

PERACYLATION DE CYCLODEXTRINES (β -CD ET α -CD) PAR DIFFERENTS HALOGENURES D'ALKANOYLE

Yamama Chreim, Khaled Kharaki¹, Stéphanie Reynaud¹, Laurent Billon¹ et Jeanne François¹

Faculté des Sciences (Section 5), Université Libanaise, Av. Nabih Berry, Nabatieh, Liban
¹Laboratoire de Physico-Chimie des Polymères, UMR 5067, Hélioparc,
 2, Avenue du Président Angot, 64053 Pau cedex, France
 ychreim@ul.edu.lb

(Received 25 July 2005 - Accepted 2 March 2006)

RESUME

Les conditions optimales de per-estérification des cyclodextrines (β - et α -CD) par le bromure de bromopropionyle (BBP) et le chlorure de chloropropionyle (CCP) sont définies. La Pyridine (PY) a été utilisée à la fois comme catalyseur et comme solvant en présence de chloroforme. Les mécanismes réactionnels ont été étudiés pour différentes concentrations en réactifs et différents rapports $X=[BBP]/[CD]$ et $Y=[PY]/[BBP]$ et les produits de réaction ont été caractérisés par Résonance Magnétique Nucléaire ¹H et ¹³C, spectrométrie de masse, Infra-Rouge à Transformée de Fourier et analyse élémentaire. On a observé que le BBP conduit à l'estérification complète de tous les groupes hydroxyles des β -CD et α -CD, mais que l'estérification par le CCP n'est pas quantitative avec une cinétique de réaction plus lente. L'optimisation de la per-estérification des cyclodextrines conduit à de nouveaux composés qui sont testés comme amorceurs de polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP) pour préparer des polymères en étoile à branches de poly(acrylate de tertio-butyle) bien définis.

Mots clés: cyclodextrines, estérification, polymérisation radicalaire, polymères en étoile

ABSTRACT

Peresterification of cyclodextrins (β - and α -CD) by bromopropionyl bromide (BPB) or chloropropionyl chloride (CPC) was performed under mild reactions conditions. The various experimental parameters influencing the acylation have been defined. Pyridine (PY) was used as catalyst and solvent in the presence of chloroform. The concentrations and the ratios $X=[BPB]/[\beta\text{-CD}]$ and $Y=[PY]/[BPB]$ have been varied. The mechanism and the reactivity of the reactive have been studied, and the obtained products were checked by ¹H and ¹³C NMR, FAB-MS, FTIR, and elemental analysis. While BPB leads to a total esterification of the β -CD and α -CD hydroxyl groups, esterification mediated by CPC is not quantitative and the kinetics are slower. The optimization of the CDs peresterification lead to new products, which were used as a macroinitiators for the atom transfer radical polymerization (ATRP) of tert-butylacrylate (t-BA) to prepare star shaped-polymers.

Keywords: cyclodextrins, esterification, radical polymerization, star polymers

INTRODUCTION

Les cyclodextrines (CD) sont des composés très intéressants non seulement pour leurs propriétés intrinsèques mais également parce que la réactivité chimique de leurs groupements hydroxyles permet d'envisager la préparation d'un grand nombre de produits dérivés (Szejtli, 1988). On distingue les cyclodextrines α (α -CD), β (β -CD) et γ (γ -CD) qui comportent respectivement 6, 7 et 8 unités glucopyranosiques. Le schéma de la Figure 1(a) représente la structure chimique de la cyclodextrine β (β -CD). Ces molécules ont une structure conique (Figure 1(d)) comportant une cavité hydrophobe de diamètre compris entre 0.5 et 0.95 nm.

L'une des propriétés les plus intéressantes des CD est liée à la faible polarité de cette cavité centrale qui permet la formation de complexes d'inclusion avec des molécules non polaires de taille bien adaptée.

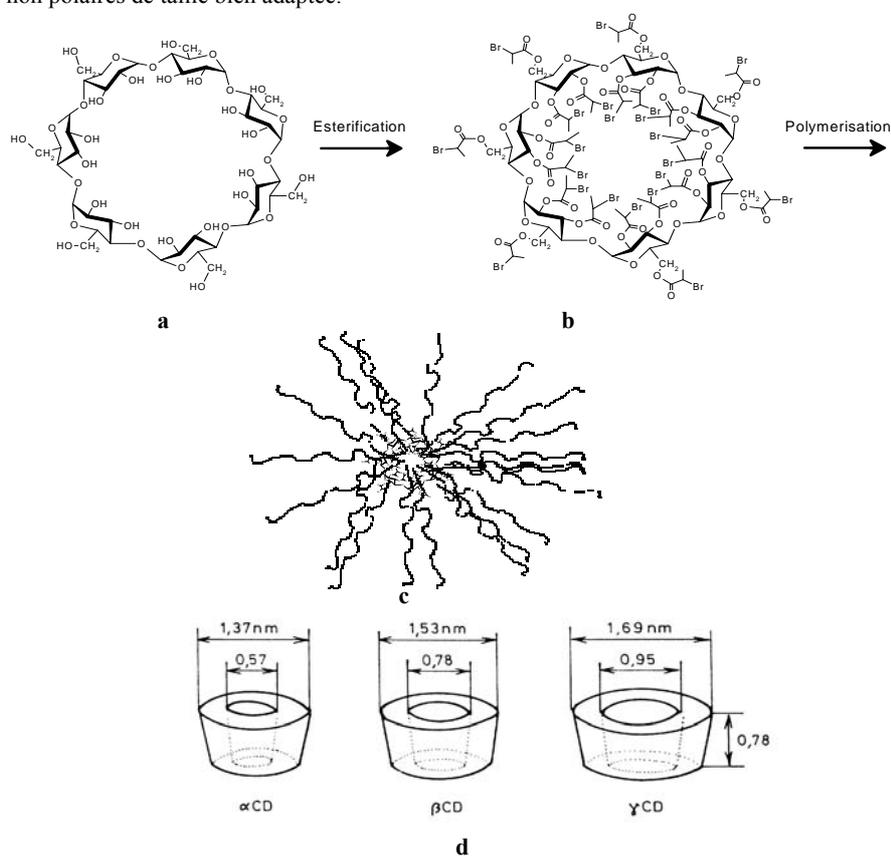


Figure 1. Schéma réactionnel général et structure des cyclodextrines. a : cyclodextrine β -CD; b : cycloheptakis- (1 \rightarrow 4)-(2,3,6-bromopropionate- α -D-gluco-heptopyranosyl); c : polymère en étoile à cœur de cyclodextrine; d : structure conique des CDs.

Sous leur forme initiale, les cyclodextrines n'offrent qu'un intérêt limité car leur solubilité en milieu polaire et non polaire est faible. C'est pourquoi, elles sont souvent utilisées comme précurseurs pour la synthèse d'autres composés et le plus souvent au travers de l'estérification des groupes hydroxyles. L'étude de cette réaction remonte aux années 1940 (Mc Clenahan *et al.*, 1942), et plus récemment, l'acétylation des cyclodextrines par l'anhydride acétique dans la pyridine a été largement étudiée (Croft & Bartsch, 1983). Le groupe de Cramer (Cramer *et al.*, 1969), a décrit la perbenzoylation de la β -CD en présence de chlorure de benzoyle (CB). Le rendement de cette réaction peut atteindre 100% pour un grand excès de CB (rapports molaires β -CD / CB / pyridine = 1/180/372). Un autre groupe de recherches (Boger *et al.*, 1978), a utilisé la même méthode pour la préparation d'une α -CD modifiée. C'est ainsi qu'ont pu être obtenues de nouvelles molécules appelées "bouquets" (Canceill *et al.*, 1992), par modification des hydroxyles des CDs en position 2 par des chaînes de poly (oxyde d'éthylène) ou de poly (oxyde de méthylène).

