HAL
open science

Copolymères diblocs amphiphiles et thermostimulables : synthèse contrôlée et étude préliminaire de leur auto-organisation

Hicham Qayouh

To cite this version:

Hicham Qayouh. Copolymères diblocs amphiphiles et thermostimulables : synthèse contrôlée et étude préliminaire de leur auto-organisation. Alimentation et Nutrition. Université de Lorraine, 2013. Français. NNT : 2013LORR0230 . tel-01750718

HAL Id: tel-01750718

https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01750718

Submitted on 29 Mar 2018

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DES INDUSTRIES CHIMIQUES NANCY
FACULTE DES SIENCES ET TECHNIQUES MARRAKECH

THÈSE DE COTUTELLE

Présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR

De L'UNIVERSITE DE LORRAINE (FRANCE)
& de L'UNIVERSITE CADI AYYAD (MAROC)

Spécialité : Génie des procédés et des produits

Soutenue publiquement le 17 / 12 / 2013

Par

Hicham QAYOUH

COPOLYMERES DIBLOCS AMPHIPHILES ET THERMOSTIMULABLES : SYNTHESE CONTROLEE ET ETUDE PRELIMINAIRE DE LEUR AUTO-ORGANISATION

Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire, FRE 3564, Université de Lorraine, 1 rue Grandville, BP 20451, 54001 NANCY cedex, France.
Laboratoire de Chimie Organométallque et Macromoléculaire – Matériaux Composites, Faculté des Sciences et Techniques, Gueliz, Av. A. Khattabi, BP 549, 40000 Marrakech, Morocco.

Président :	Pr. Abdelhakim ALAGUI	Université Cadi AYYAD
Rapporteurs :	Dr. Emmanuel BEYOU	Université Lyon I
	Pr. Fouad MALEK	Université Mohammed Ier
Examinateurs :	Dr. Valérie HEROGUEZ	Université Bordeaux I
	Pr. Jean-Luc SIX	Université de Lorraine
	Pr. Mohammed LAHCINI	Université Cadi AYYAD
Membres invités :	Dr. Cécile NOUVEL	Université de Lorraine
	Pr. Mustapha RAIHANE	Université Cadi AYYAD

A mon Père, à ma Mère

A Mariem

A Yassine

A Amal

A Latifa

A Mohammed

A toute ma grande famille

Cette thèse a été réalisée en cotutelle entre le Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire de l'Université de Lorraine, France, et le Laboratoire de Chimie Organométallque et Macromoléculaire – Matériaux Composites de la Faculté des Sciences et Techniques, Marrakech, Maroc; avec les soutiens financiers du Ministère des affaires étrangères de France, de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques du Maroc et de la Région de Lorraine. Une partie de ce travail a été effectuée à l'Institute für Technische und Makromoleculare Chemie, Hamburg, Germany, dans le cadre du programme DFG de la convention institutionnelle entre l'Université Cadi Ayyad et l'Université de Hamburg.

Je remercie en premier lieu Messieurs Alain Durand, Directeur du LCPM, Mutapha Raihane Directeur du LCO2MC, et Hans R. Kricheldorf, professeur à l'Université de Hambourg, de m'y avoir accueilli dans leurs laboratoires.

J'adresse ma plus vive reconnaissance à Monsieur Jean-Luc SIX, Professeur à l'Ecole Européenne des Ingénieurs en Génie des Matériaux (EEIGM) et à Madame Cécile Nouvel, Maître de conférence à l'Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques (ENSIC), pour m'avoir encadré et avoir rendu ce travail si passionnant. Je les remercie pour leur confiance qu'ils m'ont donnée au cours de ces trois années, leur patience immuable, leur disponibilité de chaque instant, et la qualité scientifique de leurs nombreux conseils qui m'ont permis d'aboutir à la réalisation de ce travail. Néanmoins, ces quelques mots ne sont pas suffisants pour leur exprimer toute ma gratitude.

Je tiens tout particulièrement à remercier Messieurs Mohammed LAHCINI et Mustapha RAIHAN, Professeurs à la Faculté des Sciences et Techniques Marrakech (FSTG), pour avoir encadré ce travail. Il m'est particulièrement difficile de leur exprimer en quelques mots toute ma gratitude. Mais je leur adresse mes plus sincères remerciements pour leur patience, leur disponibilité, leurs nombreux conseils, leur formation scientifique et leur soutien inconditionnel aussi bien scientifique que personnel qui m'ont permis d'aboutir à la réalisation de ce travail.

Un grand merci à Jérôme BABIN, Maître de conférence à l'ENSIC, pour son appui scientifique et sa gentillesse.

