

Méthodes et Protocoles: Self-immolative polymers

Méthodes générales :

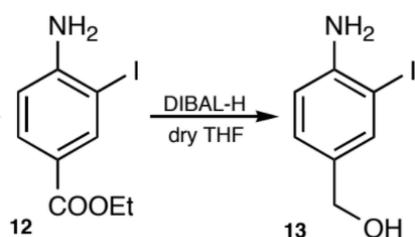
Toutes les réactions qui requièrent des conditions anhydres ont été réalisées sous atmosphère d'azote. Les réactions ont été effectuées à température ambiante sauf indication contraire. Les produits organiques ont été analysés par RMN ^1H à 400MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en δ relatif à TMS ($\delta = 0$ ppm) et les constantes de couplage J en Hz. Nous n'avons pas le logiciel permettant de traiter les spectres RMN hors de l'ESPCI mais mettons à disposition les fichiers bruts sur demande. Tous les réactifs ont été achetés auprès de Sigma-Aldrich.

Abréviations :

DCM-Dichloromethane, DMF-Diméthylformamide, EtOAc-Ethyl acetate, Hex-n-Hexanes, PBS-Phosphate buffer saline, THF-Tetrahydrofuran, ACN-Acetonitrile, MeOH- Methanol, NaOH-Sodium hydroxide, AcOH-Acetic acid, DMSO-Diméthylsulfoxyde, DIBAL-H-Diisobutylaluminium-hydrure, DBTL- Dibutyltin dilaurate, TFA- Trifluoroacetic acid, CCM-Chromatographie sur Couche Mince.

I/ Formation du monomère

- **12 -> 13 : Réduction de l'ester, rendement obtenu r = 75%**



1) Matériel nécessaire :

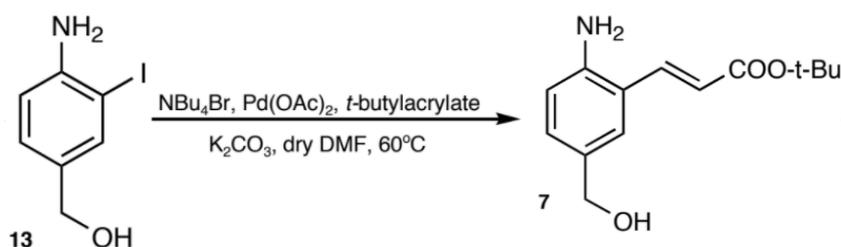
1 ballon de 100 mL avec septum et ballon de baudruche d'azote monté sur seringue
Seringue de 30 mL
Bain de glace
Agitateur magnétique et barreau aimanté
Plaques à CCM et pot de confiture
Matériel de filtration sur fritté
Evaporateur rotatif
Colonne chromatographique de 40 cm environ et rac de tubes à essais

2) Protocole :

Le composé 12 (1,99 g, 6,84 mmol) est dissous dans du THF sec (10 mL) et la solution est refroidie à 0°C sous atmosphère d'azote. Le DIBAL-H (21 mL, 20 mmol) est ajouté goutte à goutte pendant 30 min, et la solution est agitée pendant 20 min à température ambiante. L'avancée de la réaction est suivie par CCM (EtOAc:Hex 40:60). En fin de réaction, l'excès de DIBAL-H est neutralisé par addition de MeOH (20 mL) puis de THF (20 mL) et de célite. Le mélange est agité pendant 1 heure et le solide blanc formé est filtré sur fritté puis lavé dans le THF (20 mL) sous agitation pour extraire un maximum de produit absorbé. Les phases organiques sont réunies et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est purifié après dépôt solide sur silice grâce à une colonne chromatographique (EtOAc : éther de pétrole 20:80) pour obtenir le composé 13 (1,26g, 5,1mol, rendement 74,6%) sous la forme d'une poudre blanche.

Solvant RMN : MeOD

• 13 -> 7 : Couplage de Heck, rendement obtenu : r = 77%



1) Matériel nécessaire :

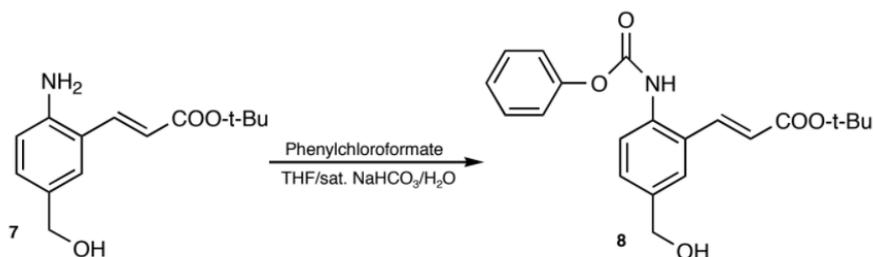
1 ballon de 50mL avec septum et ballon de baudruche d'azote monté sur seringue
Plaque chauffante, agitateur magnétique et barreau aimanté
Plaques à CCM et pot
Ampoule à décanter et son support
Évaporateur rotatif
Colonne chromatographique de 40 cm environ