Les cyclodextrines peuvent être de bons précurseurs pour la synthèse de polymères en étoile. La recherche de méthodes de synthèse de polymères présentant des architectures variées (étoiles, peignes, dendrimères) a fait dans les dernières décennies l'objet de nombreux travaux, car on sait que les polymères ramifiés présentent à l'état pur ou en solution des propriétés très différentes de celles de leurs homologues linéaires (Hadjichristidis *et al.*, 1978 ; Maier *et al.*, 2000). Il est pourtant difficile d'obtenir des étoiles de polymère avec un nombre de branches bien contrôlé et suffisamment élevé ainsi qu'une distribution étroite des masses molaires. Jusqu'à des années récentes, la méthode de choix pour réussir de telles synthèses était la polymérisation anionique qui pouvait être effectuée en présence d'un monomère multifonctionnel (Ederlé & Mathis, 1997). Mais cette méthode de polymérisation est limitée à un petit nombre de monomères. Les méthodes de polymérisation radicalaire contrôlée (Matyjaszewski *et al.*, 1996 ; Ueda *et al.*, 1998 ; Angot *et al.*, 1998), ont été plus récemment mises au point, elles présentent les mêmes avantages que la polymérisation anionique, sont plus faciles à mettre en oeuvre et s'appliquent à un plus grand nombre de monomères.

L'étude présentée dans cet article est en fait une étape d'un projet consistant à préparer de nouveaux matériaux utilisables pour la dépollution des eaux usées et présentant la double propriété de fixer aussi bien les molécules organiques polluantes que les espèces ioniques multivalentes nocives. L'idée consiste donc à brancher sur des cyclodextrines formant des complexes d'inclusion avec les composés organiques, des chaînes de polyélectrolytes qui interagissent fortement avec les ions de charge opposée. La synthèse de telles étoiles de polyélectrolyte suppose une première étape de modification chimique de tous les groupes hydroxyles des CDs de manière à obtenir des groupes bromés ou chlorés capables d'initier la polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'atome (ATRP). Nous avons choisi de faire réagir le bromure de bromopropionyle et le chlorure de chloropropionyle avec la cyclodextrine. Par la suite, le dérivé ainsi obtenu permet d'initier la polymérisation de l'acrylate de *tertio*-butyle. Des étoiles de poly (acrylate de *tertio*-butyle) sont ainsi obtenues, qui après hydrolyse se transforment en étoiles chargées de poly (acide acrylique). La Figure 1(a-c) représente le schéma réactionnel général. Nous montrons dans d'autres articles (Karaky *et al.*, 2005), que cette démarche conduit bien à des étoiles de polyélectrolyte de 21 ou 18 branches selon que la cyclodextrine de départ est β ou α et que ces nouveaux composés ont la double capacité de fixer des substances organiques et des espèces cationiques.

Cet article décrit les conditions qui permettent d'obtenir quantitativement les bromopropionates et chloropropionates dérivés des β - et α -CD. Ces précurseurs de polymérisation sont soigneusement caractérisés par des méthodes complémentaires : analyse élémentaire, résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone, RMN ^1H et ^{13}C , infra rouge à transformée de Fourier IRTF, spectrométrie de masse (FAB-MS), calorimétrie différentielle et thermogravimétrie. On donne également un exemple de préparation d'une étoile de poly (acrylate de *tertio*-butyle).

MATERIEL ET METHODES

Produits

Les α et β cyclodextrines proviennent de *Aldrich Chemical Company*. Elles sont séchées sous vide à 100°C sur P_2O_5 pendant 24 heures avant utilisation. Les bromures de bromopropionyle (BBP), chlorure de chloropropionyle (CCP), la 4-diméthyle aminopyridine (DMAP), la triéthylamine (TEA), et le sulfate de sodium (98%), obtenus auprès de *Aldrich Chemical Company*, sont utilisés sans purification. La pyridine (PY) de Prolabo est distillée sous vide sur hydrure de calcium CaH_2 . Le chloroforme et tous les autres solvants provenant de *Janssen Chimica* sont de grade analytique.

Méthodes de caractérisation

RMN : Les spectres RMN ont été enregistrés avec un appareil Bruker (Avance) à 400.13 MHz pour la RMN du proton, RMN ^1H , et 100.61 MHz pour la RMN du carbone 13, RMN ^{13}C . Le tetraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne. Les déplacements chimiques pour les spectres dans D_2O , CDCl_3 ou DMSO-d_6 sont donnés en ppm.

Spectrométrie de masse : Les mesures de *fast atomic bombardment-mass spectrometry* (FAB-MS) sont effectuées avec un Auto Spec M (Micromass). Les échantillons sont préparés en solution dans le méta nitrophénol.

Infra Rouge à Transformée de Fourier: Les spectres IRTF sont obtenus avec un spectromètre de Bruker IFS 66/5 à partir de pastilles de KBr.

Calorimétrie : Un appareil DSC 7 de Perkin Elmer est employé pour les mesures de calorimétrie différentielle, avec le logiciel de contrôle thermique TAC7/DX. Les mesures sont faites sous azote entre 55 et 300°C avec une vitesse de chauffe de 10°C/min.

Thermogravimétrie : les mesures thermogravimétriques sont effectuées avec un appareil TA Instruments, TGA 2950, avec une vitesse de chauffe de 10 ou 15 °C/min sous atmosphère d'azote.

Procédure générale de synthèse

Elle est décrite pour la cyclodextrine β (β -CD): Dans un réacteur de 100 ml, on introduit d'abord 1.987 g. ($1.75 \cdot 10^{-3}$ mol) de β -CD sous azote puis 6 ml de PY fraîchement distillée. Après dissolution complète de la β -CD, on ajoute 10 ml de chloroforme (CHCl_3) et

le réacteur est mis dans un bain de glace. Une solution de bromure de bromopropionyle BBP (6 ml, $57 \cdot 10^{-3}$ mol) dans 10 ml de CHCl_3 est alors ajoutée goutte à goutte. La solution obtenue est agitée doucement pendant 1 heure à 0°C puis conservée à température ambiante pendant 3 jours. Une vapeur blanche se dégage au départ et le milieu réactionnel se colore progressivement en jaune, orange-brun puis brun foncé avec apparition d'un précipité. Le mélange est alors refroidi à 0°C , versé dans 50 ml d'eau glacée pour arrêter la réaction, et extrait avec 4 fois 25 ml de CHCl_3 . La phase organique est séparée et lavée plusieurs fois avec de l'eau glacée et la phase aqueuse est extraite avec CHCl_3 . La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée. Le composé granulaire orange est séché sous vide à 75°C pendant trois jours puis caractérisé.

Cycloheptakis- (1→4)-(2,3,6-bromopropionate- α -D-gluco-heptopyranosyl) (β -CD -BP):
(6,58 g; 95%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): δ 5,22 (m, H-1 anomère), 3,54-5,23 (br.m; H-2, H-3, H-4, H-5 H-6), \sim 4,7 (CHCH_3), 1,62-2,03 (m, CHCH_3). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , ppm): δ 170,2-170,6 (C=O), 60,8-72,3 (C1, C4, C5), 96,9 (C-2, C-3), 60,3 (CHCH_2O), 21,3-22,5 (CH_3), 41,4 (CHBr). FTIR (KBr, cm^{-1}): 1747,6 (C=O groupe ester), 2980,3, 1487,6, 1381,6 (liaisons CH_3), 1447,6 (C-H), 681,5 (C-Br). FAB-MS: m/z 3967,8 [M]. Anal. théo. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_8\text{Br}_3$ C, 31,77; H, 3,38; O, 22,57; Br, 42,28. exp. : C, 33,08; H, 3,50; O, 21,30; Br, 39,93.

Cycloheptakis- (1→4)-(2,3,6-chloropropionate- α -D-gluco-heptopyranosyl) (β -CD -CP):
(5,14 g; 96%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): δ 5,21 (m, H-1 anomère), 3,60-5,30 (br.m; H-2, H-3, H-4, H-5 H-6), \sim 4,65 (CHCH_3) 1,32-2,04 (m, CHCH_3). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , ppm): δ 169,8-171,8 (C=O), 60,4-72,5 (C1, C4, C5), 97,0 (C-2, C-3), 60,2 (CHCH_2O), 22,0-22,3 (CH_3), 53,1-53,4 (CHCl). FTIR (KBr, cm^{-1}): 1753,0 (C=O groupe ester), 2988,7, 1487,3, 1380,8 (liaisons CH_3), 1450,0 (C-H), 684,8 (C-Cl). FAB-MS: m/z 3079,3 [M+45]. Anal. théo. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_8\text{Cl}_3$ C, 41,54; H, 4,42; O, 29,51; Cl, 24,53. exp. : C, 43,98; H, 4,84; O, 26,32; Cl, 22,40.

Cyclohexakis- (1→4)-(2,3,6-bromopropionate- α -D-gluco-heptopyranosyl) (β -CD -BP):
(3,76 g; 98%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): δ 5,17 (m, H-1 anomère), 3,64-5,50 (br.m; H-2, H-3, H-4, H-5 H-6), \sim 4,57 (CHCH_3) 1,55-1,92 (m, CHCH_3). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , ppm): δ 170,2-170,7 (C=O), 60,1-72,5 (C1, C4, C5), 96,0 (C-2, C-3), 21,3-22,5 (CH_3), 41,9 (CHBr). FTIR (KBr, cm^{-1}): 1747,3 (C=O groupe ester), 2979,6, 1486,9, 1381,2 (liaisons CH_3), 1447,4 (C-H), 682,0 (C-Br). FAB-MS: m/z 3401,1 [M]. Anal. théo. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_8\text{Br}_3$ C, 31,77; H, 3,38; O, 22,57; Br, 42,28. exp. : C, 33,92; H, 3,74; O, 21,15; Br, 39,00.

Cyclohexakis- (1→4)-(2,3,6-chloropropionate- α -D-gluco-heptopyranosyl) (β -CD-CP):
(2,57 g; 95%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): δ 5,13 (m, H-1 anomère), 3,63-5,50 (br.m; H-2, H-3, H-4, H-5 H-6), \sim 4,65 (CHCH_3) 1,55-1,90 (m, CHCH_3). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , ppm): δ 170,2-171,8 (C=O), 60,4-70,8 (C-1, C-4, C-5), 102,0 (C-2, C-3), 60,0 (CHCH_2O), 21,3-22,7 (CH_3), 53,0-53,3 (CHCl). FTIR (KBr, cm^{-1}): 1753,7 (C=O groupe ester), 2989,2, 1487,9, 1380,8 (liaisons CH_3), 1449,6 (C-H), 682,4 (C-Cl). FAB-MS: m/z 2602,1[M]. Anal. théo. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_8\text{Cl}_3$ C, 41,54; H, 4,42; O, 29,51; Cl, 24,53. exp. : C, 44,01; H, 4,71; O, 24,92; Cl, 23,92.

RESULTATS ET DISCUSSION

Optimisation des conditions expérimentales de réaction du BBP avec la β -CD

Pour trouver les bonnes conditions d'estérification des cyclodextrines par les BBP et CCP, nous nous inspirons des réactions de modification des cyclodextrines déjà décrites dans la littérature. En général, l'acylation des cyclodextrines est effectuée en présence d'amines (dont la pyridine) ou de leurs dérivés comme catalyseurs nucléophiles. De bons rendements de réaction peuvent être obtenus en utilisant un anhydride tandis que les halogénures d'acide conduisent à des réactions secondaires (Höfle *et al.*, 1978 ; Lesieur *et al.*, 2000). Par contre, d'autres auteurs (Cramer *et al.*, 1969), ont montré la possibilité d'obtenir une acétylation complète des CDs par un excès de chlorure de benzoyle, en présence d'une grande quantité de pyridine. Pour obtenir la molécule b de la Figure 1, il s'agit donc d'optimiser les conditions de réactions en jouant d'une part sur la nature du ou des catalyseurs, d'autre part sur la nature du ou des solvants, de manière à minimiser respectivement les réactions secondaires et à maintenir en solution les intermédiaires de réaction. Il faut remarquer que la pyridine peut jouer à la fois le rôle de solvant et de catalyseur. Le Tableau 1 donne les différentes conditions de synthèse que nous avons utilisées.

Les conditions a) du Tableau 1, proches de celles décrites par Cramer *et al.* (1969) pour l'acétylation de la β -CD par le chlorure de benzoyle, reviennent à utiliser la pyridine à la fois comme catalyseur et comme solvant. Dans ce cas, aucun composé modifié de la cyclodextrine n'est décelé dans la phase organique (CHCl_3) tandis que différents produits secondaires apparaissent dans la phase aqueuse. En utilisant un rapport [BBP]/[β -CD] plus faible, (Tableau 1, b), on obtient un produit prédominant qui peut être isolé à partir de la phase aqueuse. Sa caractérisation par RMN ^1H (δ 1,85 ppm ($-\text{CH}_3$), 5,5 ppm ($-\text{CH}-\text{CO}-$), 7,97-8,82 hydrogènes du cycle aromatique des ions PY^+) montre qu'il s'agit du produit de substitution du BBP par deux ions pyridinium (i) avec une faible quantité de produit monosubstitué (ii) :

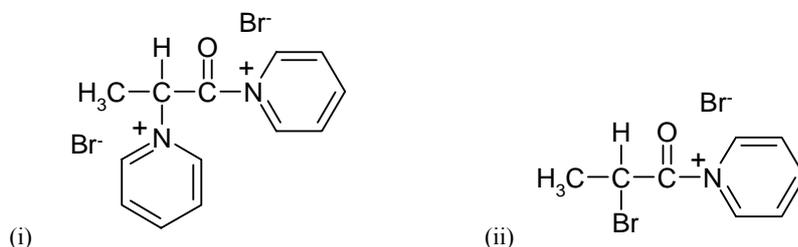


TABLEAU 1

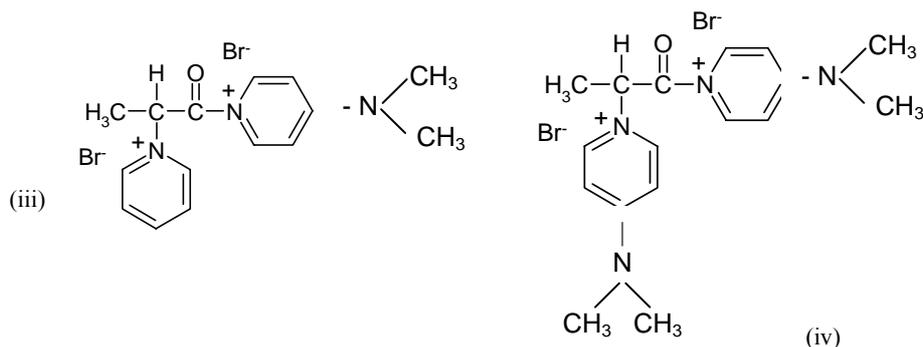
Conditions Expérimentales pour Différents Essais d'Estérification des α - et β -CD

	Catalyseur	solvant	$[\beta\text{-CD}]$ (M.l ⁻¹) $\times 10^2$	$[\text{BBP}]$ (M.l ⁻¹) $\times 10^2$	$X = \frac{[\text{BPB}]}{[\text{OH}]}$	$Y = \frac{[\text{cata}]}{[\text{BPB}]}$	Conditions
a) $[\beta\text{-CD}]$ BBP	PY	PY	2.6	380	7	2	0°C (1h) 54°C (86h.)
b) $[\beta\text{-CD}]$ BBP	PY	PY	6.7	177	1.3	5.2	0°C (1h) 25°C (18h.)
c)* $[\beta\text{-CD}]$ BBP	PY+DMPA	PY	4.3	172	2	6.2	0°C (1h) 60°C (48h.)
d) $[\beta\text{-CD}]$ BBP	PY	CHCl ₃	4.0	118	1.4	1	0°C (4.h.)
e) $[\beta\text{-CD}]$ BBP	PY	CHCl ₃ /DMF	4.5	139	1.4	1	0°C (4.h.)
f) $[\beta\text{-CD}]$ BBP	PY	CHCl ₃	5.5	178	1.54	1,3	0°C (1 h.) 25°C (72 h.)
g) $[\beta\text{-CD}]$ CCP	PY	CHCl ₃	5.7	175	1.46	1.36	0°C (1 h.) 25°C (72 h.)
h) $[\alpha\text{-CD}]$ BBP	PY	CHCl ₃	6.7	180	1.5	1.3	0°C (1 h.) 25°C (72 h.)
i) $[\alpha\text{-CD}]$ CCP	PY	CHCl ₃	6.5	193	1.65	1.3	0°C (1 h.) 25°C (72 h.)