J'adresse mes remerciements à Madame Marie-Christine Grassiot et Monsieur Jean-Claude Silvaut pour leur aide et leur appui technique tout au long de ces années. Je tiens également à remercier Monsieur Olivier Fabre pour les études en RMN et la disponibilité dont il a fait preuve. Je remercie Mesdames Jeanine Fourier et Amélie Trottmann pour leur aide administrative et leur habituelle gentillesse.

Un grand merci à tous mes collègues passés et présents avec qui j'ai passé de très bons moments et qui ont su mettre une bonne ambiance lors des repas et pauses café : Dr. Charlotte Duval, Dr. Rudy Covis, Dr. Ancuta Rusu, Dr. Khalid Ferji, Dr. Hervé Zille, Dr. Maxime Laville, et dans le bureau : Ana Rodríguez Lozano, Soliman Soliman, Asma Chebil et nos amies les thaïs (P')Poup, Nan. Je ne saurais également oublier tous les membres du laboratoire qui ont, de près ou de loin, contribué à l'accomplissement de ces travaux.

Enfin, un très grand merci à mes collègues du laboratoire LCO2MC, présents et passés : Merci à Abdelatif Matrane, Hanane Elghaoui, Salima Atlas, Asma Kaoukabi, Karima Benhamou…, et aux autres pour votre soutien constant et inconditionnel, mais surtout pour votre bonne humeur.

Monomères :

AA	acide acrylique
ABu	acrylate de butyle
AM	acrylate de méthyle
DEAEMA	méthacrylate de N,N-diéthylaminoéthyle
DMAEMA	méthacrylate de N,N-diméthylaminoéthyle
EA	acrylate d'éthyle
HEMA	méthacrylate de 2-hydroxyéthyle
HEA	acrylate de 2-hydroxyéthyle
MMA	méthacrylate de méthyle
MEO_2MA	méthacrylate de 2-(2-méthoxyéthoxy)éthyle
MEO_5MA	méthacrylate d'oligo(éthylene glycol) (5 unités d'éthylène glycol)
MEO_9MA	méthacrylate d'oligo(éthylene glycol) (9 unités d'éthylène glycol)
NIPAAm	N-isopropylacrylamide
t-BuA	acrylate de tert-butyle
ε -CL	ε -caprolactone
δ-VL	δ-valérolactone

Polymères et copolymères :

PAMAM	poly(amidoamine)
PAMPS	poly[2-(acrylamido) 2-méthylpropane sulfonate de sodium]
PB	polybutadiène
PBA	poly(acrylate de butyle)
PCL	poly(ε-caprolactone)
PDMAEMA	poly(méthacrylate de N,N-diméthylaminoéthyle)
PEG-g-PMHDO	poly(éthylène glycol)-g-poly(6-méthyl-1,2-heptadièn-4-ol)
PEO	poly(oxyde d'éthylène)
PEO-b-PE	poly(éthylène oxyde)-b-polyéthylène
PEPO	poly(éthylène glycol-co-propylène glycol)
PFO	polyfluorène
PGA	poly(L-acide glutamique)
PGA	poly(acide glycolique)
PI	polyimide
PLA	polylactide ou poly(acide lactique)
PLGA	poly(acide lactique-co-acide glycolique)
PLL	poly(L- lysine)
$PMEO_2MA$	poly(méthacrylate de 2-(2-méthoxyéthoxy)éthyle)
PMMA	poly(méthacrylate de méthyle)
PMPC	poly(méthacryloyloxy éthyl phosphorylcholine)
PMPCS	poly(2,5-bis[(4 méthyl butoxy) phényl] styrène)
PNB	polynorbornène
PNIPAAM	poly(N-isopropylacrylamide)
POEGMA	méthacrylate d'oligo(éthylène glycol)
PEGMA	α-méthoxy poly(méthacrylate d'oligoéthylène glycol)
PPI	poly(propylène imine)
PS	polystyrène
PVL	poly(δ-valérolactone)

Techniques de polymérisation :

ATRP	polymérisation radicalaire par transfert d'atome
AGET	activateurs générés par transfert d'électrons
ARGET	activateurs régénérés par transfert d'électrons

SR/NI	amorçages simultanés normal et inverse
ICAR	ATRP en présence d'amorceur pour la régénération continue de l'activateur
NMP	polymérisation radicalaire contrôlée par les nitroxydes
PA	polymérisation anionique
PC	polymérisation cationique
POC	polymérisation par ouverture de cycle
PRDR	polymérisation radicalaire par désactivation réversible
RAFT	transfert dégénératif par addition-fragmentation
RITP	polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'iode
ROMP	polymérisation par ouverture de cycle par métathèse
SET	polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'électron
SFRP	polymérisation par radical libre stable