2) Protocole :

Le composé 13 (1,26g, 5,1mmol) est dissous dans 15mL de THF sec sous atmosphère d'azote. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (56,7 mg, 0,25 mmol), K_2CO_3 (3,47 g, 25 mmol), Bu_4NBr (2,02g, 6 mmol) et le tert-butylacrylate (1,7mL, 7,8 mmol) sont ajoutés. La solution est ensuite chauffée à 60°C pendant 2h et suivie par CCM (EtOAc:Hex 40:60). Après refroidissement à température ambiante, la solution est diluée avec 20mL de EtOAc, lavée 2 fois à la saumure et la phase organique est séchée sur MgSO_4 . Le solvant est évaporé à pression réduite et le produit brut est purifié après dépôt solide sur silice grâce à une colonne chromatographique (EtOAc:Hex 30:70) pour donner le composé 7 (0,98g, 3,95mmol, rendement 77%) sous la forme d'une huile jaune.

Solvant RMN : CDCl_3

- **7 -> 8 : Formation du carbamate**



1) Matériel nécessaire :

1 ballon de 50mL
 Septum
 Seringue de 1mL
 Agitateur magnétique et barreau aimanté
 Plaques à CCM et pot
 Ampoule à décanter
 Erlenmeyer de 100mL
 Evaporateur rotatif
 Colonne chromatographique de 40cm

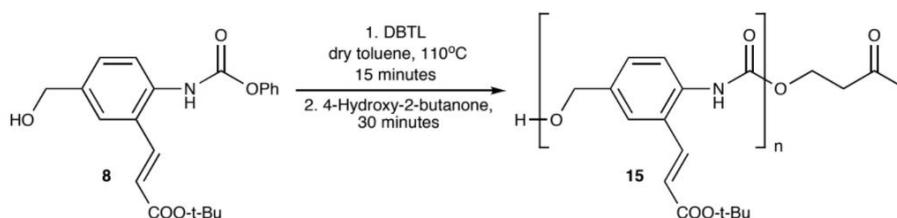
2) Protocole :

Le composé 7 (0,98g, 3,95mmol) est ajouté dans une solution de 15mL de THF, de NaHCO₃ saturé et d'eau (ratio 2:2:1). On ajoute ensuite au goutte à goutte du phénylchlorophormate (0.51 mL, 4.10 mmol) pendant 5 minutes. L'avancement de la réaction est déterminé par CCM (EtOAc:Hex 30:70). EtOAc est ensuite ajouté et la phase organique est lavée deux fois avec une solution saturée de solution de NH₄Cl. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et les produits bruts sont purifiés après dépôt solide sur silice grâce à une colonne chromatographique pour former le composé 8 (échec de la réaction) sous la forme d'un solide jaune.

Solvant RMN : DMSO

II/ Polymérisation et Dépolymérisation

- **8 -> 15 : Polymérisation**



1) Matériel nécessaire :

1 ballon de 10mL
Septum
Agitateur magnétique et barreau aimanté
Ballon d'azote et septum
Matériel de filtration sur fritté
Evaporateur rotatif
Dessicateur

2) Protocole :

Le composé 8 (300mg, 0,8mmol) et le DBTL (12 μ L, 0,08mmol) sont dissous dans 800 μ L de toluène sec. La solution est chauffée sous agitation à 110°C sous atmosphère d'azote pendant 15 min. Le 4-hydroxy-2-butanone (70 μ L, 0,8mmol) dans 800 μ L de toluène sec est ajouté et la réaction est agitée pendant 30 min. Après refroidissement à température ambiante, le polymère est précipité dans MeOH, filtré et séché sous pression réduite au dessicateur pendant plusieurs heures. Le polymère 15 est obtenu (104mg) sous la forme d'un solide jaune.

Solvant RMN : DMSO

• 15 -> 9 : Déprotection du polymère



1) Matériel nécessaire :

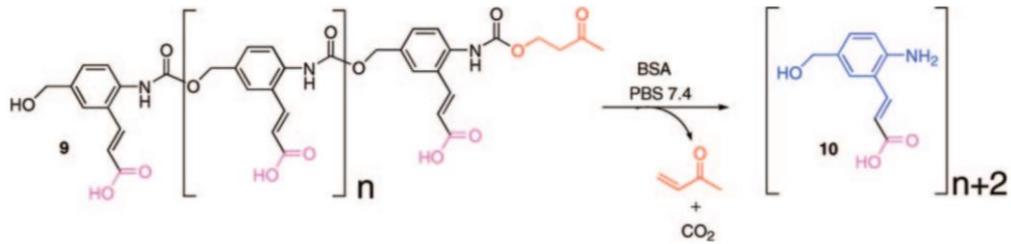
1 ballon de 25mL avec septum
Agitateur magnétique et barreau aimanté
Evaporateur rotatif

2) Protocole :

Le polymère 15 (104mg) est dissous dans un mélange TFA/DCM en proportion 1:1 (5mL-5mL) puis agité pendant 5 minutes. Les solvants sont ensuite éliminés grâce à un évaporateur rotatif. Le polymère 9 obtenu est ensuite utilisé sans purifications supplémentaires.

Solvant RMN : DMSO

- **9 -> Dépolymérisation**

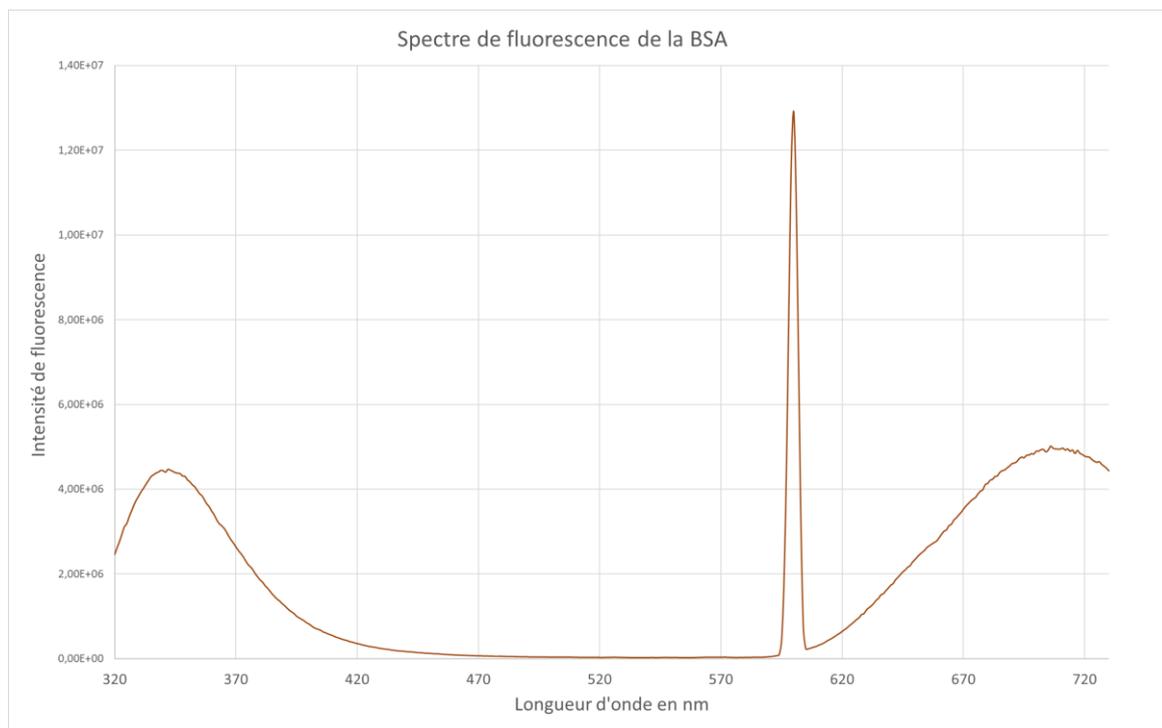


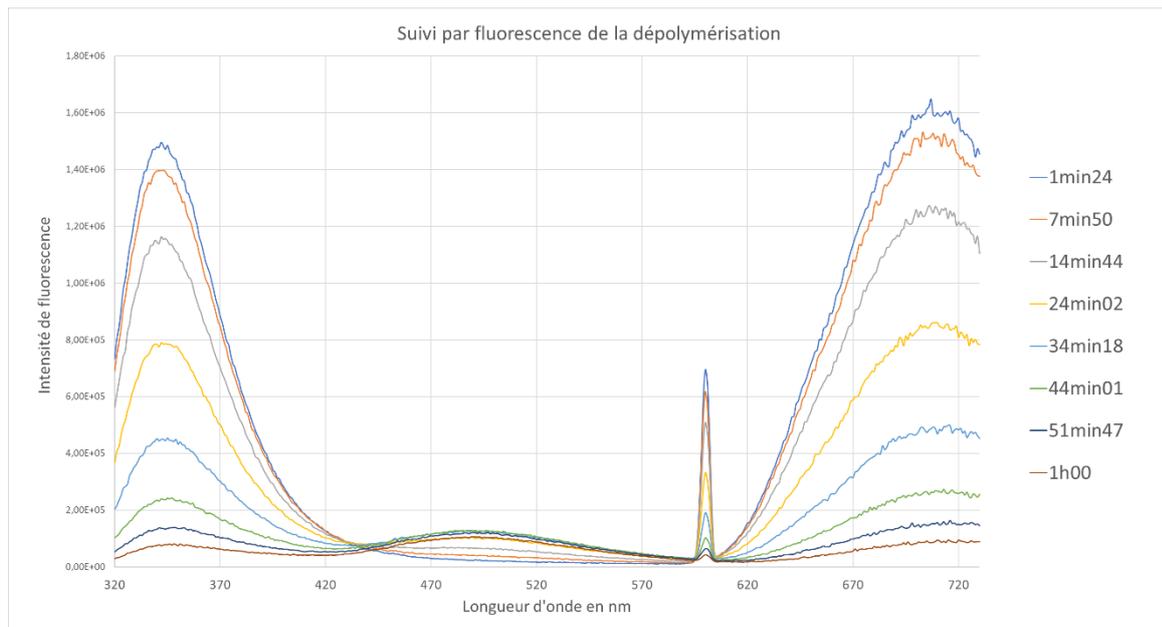
1) Matériel nécessaire :

1 cuve pour spectromètre en quartz
Spectromètre UV-visible
Spectromètre de fluorescence

2) Protocole :

On place le polymère dans une solution tampon de PBS pH 7,4 avec l'enzyme BSA. On mesure la libération du monomère 10 par fluorescence (longueur d'onde d'excitation 300nm). On mesure d'abord le spectre de fluorescence (scan de 320 à 730 nm) de la BSA pour identifier le signal du monomère dans le spectre de fluorescence de la solution de polymère. La BSA donne trois pics vers 330 nm, 600 nm et 710 nm. On mesure le spectre de fluorescence dans les mêmes conditions de la solution contenant le polymère. On identifie le pic du monomère vers 490 nm (fluorescence par la fonction amine). On constate que le signal correspondant au monomère augmente en intensité au cours de la dépolymérisation, ce qui nous permet de suivre l'avancement. Cependant, on constate aussi que l'intensité diminue au bout d'un certain temps et ne sommes pas parvenues à expliquer ce phénomène.





III/ Caractérisation du polymère

Nous avons utilisé plusieurs techniques afin de caractériser notre polymère. Une RMN du proton nous a permis de vérifier que nous avons la bonne molécule puis des mesures de spectres d'absorption et de fluorescence nous ont permis par la suite de contrôler la dépolymérisation de 9.

Afin d'accéder aux propriétés physiques de notre polymère, nous avons utilisé la **DSC** (Calorimétrie différentielle à balayage) qui est une technique qui mesure les différences de flux de chaleur entre l'échantillon et une référence lors de l'application d'une rampe de température. Cette technique nous a permis d'accéder à la température de transition vitreuse T_g , qui délimite la température de transition entre l'état caoutchouteux et l'état vitreux. La DSC nous donne $T_g=104^\circ\text{C}$, une T_g moyenne pour un polycarbamate. A température ambiante notre polymère est donc à l'état vitreux, il est peu déformable. Cette haute valeur de la T_g est notamment due à la présence de groupes rigides tels que les cycles.

La **GPC** (Chromatographie d'exclusion stérique) aurait dû nous permettre d'accéder à la masse molaire en nombre et en masse ainsi qu'au degré de polymérisation, mais nous n'avons pas pu la réaliser car notre polymère n'était pas soluble dans les solvants adéquats (notamment l'eau et le THF). Cette insolubilité s'explique sûrement par la réticulation de notre polymère.

Références des réactifs :

CAS	Nom	Quantité	Prix
19718-49-1	composé 12	10g	111€/5g
1191-15-7	DIBAL-H	20 mL	82€/100mL
77-58-7	DBTL	5µL	47,20€/250mL
590-90-9	4-hydroxy-2-butanone	30µL	162€/100g
1885-14-9	phenylchloroformate	0.5 mL	35,90€/ 5g
1663-39-4	tbutylacrylate	2 mL	38,20€/ 20mL
1643-19-2	Bu ₄ NBr	3 g	16,20€/10g

Bibliographie : Amit Sagi, Roy Weinstain, Naama Karton, and Doron Shabat, Self-Immolative Polymers; J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 5434–5435