*: DMAP:PY=0.06; CHCl₃/PY=3 dans les quatre dernières manipulations (f, g, h, et i)

Il semble donc que seule se produise la première étape de la réaction: la formation de l'espèce intermédiaire catalytique par attaque nucléophile du BBP par la pyridine. La deuxième étape, impliquant l'attaque nucléophile des groupements hydroxyles de la β -CD, est probablement inhibée dans ces conditions. Il faut remarquer que le milieu réactionnel qui est liquide au départ devient très vite presque solide, ce qui limite considérablement la diffusion des réactifs, alors que la réaction d'acétylation de la β -CD par le chlorure de benzoyle ne conduit pas à une telle augmentation de viscosité.

Il est connu que la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) est un bon catalyseur de l'estérification des alcools (Zhang *et al.*, 1991) particulièrement quand les fonctions hydroxyles sont difficilement accessibles. Par ailleurs, plusieurs auteurs ont utilisé cette amine pour l'estérification des cyclodextrines. Dans les conditions du Tableau 1, où nous utilisons un mélange PY/DMAP avec un faible excès par rapport au BBP ($[PY]+[DMAP]/[BBP]=6$ et un excès modéré de BBP par rapport aux hydroxyles de la β -CD ($[BBP]/[OH]=2$), on obtient un ensemble de produits intermédiaires dans lesquels le BBP est substitué soit par deux ions pyridinium (i), soit par un ion de chaque espèce ionique (iii) ou par deux ions diméthylamino pyridinium (iv)



Ceci se traduit en ^1H RMN par un déplacement des pics des protons du méthyle : 1,26 ppm pour le BBP pur, 1,86 ppm pour le BBP substitué avec deux ions pyridinium et 1,96 ppm dans le mélange de composés. On observe également un changement pour les pics correspondant au proton en position α du carbonyle : 4,4 ppm pour le BBP pur, 5,5 ppm pour le BBP substitué avec deux ions pyridinium et 5,7 ppm dans le mélange de composés intermédiaires cités ci-dessus. Comme en présence de pyridine seule, l'estérification de la β -CD ne se produit pas, ce qui ne peut qu'être attribué à l'insolubilité dans la pyridine des dérivés du BBP formés dans cette première étape réactionnelle.

Le Tableau 1 (d-f) donne les conditions de différents essais effectués en conservant la pyridine comme catalyseur mais en utilisant soit le chloroforme pur soit un mélange de chloroforme et de diméthylformamide de manière à éviter le problème de l'insolubilité des espèces intermédiaires. Les spectres RMN ^1H et les analyses des produits extraits de la phase organique pour les essais d) et e) sont identiques, ce qui montre que l'addition de DMF au chloroforme n'a pas d'effet significatif. La Figure 2 représente le spectre RMN du proton du produit isolé dans les conditions e).

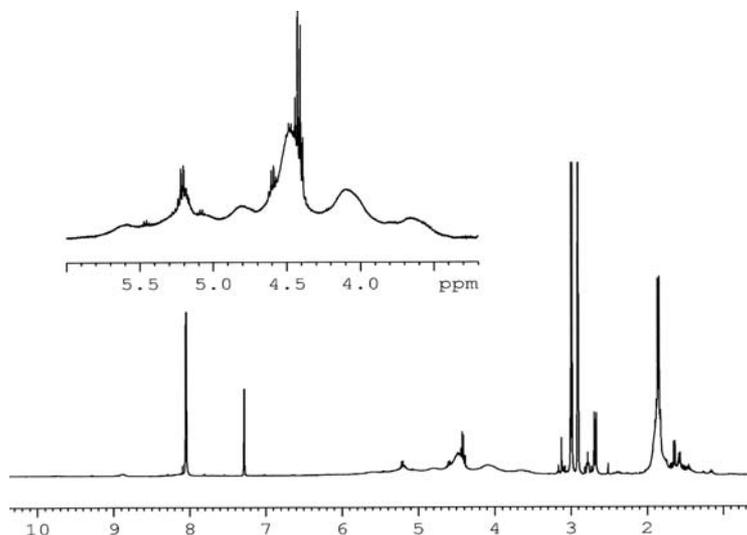


Figure 2. Spectres RMN ^1H (dans CHCl_3) des produits de réaction obtenus dans les conditions e) (Tableau 1).

On voit apparaître un massif de pics entre 3,5 et 5,7 ppm qui montre l'estérification partielle de la β -CD. Les résultats de l'analyse élémentaire sont en accord avec la formation d'un produit partiellement estérifié. Par ailleurs, la phase aqueuse contient toujours une quantité importante d'intermédiaire : le BBP substitué avec un seul ion pyridinium. Ceci montre que la réaction n'est pas quantitative et pour améliorer son rendement, le temps de réaction de 4h pour d) et e) est augmenté à 72 h pour les conditions f) (Tableau 1, f), ce qui permet d'obtenir une estérification totale de la β -CD, comme le montrent les résultats donnés dans la partie expérimentale.

Des résultats de ces différents tests de réactivité du BBP avec la β -CD, en présence de PY, on peut tirer les conclusions suivantes :

i) le bromure de bromopropionylpyridinium présente deux sites compétitifs très réactifs qui agissent comme de bons agents électrophiles vis à vis de n'importe quelle base et/ou agent nucléophile: le carbonyle et le carbone en position α . C'est ainsi que nous pouvons mettre en évidence la formation d'une série de produits résultant de l'attaque des catalyseurs pyridine ou 4-diméthylaminopyridine.

ii) le milieu réactionnel avec différents rapports (β -CD/ BPB/ PY) et en absence de tout solvant devient rapidement trop visqueux ce qui empêche une estérification quantitative de la β -CD.

Les mêmes conditions f) du Tableau 1 sont appliquées à la préparation des dérivés de la β -CD par le chlorure de chloropropionyle et pour les modifications de l' α -CD (conditions g-i).

Caractérisation des dérivés des cyclodextrines

Comme indiqué dans la partie matériel et méthodes, on désigne les composés obtenus à partir des β -CD et α -CD par réaction avec le BBP et le CCP par β -CD-BP ; α -CD-BP et β -CD-CP ; α -CD-CP, respectivement.

* Analyse RMN : Les spectres RMN du proton (NMR ^1H) et du carbone 13 (RMN ^{13}C) obtenus pour β -CD-BP dans le diméthylsulfoxyde (DMSO- d_6) sont représentés dans les Figures 3a et 3b.

Les valeurs des déplacements chimiques des quatre composés préparés sont donnés dans la partie matériel et méthodes. Les données pour les produits de modification de la β -CD peuvent être comparées avec celles obtenues pour les cyclodextrines non modifiées (RMN ^1H de la β -CD (ppm): δ 4.89 (m, H-1 anomère), 3.35-3.72 (br.m; H-2-H-6), 5.81 (OH-2), 5.75 (OH-3), 4.54 (OH-6); RMN ^1H de l' α -CD (ppm): δ 4.86 (m, H-1 anomère), 3.34-3.86 (br.m; H-2-H-6), 5.61 (OH-2), 5.52 (OH-3), 4.56 (OH-6);. RMN ^{13}C β -CD (ppm): 102.7 (C-1), 81.4 (C-4), 73.4 (C-3, C-2), 72.1 (C-5), 60.6 (C-6)) et pour le BBP (RMN ^1H du BBP (ppm), 4.4 (CHCH_3), 1.26 (m, CHCH_3); RMN ^{13}C du BBP (ppm), 166.6(C=O), 22.3 (CH_3), 53.2 (CHBr)).

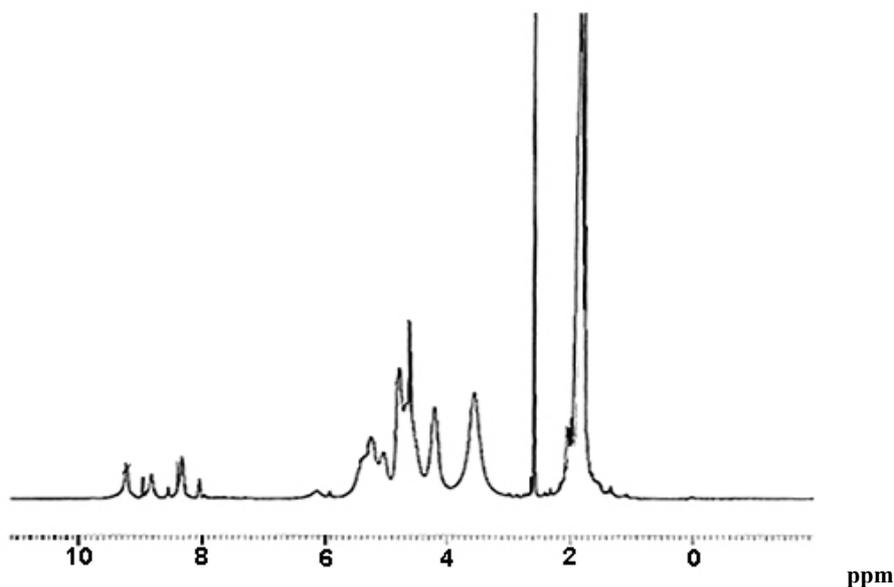


Figure 3a. Spectre RMN ^1H du β -CD-BP dans le DMSO- d_6 .

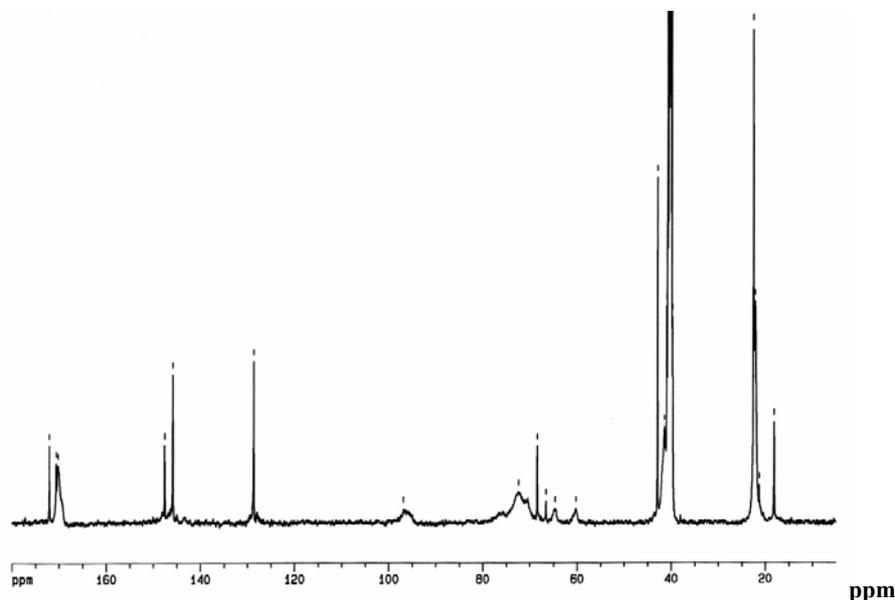


Figure 3b. Spectre RMN ^{13}C du β -CD-BP dans le DMSO- d_6 .

On peut d'abord remarquer sur la Figure 3a que tous les pics caractéristiques des protons hydroxyles secondaires (OH-2 et OH-3) de la β -CD ont complètement disparu dans le spectre RMN ^1H du β -CD-BP. Les protons des unités glucoses sont caractérisés par un large massif entre 3,55 et 5,50 ppm et dans le β -CD-BP ils sont déplacés vers des champs plus faibles que dans le cas de la β -CD non substituée.

- les protons des groupements méthyles apparaissent dans une série de signaux entre 1.32 et 2.04 ppm et ils sont fortement déblindés par rapport à ceux du BBP libre et l'on peut noter un élargissement au sommet des pics ainsi qu'une décomposition du pic principal en plusieurs pics de plus faible intensité. Ce phénomène est lié à l'existence de différents environnements chimiques du groupement méthyle selon que le BBP s'est substitué sur les carbones C-2, C-3, ou C-6 de la β -CD. La largeur des pics pourrait être expliquée aussi par une estérification complète mais avec un mélange de diastéréoisomères, que l'on attribue à la chiralité du (BBP) en son stéréocentre en α du carbonyle.

- les protons en position α - par rapport au carbonyle sont observés à 4.70 ppm en recouvrement avec les protons des unités glucoses (3.55-5.50 ppm) ; ils sont donc déblindés vers des champs plus faibles que dans le BBP pur. L'intégration des pics indique la présence de 3 groupements méthyle par unité glucopyranoside, ce qui suppose une estérification complète de tous les sites de la cyclodextrine.

- Finalement, il est intéressant de noter les pics dans la région des protons aromatiques que l'on peut attribuer à la présence de résidus catalytiques probablement inclus dans la cavité hydrophobe de la cyclodextrine, ou tout simplement à une réaction secondaire entre le catalyseur (PY) et le fragment estérifié très réactif en α du carbonyle.

Les spectres RMN ^{13}C (Figure 3b) sont moins complexes que les spectres du proton. Ils présentent 6 signaux bien séparés correspondant aux carbones des unités glucose et trois autres pics caractéristiques du substituant. Les spectres RMN ^{13}C confirment l'estérification totale des fonctions hydroxyles des cyclodextrines β et α . La Figure 3b montre que tous les carbones des unités glucose apparaissent entre 60,2 et 96,7 ppm et sont en général déplacés vers les champs plus forts par rapport à ceux de la β -CD pure. Les pics des carbones des groupes méthyle entre 21,3 et 22,5 ppm sont décomposés en trois signaux correspondant aux carbones sur lesquels la substitution s'est faite : C-2, C-3 ou C-6. Les pics des carbones des groupes CHBr et du carbonyle ont également subi le même phénomène. Ces résultats sont en accord avec ceux de la RMN du proton et mettent en évidence l'existence de trois environnements chimiques différents pour les substituants selon le carbone du cycle glucosidique sur lequel la substitution s'est effectuée.

Il est également intéressant de commenter l'élargissement des pics par rapport à ceux du BBP pur. Ceci révèle pour les groupements considérés une relaxation plus lente. Ceux qui se situent dans la cavité de la cyclodextrine sont stériquement gênés et relaxent plus lentement que ceux qui sont orientés vers l'extérieur de la molécule. En moyenne, on observe un empêchement stérique des mouvements des substituants.

L'étude RMN ^{13}C confirme également la présence de résidus de catalyseurs, avec l'apparition de pics caractéristiques des cations pyridinium à 145,8; 128,6; et 147,6 ppm. On verra plus loin que ces résidus jouent un rôle important dans le processus de polymérisation. Toutes ces conclusions sont en accord avec l'étude RMN COSY donnée.

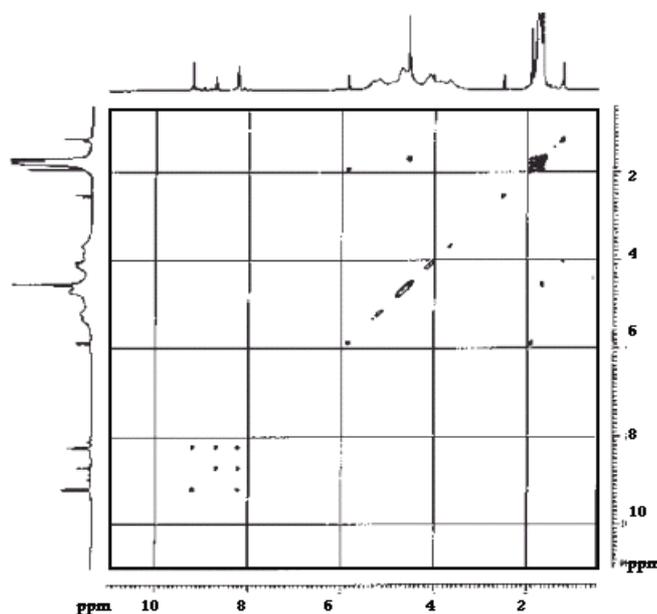


Figure 4. Spectre RMN COSY du β -CD-BP dans le DMSO-d_6 .

* Spectroscopie IRTF: Un spectre IRTF du produit β -CD-BP est reproduit Figure 5 et les fréquences d'absorption sont reportées pour tous les composés préparés dans la partie expérimentale.

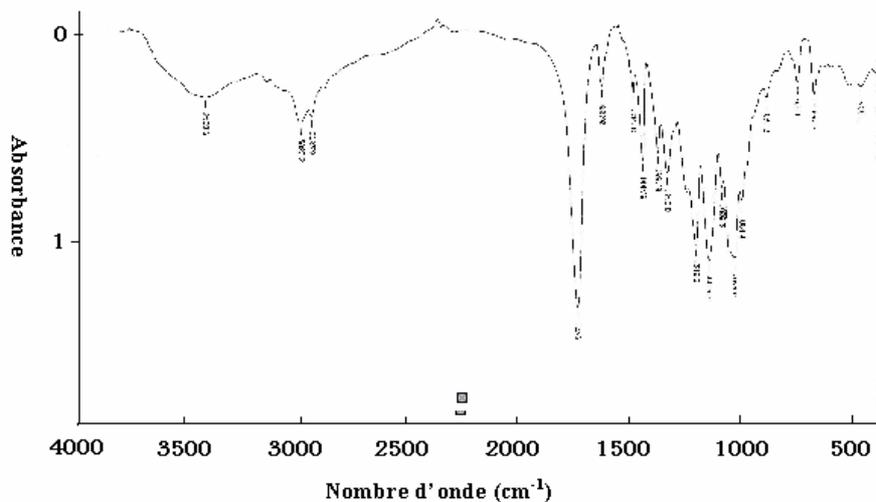


Figure 5. Spectre IRTF du β -CD-BP.

Par rapport au spectre IRTF de la β -CD pure, de nouvelles bandes d'absorption apparaissent qui montrent la modification de la cyclodextrine. En particulier la bande à 1747 cm^{-1} peut être attribuée au groupe carbonyle des esters ayant un brome en position α par rapport au carbonyle et la bande à 681 cm^{-1} est caractéristique de la liaison C-Br. Le BBP a été bien éliminé dans les procédures de purification du produit puisque l'on ne retrouve pas sa bande d'absorption caractéristique dans la région $1770\text{-}1815\text{ cm}^{-1}$. On observe dans le cas du produit β -CD-CP, une bande d'absorption intense à 1753 cm^{-1} . Cette fréquence est de $5,4\text{ cm}^{-1}$ plus élevée que celle de l'ester du β -CD -BP, ce qui peut être expliqué par la différence d'électronégativité des atomes de brome et de chlore.

* Spectrométrie de masse FAB-MS : Comme le montre les résultats donnés dans la partie expérimentale, les spectres de FAB-MS obtenus avec au moins trois des produits préparés présentent un pic principal pour une masse molaire très proche de la masse théorique. De manière assez surprenante, la masse obtenue pour le β -CD-CP excède de $44\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ la masse calculée. Nous supposons que le gaz carbonique CO_2 (masse molaire 44) produit pendant l'ionisation du composé pourrait, dans certains cas, être piégée dans la cavité estérifiée de la cyclodextrine. Ce phénomène n'a été observé qu'avec les dérivés chlorés.

* Analyse élémentaire: Les résultats des analyses élémentaires donnés en fin de partie expérimentale ne sont satisfaisants que qualitativement. En effet, par rapport à la cyclodextrine pure (%C=44.45, %H= 6.22, %O= 49.34, %Br= 0), on observe, comme attendu pour une estérification, une diminution des pourcentages de carbone, hydrogène et oxygène et

une forte augmentation de la quantité de brome. Mais si l'on compare les valeurs expérimentales avec les valeurs calculées pour une estérification totale, on constate un défaut de brome et des excès des autres éléments. Pourtant, les expériences de RMN et de spectrométrie de masse nous ont montré sans ambiguïté la formation des composés espérés et correspondant à une estérification totale. La RMN a également mis en évidence la présence de résidus catalytiques comportant en particulier des noyaux aromatiques et les spectres IRTF ont permis de conclure à l'absence totale de BBP pur dans le produit final. En outre, lors des essais de réaction que nous discutons plus haut, nous concluons à la formation très facile de complexes entre le BBP et les ions pyridinium. Afin d'expliquer les résultats de l'analyse élémentaire, nous avons admis que les produits obtenus contiennent le BBP et CCP substitués par un ou deux ions pyridinium, ces composés étant retenus dans la cavité des cyclodextrines. La comparaison des valeurs expérimentales et celles calculées avec ces deux hypothèses nous permet d'affirmer que chaque molécule de produit préparé contient en fait un complexe BBP ou CCP avec un ion pyridinium. Lors d'une polymérisation radicalaire à partir de ces produits, on s'attend donc à avoir deux espèces de polymères: ceux qui constituent les branches d'une étoile à coeur de cyclodextrine et ceux, linéaires initiés par le complexe BBP/ion pyridinium.

* Propriétés thermiques des produits d'estérification des CDs: La figure 6a permet de comparer la dégradation des deux CDs pures α -CD et β -CD. En dehors d'une petite perte de masse à environ 100°C due à l'eau liée, deux étapes de dégradation sont observées dans les deux cas, la première entre 250°C et 320°C et conduisant à 75% de perte, la deuxième au delà de 400°C et conduisant à une dégradation totale.

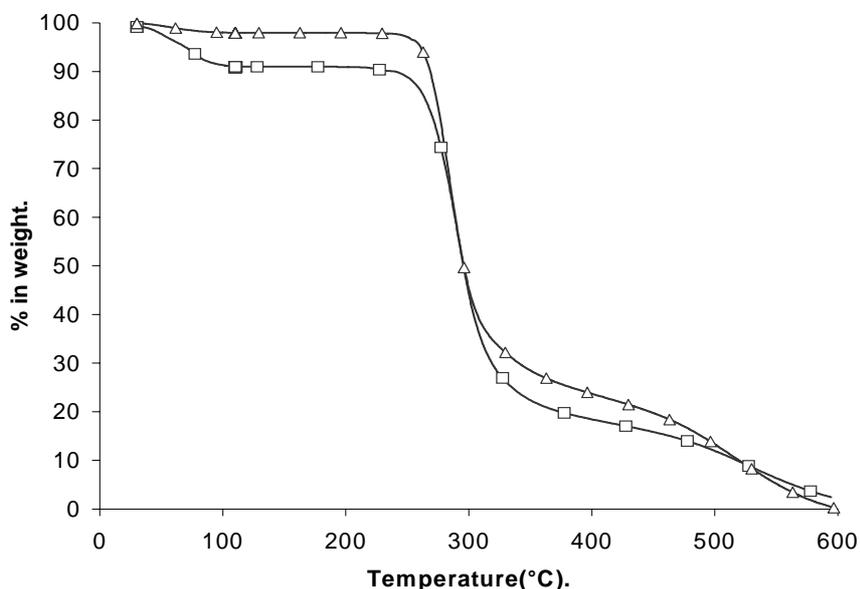


Figure 6a. Thermogrammes des CDs, α -CD (□) et β -CD (Δ). Vitesse de chauffage 15°C/min de 30°C jusqu'à 110°C, et de 110°C à 600°C isotherme à 110°C pendant 1h.

En comparaison, les cyclodextrines modifiées se dégradent à des températures inférieures à celle de la cyclodextrine pure (Figure 6b). Le composé chloré est toutefois plus stable que les composés bromés. On observe des dégradations en deux étapes, la première commençant à 170°C pour les β -CD-BP et α -CD-BP et se terminant à environ 210°C avec une perte de masse de 75%. La perte de masse du β -CD-CP entre 210 et 250 °C (température à laquelle les cyclodextrines pures commencent à se dégrader) est de l'ordre de 60%. Ces deux pourcentages de perte doivent être comparés au pourcentage théorique (x%) de la masse molaire des substituants par rapport à la masse totale des composés. x% est respectivement égal à 71,4, 71,4 et 63,0 pour les composés β -CD-BP, α -CD-BP et β -CD-CP respectivement.

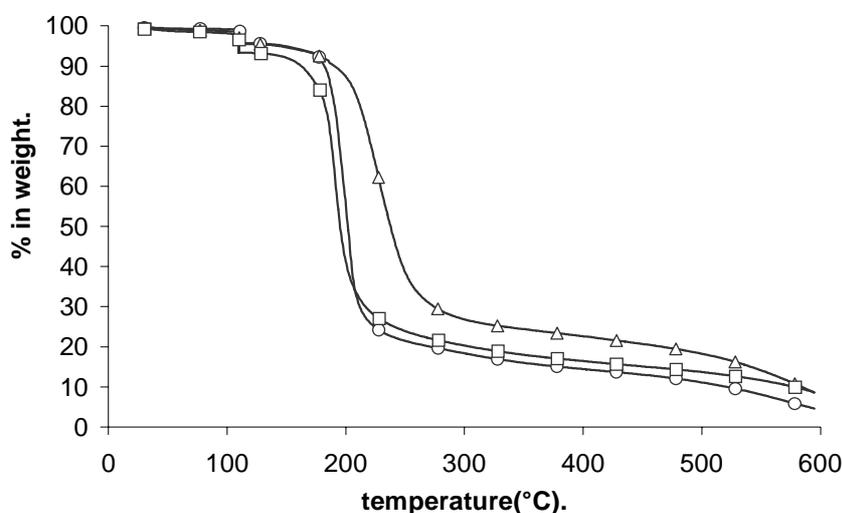


Figure 6b. Thermogrammes des composés β -CD-BP (○); β -CD-CP (Δ) et α -CD-BP (□).

Vitesse de chauffage 15°C/min de 30°C jusqu'à 110°C, et de 110°C à 600°C, isotherme à 110°C pendant 1 h.

Cette comparaison suggère que dans le cas des cyclodextrines modifiées, la première étape de décomposition correspond bien à l'élimination des substituants. La deuxième étape au delà de 250°C, correspond à la dégradation de la cyclodextrine.

Les courbes de calorimétrie différentielle obtenues avec les CDs et leurs dérivés sont reproduites dans les Figures 7a et 7b. Les mesures sont effectuées sur des échantillons séchés à 100°C pendant deux jours. On observe sur la Figure 7a pour chacune des CDs, deux pics endothermiques pour des températures comprises entre 150 et 200°C, c-à-d. bien avant leur température de dégradation. On ne peut donc que relier ces pics à un processus de fusion. Dans le domaine 200<T<300°C, aucun pic supplémentaire n'est observé.

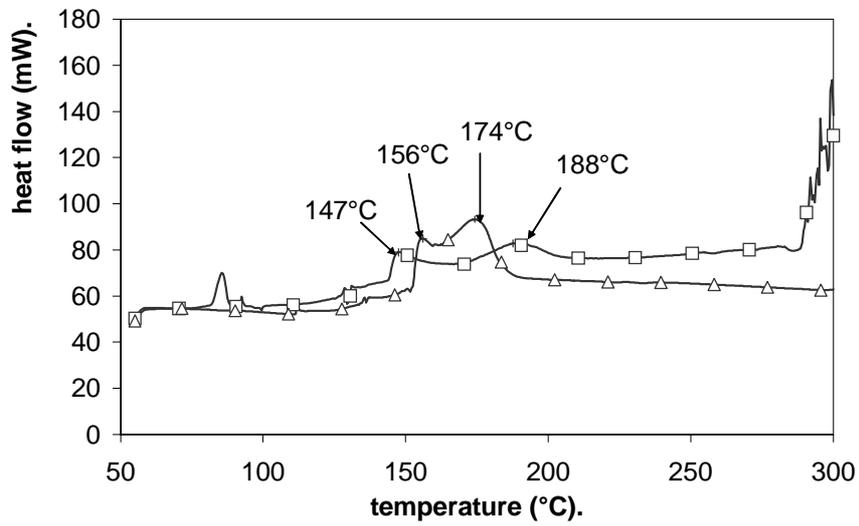


Figure 7a. Courbes calorimétriques des cyclodextrines α -CD (\square) et β -CD (\triangle). Vitesse de chauffage est de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

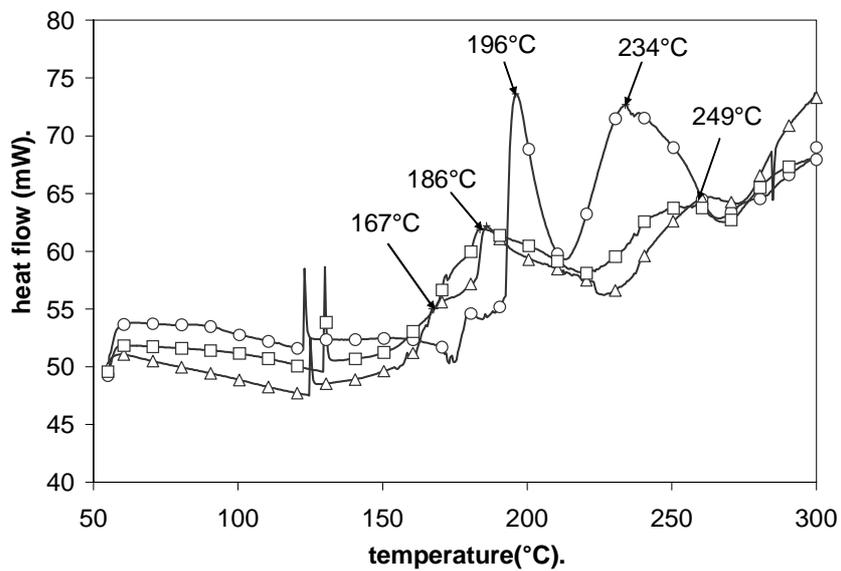


Figure 7b. Courbes calorimétriques des composés β -CD-BP (\circ); β -CD-CP (\triangle) et α -CD-CP (\square). Vitesse de chauffage est de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Dans le cas des dérivés β -CD-BP, β -CD-CP et α -CD-CP (Figure 7b), le même phénomène de fusion semble se produire mais dans le domaine compris entre 220 et 270°C, un autre pic endothermique apparaît à des températures voisines de celles auxquelles la perte des substituants a été mise en évidence par thermogravimétrie.

β -CD -BP comme précurseur d'étoiles de polymère

De manière plus détaillée est décrite dans d'autres articles comment le nouveau composé β -CD -BP peut être utilisé comme macro-initiateur pour la polymérisation par la méthode ATRP (polymérisation radicalaire par transfert d'atomes) de l'acrylate de *tertio*-butyle (t-BA) en utilisant le CuBr / N, N, N', N'', N''', pentaméthyle diéthylènetriamine (PMDETA) comme catalyseur en présence de méthyléthylcétone.

Les paramètres de polymérisation (concentrations du réactif et du catalyseur, température, temps de réaction) sont optimisés de manière à obtenir différents polymères en étoile ayant un coeur de cyclodextrine.