Amorceurs de polymérisation:

E*i*Br	2-bromoisobutanoate d'éthyle
Br*i*BBr	bromure de 2-bromoisobutanoyle
HOOC*i*PrBr	acide 2-bromoisobutanoïque
CPCl	chlorure de 2-chloropropanoyle
TEMPO	2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy
DEPN	N-tertbutyl-N-(1-diéthylphosphono-2,2-diméthylpropyl) nitroxyde
AIBN	Azobisisobutyronitrile

Ligands d'ATRP :

Me_6TREN	tris(2-(diméthylamino)éthyl)amine
TPMA	tris-[(2-pyridyl)méthyl]amine
PMDETA	N,N,N',N',N''-pentaméthyldiéthylènetriamine
MA_6TREN	tris(2-(di(2-méthoxycarbonyl)-éthyl)amino)éthyl)amine
dNdpy	4,4'-di(5-nonyl)-2,2'-bipyridine
bpy	2,2'-bipyridine
HMTETA	1,1,4,7,10,10-héxaméthyltriéthylènetétramine
PPMI	*N*-(*n*-propyl)-2-pyridylméthanimine

Cinétique de polymérisation :

X	atome d'halogène
$R^{\bullet}$	espèce radicalaire
RX	amorceur halogéné
Mt^n	métal de transition au degré d'oxydation *n* (ex. Cu^I)
Mt^n-Y	métal de transition au degré d'oxydation *n* et son contre-ion (ex. Cu^IX)
Mt^n-Y/L^m	métal de transition complexé par *m* ligand(s) L
X-Mt^{n+1}-Y/L^m	complexe métallique au degré d'oxydation *n*+1 et porteur d'un atome d'halogène (ex. $Cu^{II}Br_2$)
k_p	constante de vitesse de propagation
k_t	constante de vitesse de terminaison
k_{tr}	constante de vitesse de transfert
k_{act}	constante de vitesse d'activation
$k_{désact}$	constante de vitesse de désactivation
K_{ATRP}	constante d'équilibre d'ATRP
k_{app}	constante de vitesse apparente
K_{eq}	constante d'équilibre
k_d	constante de vitesse de dissociation
k_{rec}	constante de vitesse de recombinaison
$k_{éch}$	constante de vitesse d'échange
k_a	constante de vitesse d'addition
k_f	constante de vitesse de fragmentation

Caractérisation des polymères :

$\overline{M}_n$	masse molaire moyenne en nombre (g/mol)

$\overline{M_w}$	masse molaire moyenne en masse (g/mol)
Đ	dispersité (= $\overline{M_w}$ / $\overline{M_n}$) (remplace désormais l'indice de polymolécularité)
X	taux de conversion (exprimé en %)
Eff	efficacité moyenne d'amorçage
$\overline{X_n}$	degré de polymérisation moyen en nombre
dn/dc	incrément d'indice de réfraction

Solvants :

$CDCl_3$	chloroforme deutéré
DCM	dichlorométhane
DMAc	N,N'-diméthylacétamide
DMF	N,N'-diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DMSO-d_6	diméthylsulfoxyde deutéré
D_2O	eau deutériée
EtOH	éthanol
MeOH	méthanol
THF	tétrahydrofurane

Techniques de caractérisation et d'analyse :

DLS	diffusion dynamique de la lumière
DRX	diffraction des rayons X
DSC	calorimétrie différentielle à balayage
GLC-MS	couplage chromatographie liquide-phase gazeuse/spectroscopie de masse
MDSC	calorimétrie différentielle à balayage à température modulée
RMN	résonance magnétique nucléaire
SEC	chromatographie d'exclusion stérique
SEC-MALLS	chromatographie d'exclusion stérique couplée à un diffusiomètre laser multiangles (multi angle laser light scattering)

Propriétés physico-chimiques des polymères :

LCST	température critique inférieure de solubilité ou point de trouble
T_g	transition vitreuse
T_f	température de fusion

INTRODUCTION GENERALE

Partie I : Etude bibliographique

Partie I : Chapitre I. Etude bibliographique sur les polyesters aliphatiques biodégradables

I. Propriétés, biodégradation et applications _____ - 7 -

I.1. Les propriétés des polyesters aliphatiques _____ - 7 -

I.2. La biodégradation des polyesters aliphatiques _____ - 9 -

I.3. Les principales applications _____ - 11 -

I.3.1. