monomère-solvant-monomère serait tel que les monomères seraient particulièrement proches les uns des autres et cette proximité des centres réactifs induirait alors une réactivité accrue du monomère. La réactivité ne

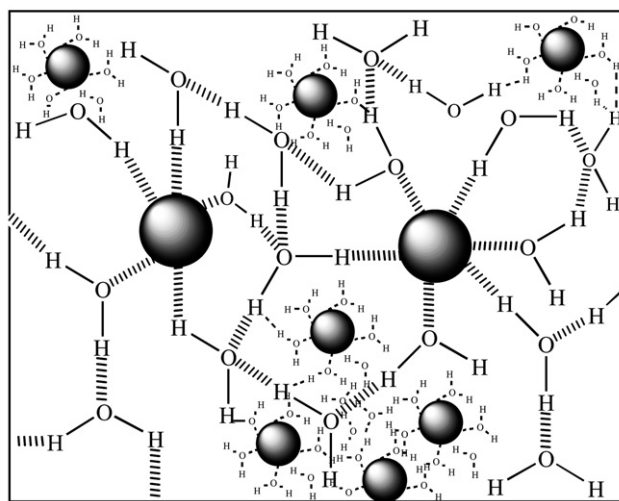


Fig. 2 Modèle d'association de solutés en phase aqueuse par l'intermédiaire de cages de solvation.

serait donc plus fonction de la polarité du milieu mais plutôt de l'aptitude de ce milieu à former des systèmes pontés, c'est à dire à former et à accepter des liaisons hydrogène. L'eau étant plus apte que le méthanol à former et à accepter des liaisons hydrogène, cela expliquerait alors pourquoi la réactivité du THAM est aussi élevée dans ce solvant. Il faut par ailleurs ajouter que Saito *et al.*²⁹ ont montré que l'hydrophilie des polymères de type polyTris diminuait au fur et à mesure que le nombre de motif Tris greffés sur le polymère augmentait. Les auteurs expliquent le phénomène en mettant en cause l'augmentation de la proportion de liaisons hydrogène intramoléculaires et donc la diminution des interactions polymère-solvant. Même si c'est un processus intramoléculaire qui est décrit dans ce cas, l'aptitude des groupements Tris à former des associations en phase aqueuse doit être retenue.

Afin de mieux définir l'influence des fonctions hydroxyle, les cinétiques de polymérisation des monomères **2** et **3** dans le méthanol à ébullition ont été étudiées. Les résultats obtenus (Tableau 2) illustrent parfaitement le fait que la réactivité est fonction du nombre de fonctions hydroxyle présentes sur le monomère. Le rapport K vaut $2,3 \pm 0,2 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ pour le monomère **3** possédant une seule fonction hydroxyle et $4,4 \pm 0,4 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ pour le monomère **2** possédant deux fonctions alcool. Si l'on considère les monomères **1**–**3** nous pouvons observer que la réactivité est diminuée d'environ la moitié lorsque l'on supprime un groupement hydroxyle.

L'impact des liaisons hydrogène intermoléculaires sur la réactivité de ces monomères polyhydroxylés paraît donc indéniable. Suivant ces considérations, toute modification du nombre des fonctions hydroxyle due à leur protection temporaire doit affecter les cinétiques de polymérisation de ces composés. Suivant cette hypothèse, les cinétiques de polymérisation des monomères **4** à **10**, couramment employés en copolymérisation, ont été étudiées.

Les résultats cinétiques obtenus montrent que les dérivés acétylés conservent une très forte réactivité, la valeur du rapport K est en effet de $6,4 \pm 0,1 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ pour le monomère triacétylé **7** et $8,3 \pm 0,4 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ pour le monomère monoacétylé **6**. Il se produit donc une diminution de la réactivité lorsque les hydroxyles sont protégés mais celle-ci est peu significative. De plus, la réactivité de ces deux monomères est plus élevée que celle du monomère **2** (Tableau 2) comportant deux fonctions hydroxyle libres.

Il semble donc que les groupements acétyle participent à la réactivité des monomères. Ceci est confirmé avec le THAM isopropylidène acétylé **5** qui se révèle plus réactif que le THAM isopropylidène **4**. L'introduction du groupement carbonyle C=O permet de masquer les fonctions hydroxyle et provoque parallèlement de nouvelles interactions intermoléculaires suffisamment importantes pour accroître artificiellement la réactivité du monomère. Il paraît difficile d'interpréter ce phénomène en faisant de nouveau intervenir les mécanismes de pontage monomère-solvant-monomère ou encore la forma-

tion de liaisons hydrogène avec les sites protiques d'un autre monomère. En effet, la fonction carbonyle des groupements acétyle est un site accepteur de liaison hydrogène et non un site donneur. D'autre part, il est toujours difficile, comme nous l'avons déjà précisé précédemment, de concevoir que deux solutés puissent s'associer directement par l'intermédiaire d'interactions polaires dans un solvant polaire protique. L'existence d'une interaction acétyle-hydroxyle est donc peu probable dans le cas du monomère **6** monoacétylé et totalement exclue dans le cas du monomère **7** triacétylé. Ces résultats pourraient toutefois s'expliquer par l'existence d'interactions intermoléculaires entre les groupements acétyle et les protons amide des monomères.

Sur un autre plan, les résultats obtenus illustrent parfaitement l'impact de l'encombrement stérique sur la réactivité du groupe acrylamide. En effet, si l'on compare les constantes cinétiques des monomères **8** ($K = 2,4 \pm 0,16 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$) et **2** ($K = 4,4 \pm 0,4 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$), l'encombrement du groupement tétrahydropyranyle du monomère **8** est à l'origine de la différence de réactivité observée. Les résultats obtenus avec le THAM tri-*O*-tétrahydropyranyle **9** ($K = 0,19 \pm 0,04 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$) permettent de constater que la désactivation apportée par l'encombrement des groupements tétrahydropyranyle est très importante. Par contre, l'encombrement du cycle di-oxa du monomère **4** muni d'un groupe isopropylidène ne semble pas avoir une influence sur la réaction, les monomères **4** ($K = 2,04 \pm 0,01 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$) et **3** ($K = 2,3 \pm 0,2 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$) ayant des réactivités comparables. Donc pour une même catégorie de groupements protecteurs, la réactivité du monomère évolue suivant la nature, la taille du groupement protecteur choisi et surtout du nombre de fonctions hydroxyle libres. Il faut aussi tenir compte du fait que si la protection d'une fonction alcool permet d'éliminer un site donneur de liaison hydrogène, le type de protection utilisé peut également devenir un site accepteur de liaison hydrogène (ceci est observé pour les groupes protecteurs de type acétyle). La réactivité globale du monomère résulterait donc d'une superposition de ces différents phénomènes complexes.

Dans le but de vérifier ces hypothèses, la cinétique de polymérisation du monomère triméthoxylé **10** a été étudiée. Ce type de protection des fonctions hydroxyle ne devrait pas favoriser la formation d'associations particulières entre les monomères, et devrait minimiser les phénomènes d'encombrement stérique. Le rapport K , pour ce monomère, a été évalué à $3,04 \pm 0,05 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Ce monomère très peu encombré présente donc une réactivité inférieure à celle du monomère **7** et légèrement supérieure à celle des monomères **3** et **4**. Ceci confirme d'une part, que parmi tous les types de protection envisagés, ce sont les groupements esters qui permettent au monomère de conserver une réactivité importante et d'autre part que les groupements méthoxy accepteurs de liaisons hydrogène peuvent être impliqués dans des processus d'association faisant intervenir un site protique autre que les fonctions hydroxyle, autrement dit le proton amide.

En effet, le rôle de la liaison amide dans le procédé d'association de l'acrylamide est connu et a été décrit par différents auteurs.^{30,31} L'interaction s'établit entre le proton amide d'un monomère et la fonction carbonyle d'un autre monomère. Les auteurs ici n'envisagent pas un mécanisme de pontage mais une association directe des monomères. L'alkylation de l'azote et la disparition du proton amide ont une forte influence sur la réactivité du monomère. Des auteurs tels que Saini *et al.*²² ou Johnston et McCarthy²³ ont en effet montré que la réactivité d'un acrylamide pouvait varier suivant le degré de substitution de l'atome d'azote, l'acrylamide, le *N*-méthylacrylamide et le *N,N*-diméthylacrylamide ayant tous trois des réactivités différentes. De même Leydet *et al.*³² ont étudié les vitesses de réaction de certains *N*-acryloyl-*N*-alkylamino esters et ont montré que pour un monomère tel que le 11-(*N*-acryloyl-*N*-alkylamino)undécanoate de méthyle, le rapport K évolue de manière

Table 2 Constantes cinétiques de polymérisation dans le méthanol à 65 °C des dérivés du THAM dotés de différents groupements protecteurs

Monomère	$f k_p^2 / k_t / \text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$
1	$11 \pm 0,1$
2	$4,4 \pm 0,4$
3	$2,3 \pm 0,2$
4	$2,04 \pm 0,01$
5	$3,1 \pm 0,7$
6	$8,3 \pm 0,4$
7	$6,4 \pm 0,1$
8	$2,4 \pm 0,16$
9	$0,19 \pm 0,04$
10	$3,04 \pm 0,05$

Table 3 Détermination des constantes cinétiques de polymérisation des monomères *N*-méthylé ou non dans des solvants aprotiques (THF à 67 °C et acétonitrile à 82 °C)

Solvant	Monomère	$f k_p^2 / k_t / \text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$
Acétonitrile	4	$5 \pm 0,2$
Acétonitrile	14	$3 \pm 0,1$
THF	4	$8,4 \pm 0,01$
THF	14	$5,9 \pm 0,58$

significative suivant le degré de substitution de l'azote. Rappelons aussi que la réactivité plus faible des amides tertiaires est pratiquement indépendante de la polarité du milieu réactionnel, les associations intermoléculaires étant pratiquement inexistantes en absence d'un proton amide.^{20,23}

Afin de préciser l'influence éventuelle du proton amide sur la polymérisation du THAM, les cinétiques de polymérisation des deux monomères **4** et **14** dérivés du THAM, ne différant que par la présence ou l'absence du proton amide, ont été comparées. Ces études n'ont pu être effectuées dans le méthanol à ébullition, du fait de l'instabilité de la liaison amide du monomère **14** qui subit une réaction de méthanolyse dans de telles conditions. Une série d'expériences a donc été menée d'une part dans un solvant polaire aprotique tel que l'acétonitrile ($\epsilon = 38$) et d'autre part dans un solvant apolaire aprotique tel que le THF ($\epsilon = 7,6$). Conformément à ce qui a déjà été observé pour l'acrylamide et les acrylamides monosubstitués,²⁰⁻²³ la réactivité du monomère **4** diminue lorsque la polarité du milieu augmente. Contre toute attente ce phénomène est aussi vérifié pour le dérivé *N*-substitué **14** (Tableau 3).

D'autre part, la réactivité des monomères **4** et **14** est peu différente, $K = 5 \pm 0,2$ et $3 \pm 0,1 \text{ L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ dans l'acétonitrile, et $K = 8,4 \pm 0,01$ et $5,9 \pm 0,58 \text{ L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ dans le THF. La réactivité de ces acrylamides dérivés du Tris dépend donc peu du degré de substitution de la liaison amide, seules interviennent les fonctions hydroxyle. Ces résultats montrent par ailleurs l'existence d'une association directe entre monomères, l'existence de mécanisme de pontage étant peu probable compte tenu de la nature aprotique des solvants utilisés.

Conclusion

Différents monomères dérivés du THAM, couramment employés en copolymérisation, ont été synthétisés et leur cinétique de polymérisation étudiée dans différents solvants protiques ou aprotiques, polaires ou apolaires. La réactivité importante de ce monomère peut être attribuée à la présence des fonctions hydroxyle qui conduisent par l'intermédiaire de fortes liaisons hydrogène à l'agrégation des monomères. Ce phénomène d'agrégation paraît favorisé dans les solvants aqueux et minimisé dans les solvants organiques aprotiques. Les agrégats responsables de cette très haute réactivité dans l'eau ou le méthanol font très certainement intervenir diverses molécules de solvant associant entre elles les différentes molécules de monomère par liaisons hydrogène. Dans les solvants organiques aprotiques, ces associations sont, comme le prévoit la théorie, d'autant plus défavorisées que le milieu est polaire. La réactivité du monomère est alors fortement dépendante de la constante diélectrique du solvant.

Dans le cas des dérivés *O*-substitués, la réaction est sensible à l'encombrement stérique du monomère, de même qu'à la nature du groupement protecteur utilisé. Dans le cas où toutes les fonctions alcool sont protégées, des interactions peuvent probablement s'établir entre le proton amide et un site accepteur de liaisons hydrogène du groupement protecteur, lorsque celui-ci en présente un. Ainsi, certains monomères tel que le THAM peracétylé conservent une réactivité importante bien que la totalité des fonctions alcool soit protégée. Cependant,

lorsque le monomère étudié comporte une fonction hydroxyle libre, les associations régissant la réactivité des monomères dérivés du THAM s'établissent alors essentiellement entre les fonctions alcool et n'impliquent que très peu la participation du groupement amide.

Partie expérimentale

Matériels

Excepté le DMF, tous les solvants ont été redistillés avant utilisation : sur sodium pour le THF, le méthanol et l'éthanol, sur chlorure de calcium pour l'acétate d'éthyle et le dichlorométhane, sur drierite pour l'acétone, sur potasse pour la pyridine et sur hydruure de calcium pour l'acétonitrile. L'AIBN est recristallisé deux fois dans l'éthanol avant utilisation, de même que l'APTS qui est recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-éthanol 80:20. Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 250. Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un appareil Electrothermal modèle 9100 et sont donnés non corrigés. Les chromatographies par affinité ont été effectuées sur colonne de gel de silice Merck F60. Les chromatographies sur couche mince sont faites sur plaque de silice Merck 60 F₂₅₄ et révélées par la lumière ultraviolette (254 nm) ou par un spray d'une solution éthanolique d'acide sulfurique à 5% (ou de ninhydrine à 5%) suivi d'un chauffage à 150 °C.

Synthèse des monomères

Bis(hydroxyméthyl)méthylacrylamidométhane, 2. Dans un ballon tricol de 500 mL, 10 g de 2-amino-2-méthyl-1,3-propanediol (95 mmoles) sont dissous dans 140 mL de méthanol, le milieu est refroidi à 0 °C. Du chlorure d'acryloyle (11,6 mL; 142,5 mmoles) et 145 mL de potasse méthanolique 1 N sont ajoutés goutte à goutte de façon à maintenir le pH à 8. En fin d'addition le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et laissé sous agitation durant 1 h (la réaction est suivie en CCM, éluant AcOEt). Le milieu réactionnel est ensuite filtré et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le brut est purifié sur colonne de gel de silice avec l'éluant AcOEt-MeOH 9,8:0,2. Après recristallisation du produit dans AcOEt-MeOH 9:1 et quelques millilitres d'éther, le composé **2** (9,1 g, rendement 60%) est obtenu sous forme de cristaux blancs. $F = 82,7-83,3$ °C. RMN ¹H (DMSO) $\delta = 7,46$ (1H, s, NH); 6,33 (1H, dd, H_c); 6,01 (1H, dd, H_b); 5,52 (1H, dd, H_a); 4,83 (2H, t, CH₂OH); 3,49 (4H, t, CH₂OH); 1,16 (3H, s, CH₃). RMN ¹³C (DMSO) $\delta = 164,84$ (CONH); 132,57 (CH₂=); 124,69 (CH=); 63,81 (CH₂OH); 58,61 (CNH); 18,72 (CH₃).

Hydroxyméthyl diméthylacrylamidométhane, 3. Dans un ballon tricol de 500 mL, 10,2 g de 2-amino-2-méthyl-1-propanol (114 mmoles) sont dissous dans 100 mL de méthanol refroidis à 0 °C. Du chlorure d'acryloyle (14 mL; 171 mmoles) et 105 mL de potasse méthanolique 1,71 N sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel en maintenant la température à 0 °C. Lorsque la totalité des réactifs a été additionnée le mélange réactionnel est ramené à température ambiante et laissé sous agitation durant 1 h (réaction suivie en CCM éluant AcOEt). Les sels sont éliminés par filtration et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le brut est purifié sur colonne de gel de silice avec l'acétate d'éthyle pris comme éluant. Après recristallisation dans l'éther, le composé **3** (8,2 g, 50%) est obtenu sous forme d'aiguilles blanches. $F = 83-84$ °C. RMN ¹H (CDCl₃) $\delta = 6,4$ (1H, s, NH); 6,27 (1H, dd, H_b); 6,12 (1H, dd, H_c); 5,64 (1H, dd, H_a); 5,34 (1H, t, CH₂OH); 3,6 (4H, d, CH₂OH); 1,34 (6H, s, CH₃). RMN ¹³C (CDCl₃) $\delta = 166,94$ (CONH); 131,71 (CH₂=); 127,5 (CH=); 71,24 (CH₂OH); 56,9 (CNH); 25,22 (CH₃).

5-Acrylamido-5-hydroxyméthyl-2,2-diméthylcyclo-1,3-dioxahexane, 4. Le THAM (20 g; 114 mmoles) est mis en suspension dans un mélange de 150 mL d'acétonitrile fraîchement distillé et 16 mL de diméthoxypropane (1,1 éq.). Après addition de 100 mg d'APTS, le mélange est agité à température ambiante pendant 1 h, on observe une dissolution lente du THAM dans la solution. Le catalyseur acide est ensuite neutralisé par addition de TEA et le THAM n'ayant pas réagi est éliminé par filtration. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le brut est filtré sur silice avec l'éluant AcOEt–hexane–TEA 9:1:0,01, puis recristallisé dans CH₂Cl₂–hexane. Le THAM isopropylidène (20 g, 81,6%) est obtenu sous forme de cristaux cubiques blancs. *F* = 92 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ = 6,42 (1H, s, NH); 6,34 (1H, dd, H_b); 6,2 (1H, dd, H_c); 5,73 (1H, dd, H_a); 5,07 (1H, t, CH₂–OH); 3,89 (4H, m, CH₂O); 3,73 (2H, d, CH₂OH); 1,46 (6H, 2s, CH₃). RMN ¹³C (CDCl₃) δ = 165,58 (CONH); 129,81 (CH₂=); 126,6 (CH=); 98,04 [C(Me)₂]; 63,42 (CH₂O ou CH₂OH); 63,29 (CH₂O ou CH₂OH); 54,3 (CNH); 26,81; 18,25 (CH₃).

5-Acrylamido-5-acétoxyméthyl-2,2-diméthylcyclo-1,3-dioxahexane, 5. Dans 100 mL d'un mélange anhydride acétique–pyridine 1:1 refroidi à 0 °C sont dissous 20 g (93 mmoles) de THAM isopropylidène **4**. L'agitation est poursuivie durant 15 mn à froid, puis le milieu réactionnel est ramené à température ambiante. Après 12 h de réaction le milieu réactionnel est versé dans 200 mL d'eau glacée sous forte agitation puis la phase aqueuse est extraite avec 200 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée successivement avec 3 × 100 mL d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, 200 mL d'eau, 2 × 100 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N, 100 mL d'eau, puis elle est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit est recristallisé une première fois dans AcOEt–hexane (9/1 v/v), puis dans l'éther. Le composé **5** (20 g, 80%) est obtenu sous forme d'aiguilles blanches. *F* = 95–96 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ = 6,29 (1H, dd, H_b); 6,1 (2H, m, H_c and NH); 5,68 (1H, dd, H_a); 4,45 (4H, m, H_{eq}, CH₂OAc); 3,63 (2H, d, H_{ax}); 2,13 (3H, s, CH₃CO); 1,54; 1,43 (6H, 2s, CH₃). RMN ¹³C (CDCl₃) δ = 172,17 (CH₃CO); 166,32 (CONH); 131,72 (CH₂=); 127,50 (CH=); 98,5 [C(Me)₂]; 64,49; 62,66 (CH₂O iso, CH₂OAc); 53,90 (CNH); 24,65 (CH₃CO); 23,85; 21,43 (CH₃).

Acrylamidobis(hydroxyméthyl)acétoxyméthylméthane, 6. Le THAM isopropylidène acétylé **5** (5,14 g; 20 mmoles) est dissous dans 200 mL de dichlorométhane et 30 g de montmorillonite K10 (1,5 g par mmole de produit à déprotéger) sont mis en suspension dans le milieu réactionnel laissé sous forte agitation durant 12 h. En fin de réaction (suivie sur CCM éluant AcOEt), le milieu réactionnel est filtré sur célite puis le gâteau de montmorillonite est repris et extrait avec 200 mL de méthanol. Le solvant d'extraction est filtré sur célite puis les filtrats sont joints et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut est purifié sur colonne de gel de silice avec l'éluant AcOEt–MeOH 9:1 et après recristallisation dans MeOH–AcOEt (2/8 v/v) le composé **6** (3,9 g, 90%) est obtenu sous forme de cristaux cubiques blancs. *F* = 70–71 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ = 6,88 (1H, s, NH); 6,25 (2H, m, H_b, H_c); 5,69 (1H, dd, H_a); 4,92 (2H, s, 2CH₂OH); 4,32 (2H, s, CH₂OAc); 3,68 (4H, 2dd, 2CH₂OH); 2,05 (3H, s, CH₃CO). RMN ¹³C (CDCl₃) δ = 172,62 (CH₃CO); 167,39 (CONH); 131,1 (CH₂=); 128,69 (CH=); 63,46 (CH₂OAc); 63,14 (CH₂OH); 62,23 (CNH); 21,52 (CH₃CO).

Tris(acétoxyméthyl)acrylamidométhane, 7. Un mélange anhydride acétique–pyridine 50:50 (100 mL) dans un ballon de 250 mL sont agités 10 mn à 0 °C. Après ajout du THAM (10 g; 57 mmoles), le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis laissé sous agitation durant 12 h. Le brut est versé dans 200 mL d'eau glacée sous agitation et la phase

aqueuse est extraite une fois avec 200 mL de dichlorométhane. Après traitements usuels, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis filtrée et concentrée. Deux cristallisations successives dans AcOEt–hexane (9/1 v/v) permettent d'obtenir le composé **7** (13 g, 75%) sous forme d'aiguilles blanches. *F* = 96,8 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ = 6,2 (1H, s, NH); 6,03–6,14 (2H, 2 dd, CH₂=); 4,48 (6H, s, CH₂–OAc); 2,09 (9H, s, CH₃CO). RMN ¹³C (CDCl₃) δ = 170,69 (CH₃CO); 165,62 (NHCO); 130,9 (CH₂=); 127,14 (–CH=); 62,73 (CH₂–O); 58,27 (C–NH); 20,76 (CH₃CO).

Acrylamidobishydroxyméthyl(tétrahydropyranyloxy)méthyl, 8. Du THAM (10 g; 57 mmoles) et 200 mg d'APTS sont dissous dans 50 mL de DMF fraîchement distillé. La dihydropyrane (5,2 mL; 57 mmoles) est alors ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel à la température ambiante. Au bout de 20 h, la réaction est arrêtée par addition de 200 mg d'hydrogénocarbonate de sodium. Le DMF est évaporé sous vide et l'huile résiduelle est reprise dans l'eau. La phase aqueuse est extraite avec 2 × 100 mL de dichlorométhane. Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium et évaporation du solvant sous pression réduite, le brut est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant AcOEt pur. Après recristallisation dans CH₂Cl₂–AcOEt (1/1 v/v), le produit **8** (4,5 g, 40%) est obtenu sous forme de poudre blanche. *F* = 112–113 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ = 6,76 (1H, s, NH); 6,31 (1H, dd, H_b); 6,13 (1H, dd, H_c); 5,71 (1H, dd, H_a); 4,6 (1H, dd, CH₂OH); 4,54 (1H, m, H₁); 4,15 (1H, dd, CH₂OH); 3,7–3,9 (5H, m, H_{5eq}, CH₂OTHP, CH₂OH); 3,45–3,61 (3H, m, H_{5ax}, CH₂OH); 1,8 et 1,55 (2H, 4H, m, –CH₂– du THP). RMN ¹³C (CDCl₃) δ = 167,32 (CONH); 131,47 (CH₂=); 127,98 (CH=); 101,23 (C anomère : O–C–O); 69,14 (CH₂O du THP); 64,65; 64,51; 63,87 (CH₂OTHP, CH₂OH); 61,9 (CNH); 31,34; 25,76; 21,03 (–CH₂–).

Tris(tétrahydropyranyloxyméthyl)acrylamidométhane, 9. Du THAM (10 g; 57 mmoles) est mis en suspension dans 50 mL de dichlorométhane fraîchement distillé et 100 mg d'APTS sont ajoutés. Le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C et 17,2 mL (3,3 éq.) de dihydropyrane sont ajoutés goutte à goutte. Après 16 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est transvasé dans une ampoule à décanter et lavé avec 50 mL d'une solution saturée en bicarbonate de sodium et 50 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant AcOEt–hexane 4:6 puis recristallisé dans le *n*-hexane. Le produit **9** (19,5 g, 80%) est obtenu sous forme d'une poudre blanche. *F* = 83–84 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ = 6,38 (1H, s, NH); 6,05 (1H, 2dd, H_b); 6,02 (1H, 2dd, H_c); 5,57 (1H, dd, H_a); 4,52 (3H, m, H₁); 3,87 (9H, m, H_{5eq}, CH₂OTHP); 3,45 (3H, m, H_{5ax}); 1,3–1,9 (18, m, –CH₂– du THP). RMN ¹³C (CDCl₃) δ = 165,26 (CONH); 132,19; 132,14 (CH₂=); 125,37 et 125,26 (CH=); 99,95 et 99,36 (C anomère : O–C–O); 66,87 et 62,23 (CH₂O du THP, CH₂OTHP); 59,41 (CNH); 30,56; 26,93; 25,43; 19,46 (–CH₂–).

Tris(méthoxyméthyl)acrylamidométhane, 10. Dans un ballon de 250 mL, 5 g de THAM (28,6 mmoles) et 17,55 g de tosylate de méthyle (94,38 mmoles) sont mis en solution dans 100 mL de THF fraîchement distillé sous forte agitation. Du *tert*-butylate de potassium (10,58 g; 94,38 mmoles) sont dissous dans 100 mL de THF fraîchement distillé et ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel. Après addition de la totalité de la base, l'agitation est maintenue 1 h à température ambiante (réaction suivie en CCM : éluant AcOEt), puis le milieu réactionnel est filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite et l'huile résiduelle est purifiée sur colonne de gel de silice avec l'éluant AcOEt–hexane 7:3. Après recristallisation dans ether–hexane, le composé **10** (3,15 g, 50%) est obtenue sous forme de cristaux

blancs. $F = 82\text{--}83^\circ\text{C}$. RMN ^1H (CDCl_3) $\delta = 6,18$ (1H, dd, H_b); 6,01 (1H, dd, H_c); 5,8 (1H, s, NH); 5,52 (1H, dd, H_a); 3,65 (6H, s, CH_2O); 3,28 (9H, s, CH_3O). RMN ^{13}C (CDCl_3) $\delta = 166$ (CONH); 132,26 ($\text{CH}_2=$); 126,73 ($\text{CH}=$); 71,92 (CH_2O); 60,28 (CNH); 59,95 (CH_3O).

Tris(hydroxyméthyl)formylamidométhane, 11. Du Tris (41,7 g; 0,34 mole) et 111,3 mL (4 éq.) de formiate d'éthyle sont mis en réaction dans 500 mL d'éthanol anhydre à reflux durant 4 h. L'avancement de la réaction est suivie en CCM (éluant : AcOEt-MeOH 7:3). Lorsque la totalité du produit de départ a réagi, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante, puis faiblement concentré sous pression réduite de façon à ramener le volume de solvant à 400 mL. Après filtration, la solution est refroidie et le produit cristallise dans l'éthanol. Le produit **11** (49 g, 96%) est obtenu sous forme de cristaux blancs. $F = 115,5\text{--}116,5^\circ\text{C}$. La RMN met en évidence l'isomérisie cis-trans des tautomères. RMN ^1H (DMSO) $\delta = 2$ isomères cis et trans: 8,14 (0,33 H, d, H-C=O trans), 7,92 (0,67 H, d, H-C=O cis); 7,5 (0,67 H, s, NHCO cis); 6,75 (0,33 H, d, NHCO trans); 4,72–4,78 (3H, 2t, CH_2OH); 3,52 (4H, d, CH_2OH); 3,43 (2H, d, CH_2OH). RMN ^{13}C (DMSO) $\delta = 163,76$ (CONH trans); 162,11 (CONH cis); 59,9; 60,33; 61,43; 62,23 (CH_2OH et C–NH).

5-Formamido-5-hydroxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxane, 12. Du Tris formamide **11** (16 g; 107,4 mmoles) et 100 mg d'APTS sont mis en suspension dans 145 mL d'un mélange acétone–diméthoxypropane 7:3 porté à reflux durant 48 h. En fin de réaction (suivi en CCM avec AcOEt), le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et neutralisé par ajout de quelques gouttes de TEA. Le solvant est évaporé sous pression réduite et l'huile résiduelle est reprise dans 60 mL d'éther. La solution est filtrée, puis après cristallisation du filtrat dans éther–hexane (9/1 v/v) le produit **12** (14,2 g, 70%) est obtenu sous forme de cristaux blancs. $F = 85\text{--}86^\circ\text{C}$. RMN ^1H (CDCl_3) $\delta = 2$ isomères cis et trans: 8,46 (0,1 H, d, H-C=O trans); 8,14 (0,9 H, d, H-C=O cis); 6,26 (1 H, m, NHCO cis + trans); 4,84 (0,1H, t, CH_2OH cis); 4,23 (0,9 H, t, CH_2OH trans); 3,81–3,93 (4H, m, $\text{H}_{\text{eq}} + \text{H}_{\text{ax}}$); 3,74 (1,8 H, d, CH_2OH cis); 3,63 (0,2 H, d, CH_2OH trans); 1,42–1,45 (6H, m, CH_3 cis + trans). RMN ^{13}C (CDCl_3) $\delta = 165,2$ (CONH trans); 162,86 (CONH cis); 99,39 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$]; 65,13; 64,17; 64,1 et 63,57 (CH_2O isopropylidène cis + trans, CH_2OH cis + trans); 55,56 (C–NH cis); 53,62 (C–NH trans); 26,74; 21,26 (CH_3 iso. cis); 25,5; 22,44 (CH_3 iso. trans).

5-Méthylamino-5-hydroxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxane, 13. Du Tris formamide isopropylidène **12** (15 g; 79,36 mmoles) est dissous dans 100 mL de THF. La solution est ajoutée goutte à goutte et à froid à 9 g (3 éq.) d'hydrure d'aluminium–lithium LiAlH_4 en suspension dans 100 mL de THF. En fin d'addition, le milieu réactionnel est porté à reflux durant 12 h, puis il est refroidi et 40 mL d'une solution d'éthanol aqueux à 90% sont ajoutés goutte à goutte. Après addition goutte à goutte de 60 mL d'eau, les sels d'aluminium sont filtrés sur célite sous pression réduite. Ils sont repris et extraits dans 200 mL d'éthanol sous forte agitation. Après filtration et évaporation du solvant, l'huile résiduelle est reprise dans 500 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de sodium. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite et l'amine est reprise dans 100 mL de cyclohexane à 50°C . Après filtration de la solution, l'amine cristallise dans le solvant à une température comprise entre 10 et 20°C . Le composé **13** (11,2 g, 80%) est obtenu sous forme d'aiguilles blanches. $F = 65\text{--}66^\circ\text{C}$. RMN ^1H (CDCl_3) $\delta = 3,75$ (4H, m, $\text{H}_{\text{eq}} + \text{H}_{\text{ax}}$); 3,41 (2 H, d, CH_2OH); 3,63 (0,2 H, d, CH_2OH trans); 2,38 (5H, m, CH_2OH , CH_3NH , CH_3N); 1,47, 1,46 (6H, 2s, CH_3 iso.). RMN ^{13}C (CDCl_3) $\delta = 99,17$ [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$]; 64,67 (CH_2O isopropylidène);

60,92 (CH_2OH); 54,08 (C–NH); 28,5 ($\text{CH}_3\text{--NH}$); 27,11, 21,45 (CH_3 iso.).

5-*N,N*-Méthylacrylamido-5-hydroxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxane, 14. Composé **13** (4,7 g; 26,86 mmoles) et 7,56 mL (2 éq.) de TEA sont dissous dans 20 mL de dichlorométhane et refroidis à 0°C . Du chlorure d'acryloyle (2,4 mL; 1,1 éq.) dissous dans 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel. Après addition totale du chlorure d'acide l'agitation est maintenue à température ambiante durant 1 h. De l'éther (100 mL) est ensuite ajoutés sous forte agitation et le précipité est filtré. Le filtrat est ensuite concentré sous pression réduite et le brut est purifié sur colonne de gel de silice (éluant : $\text{AcOEt-}\epsilon\text{-TEA}$ 0,05%). Après recristallisation dans éther–cyclohexane 8:2, le produit **14** (2,46 g, 40%) est obtenu sous forme de cristaux. $F = 71\text{--}72^\circ\text{C}$. RMN ^1H (CDCl_3) $\delta = 6,63$ (1H, 1dd, H_c); 6,27 (1H, dd, H_b); 5,73 (1H, dd, H_a); 4,24 (2H, d, H_{eq}); 4,00 (3H, d + s, H_{ax} , CH_2OH); 3,93 (2H, s, CH_2OH); 3,23 (3 H, s, $\text{CH}_3\text{--N}$); 1,46; 1,44 (3H, s, CH_3 isopropylidène). RMN ^{13}C (CDCl_3) $\delta = 170,86$ (CONH); 131,62 ($\text{CH}_2=$); 128,93 ($\text{CH}=$); 99,98 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 65,65 (CH_2O isopropylidène); 64,15 (CH_2OH); 62,29 (C–NH); 35,06 ($\text{CH}_3\text{--N}$); 26,28; 23,27 (CH_3 isopropylidène).

Mesures cinétiques

Dans un ballon tricol de 100 mL, 5 mmoles de monomère (et 0,5 mmoles de thiol suivant le cas) sont dissous dans 48 mL de solvant (méthanol anhydre ou THF anhydre ou acétonitrile anhydre ou eau). Le milieu réactionnel est dégazé durant 10 mn sous atmosphère d'azote puis porté à reflux si le solvant est organique ou à 65°C s'il est aqueux. Deux millilitres d'une solution dégazée de l'amorceur dans le solvant adéquat à une concentration de c M sont injectés dans le milieu. A cet instant t_0 , la concentration en amorceur dans le milieu est $c/25$ M. Deux millilitres du milieu réactionnel sont immédiatement prélevés et injectés dans 5 mL d'une solution d'hydroquinone (dans l'éther ou le méthanol) maintenue à -30°C . De nouveaux prélèvements sont effectués toutes les 3 à 5 mn et traités dans les mêmes conditions que la référence initiale. Dix à quinze prélèvements au total sont ainsi effectués. Le solvant de chaque échantillon est ensuite évaporé à sec sous vide puis le résidu est analysé en RMN ^1H dans le DMSO deutéré. Dans tous les cas, la consommation du monomère au cours du temps est évaluée en comparant l'intégration des signaux dus au proton vinylique H_a apparaissant entre δ 5,5 et 5,7 à l'intégration d'un signal non évolutif au cours de la polymérisation caractéristique du monomère. Par exemple, dans le cas du dérivé **2**, l'intégration I_1 du signal dû au proton H_a (1H, δ 5,52) est comparé au cours du temps d'une part à celle du proton hydroxyle I_2 du groupe hydroxyméthyl (2H, δ 4,83) et à celle du groupe méthyle I_3 (3H, δ 1,16), les rapports $2I_1/I_2$ et $3I_1/I_2$ donneront la valeur de S_A ; pour le composé **10**, on utilise les signaux du proton H_a (1H, δ 5,52) et ceux des protons méthylène (6H, δ 3,65); pour le composé **14**, les signaux à δ 5,73 (H_a) et δ 3,23 (3H, *N*-methyl) seront utilisés. Chaque cinétique est reproduite au moins deux fois avec des concentrations différentes en amorceur comprises entre 0,5 et 2 mM.