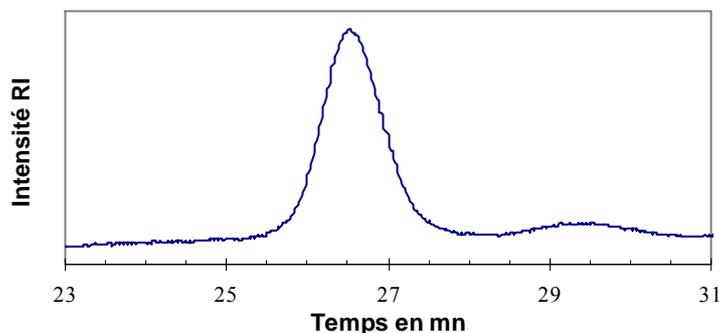


Figure 8. Chromatogramme CES d'un polymère en étoile préparé à partir de β -CD-BP (solvant d'éluion : THF). L'axe des ordonnées donne les masses molaires en détection réfractométrique.

Cette étude montre au travers de la caractérisation par chromatographie d'exclusion stérique (CES) (Figure 8) que les polymères attendus ayant 21 branches (quand on part de β -CD) peuvent être facilement obtenus par cette méthode (ATRP). Le pic principal de la Figure 8, qui sort à un faible temps de rétention correspond à un polymère en étoile à masse molaire moyenne élevée de l'ordre de 97200 g.mol⁻¹. Ces polymères sont très intéressants car ils peuvent être préparés dans une large gamme de masse molaire et présentent un très faible indice de polydispersité ($I_p < 1.1$), ce qui confirme un bon contrôle du processus de polymérisation. La Figure 8 montre également un second pic minoritaire dans le domaine des grands temps de rétention et qui correspond à une masse molaire moyenne de l'ordre de 16450 g.mol⁻¹ qu'on attribue aux polymères linéaires initiés par le complexe BBP/ion pyridinium dont on montre plus haut qu'il reste des traces associées au β -CD-BP. Plusieurs publications en préparation décrivent les méthodes de préparation et caractérisation de ces nouveaux polymères en étoile, leur transformation en étoiles chargées ou étoiles de

polyélectrolyte par hydrolyse des branches de poly (acrylate de *tertio*-butyle) et les principales propriétés de celles-ci en solution aqueuse.

CONCLUSION

Ce travail a permis d'optimiser les conditions de per-estérification des cyclodextrines par des halogénures d'halogénoalkanoyles (bromure de bromopropionyle et chlorure de chloropropionyle, BBP ou CCP). On montre que la Pyridine peut être utilisée comme catalyseur de cette réaction mais qu'en absence d'autres solvants, la réaction s'arrête à une première étape de formation d'un complexe entre les ions pyridinium et le BBP ou CCP, sans modification chimique des cyclodextrines. Ceci est expliqué par la faible solubilité de ces complexes dans la pyridine. Par contre, un rendement quantitatif de réaction peut être atteint en gardant la pyridine comme catalyseur mais en ajoutant un autre solvant tel que le chloroforme. Toutes les caractérisations effectuées confirment la formation de nouveaux produits dont respectivement les 21 et 18 groupes hydroxyles des β -CD et α -CD sont substitués. Par contre, les expériences de RMN d'une part et les analyses élémentaires d'autre part révèlent que le mono complexe BBP ou CCP avec un ion pyridinium reste piégé dans les cavités des cyclodextrines. Ceci explique que ces produits initient la polymérisation radicalaire de l'acrylate de *tertio*-butyle de deux manières : les groupements fixés sur les CD conduisent à la formation d'étoiles de poly (acrylate de *tertio*-butyle) alors que le complexe piégé initie la polymérisation de chaînes linéaires.

Dans cet article sont aussi décrites les propriétés de stabilité thermique des nouveaux composés préparés. Le résultat le plus important est la stabilité thermique relativement faible des dérivés bromés par rapport aux cyclodextrines précurseurs. Les expériences de calorimétrie différentielle montrent que ces composés sont cristallins pour des températures inférieures à 140°C, mais des études beaucoup plus approfondies seraient nécessaires pour une meilleure caractérisation de la structure des CDs et de leurs dérivés.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Dr. A. Van Dorssaeler de l' Université Louis-Pasteur, (Strasbourg) pour les mesures de FAB-MS, A.Khoukh et P.Iratçabal du Laboratoire de Physico-Chimie des Polymères de Pau pour les expériences de RMN et les discussions fructueuses ainsi que J. Druz de l'Institut Charles Sadron (Strasbourg) pour les analyses élémentaires. Ils sont également reconnaissants à V. Pellerin de l'Université de Pau et des Pays de l'Adour pour son aide.

REFERENCES

- Angot, S., Murthy, S., Taton, D., Gnanou, Y. 1998. Atom transfer radical polymerization of styrene using a novel octafunctional initiator: synthesis of well-defined polystyrene stars. *Macromolecules*, 31: 7218-7225.
- Boger, J., Corcoran, R.J., Lehn, J.M. 1978. 203.cyclodextrin chemistry. Selective modification of all primary hydroxyl groups of α - and β -cyclodextrins. *Helv.Chim. Acta.*, 6: 2190-2218.
- Canceill, J., Jullien, L., Lacombe, L., Lehn, J.M. 1992. 62.channel-type molecular structures, synthesis of bouquet-shaped molecules based on a β -cyclodextrin core. *Helv. Chim. Acta*, 75: 791-812.

- Cramer, F., Makensen, G., Senses, K. 1969. ORD-spektren und konformation der glucose-einheiten in cyclodextrinen. *Chem. Ber.*, 102: 494-508.
- Croft, A.P., Bartsch, R.A. 1983. Synthesis of chemically modified cyclodextrins. *Tetrahedron*, 39: 1417-1474.
- Ederlé, Y., Mathis, C. 1997. Carbanions on grafted C60 as initiators for anionic polymerization. *Macromolecules*, 30: 4262-4267.
- Hadjichristidis, N., Guyot, A., Fetters, L. J. 1978. Star branched polymers. I. The synthesis of star polyisoprenes using octa- and dodecachlorosilanes as linking agents. *Macromolecules*, 4: 668-672.
- Höfle, G., Steglich, W., Vorbrüggen, H. 1978. 4-dialkylaminopyridines as highly active acylation catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 17: 569-583.
- Karaky, K., Reynaud, S., Billon, L., François, J., Chreim, Y. 2005. Organosoluble star polymers from a cyclodextrin core. *Journal of Polymer Science, Part A, Polym. Chem.*, 43: 5186-5194.
- Lesieur, S., Charon, D., Lesieur, P., Ringard-Lefèvre, C., Muguët, V., Duchène, D., Wouessidjewe, D. 2000. Phase behavior of fully hydrated DMPC-amphiphilic cyclodextrin systems *Chemistry and Physics of Lipids*, 106: 127-144.
- Maier, S., Sunder, A., Frey, H., Mülhaupt, R., 2000. Synthesis of poly (glycerol)-block-poly (methylacrylate) multi-arm star polymers. *Macromol. Rapid. Commun.*, 21: 226-230.
- Matyjaszewski, K., Shigemoto, T., Fréchet, M. J., Leduc, M. 1996. Controlled/"living" radical polymerization with dendrimers containing stable radicals. *Macromolecules*, 29: 4167-4171.
- Mc Clenahan, W.S., Tilden, E.B., Hudson, C.S. 1942. A study of the products obtained from starch by the action of the amylase of *Bacillus macerans*. *J. Am. Chem. Soc.*, 64: 2139-2144.
- Szejtli, J. 1988, *Cyclodextrin technology*, Kluwer Academic publishers, Dordrecht, The Netherlands.
- Ueda, J., Kamigaito, M., Sawamoto, M. 1998. Calixarene-core multifunctional initiators for the ruthenium-mediated living radical polymerization of methacrylates. *Macromolecules*, 31: 6762-6768.
- Zhang, P., Ling, C.C., Coleman, A.W., Parrot-Lopez, H., Galons, H. 1991. Formation of amphiphilic cyclodextrins via hydrophobic esterification at the secondary hydroxyl face. *Tetrahedron Letters*, 32: 2769-2770.