References

- 1 T. Matsuda and T. Sugawara, *Macromolecules*, 1996, **29**, 5375.
- 2 B. Pucci, J. C. Maurizis and A. A. Pavia, *Eur. Polym. J.*, 1991, **24**, 1101.
- 3 E. Chabaud, P. Barthelemy, N. Mora, J. L. Popot and B. Pucci, *Biochimie*, 1998, **80**, 515.
- 4 A. Polidori, B. Pucci and A. A. Pavia, *New. J. Chem.*, 1994, **18**, 839.
- 5 A. Polidori, B. Pucci, L. Zarif, J. M. Lacombe, J. G. Riess and A. A. Pavia, *Chem. Phys. Lipids*, 1995, **77**, 225.

- 6 A. A. Pavia, B. Pucci, J. G. Riess and L. Zarif, *Makromol. Chem.*, 1992, **193**, 2505.
- 7 A. A. Pavia, B. Pucci, J. G. Riess and L. Zarif, *Biomater. Artif. Cells Immobilization Biotechnol.*, 1992, **20**, 843.
- 8 E. Myrtyl, L. Zarif, J. Greiner, J. G. Riess, B. Pucci and A. A. Pavia, *J. Fluorine Chem.*, 1995, **71**, 101.
- 9 C. Contino, J. C. Maurizis and B. Pucci, *Macromol. Chem. Phys.*, 1999, **200**, 1351.
- 10 C. Contino, J. C. Maurizis, M. Ollier, M. Rapp, J. M. Lacombe and B. Pucci, *Eur. J. Med. Chem.*, 1998, **33**, 809.
- 11 S. Jasseron, C. Contino-Pépin, J.-C. Maurizis, M. Rapp and B. Pucci, *Biomed. Chem. Lett.*, 2002, **12**, 1067.
- 12 S. Monge, J. Sélambarom, J.-P. Roque and A. A. Pavia, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 9979.
- 13 F. Giusti, Ph.D. Thesis, Université of Avignon, Avignon, France, 2000.
- 14 C. Contino, M. Ollier, J.-C. Maurizis, J.-M. Lacombe and B. Pucci, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 9049.
- 15 B. Schmidhammer and A. Brossi, *Can. J. Chem.*, 1982, **60**, 3055.
- 16 A. V. Tobolsky, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 5927.
- 17 G. Bauduin, B. Boutevin, J.-P. Rigaud and B. Pucci, *Makromol. Chem.*, 1987, **188**, 2339.
- 18 J. Bandrup, E. H. Immergut, *Polymer Handbook*, Wiley Interscience, New York, 3rd edn., 1989.
- 19 B. Pucci, E. Guy, F. Vial-Reveillon and A. A. Pavia, *Eur. Polym. J.*, 1988, **24**, 1077.
- 20 A. Chapiro, *Eur. Polym. J.*, 1973, **9**, 417.
- 21 P. Pascal, D. H. Napper, R. G. Gilbert, M. C. Piton and M. A. Winnik, *Macromolecules*, 1990, **23**, 5161.
- 22 G. Saini, A. Leoni and S. Franco, *Makromol. Chem.*, 1971, **144**, 235.
- 23 N. W. Johnston and N. J. McCarthy, *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)*, 1972, **13**, 1278.
- 24 G. Saini, A. Leoni and S. Franco, *Makromol. Chem.*, 1971, **146**, 165.
- 25 A. Leoni, S. Franco and G. Saini, *Makromol. Chem.*, 1973, **165**, 97.
- 26 F. S. Dainton and M. Tordoff, *Trans. Faraday Soc.*, 1957, **53**, 499.
- 27 P. Pascal, M. A. Winnik, D. H. Napper and R. G. Gilbert, *Macromolecules*, 1993, **26**, 4572.
- 28 A. Ben-Aim, *J. Chem. Phys.*, 1990, **93**, 8196.
- 29 N. Saito, T. Sugawara and T. Matsuda, *Macromolecules*, 1996, **29**, 313.
- 30 V. F. Kurenkov and V. A. Myagchenkov, *Eur. Polym. J.*, 1980, **16**, 1229.
- 31 K. Plochocka, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.*, 1981, **C20**, 67.
- 32 A. Leydet, V. Barragan, B. Boyer, J. P. Roque, B. Pucci and A. A. Pavia, *Macromol. Chem. Phys.*, 1995, **196**, 3877.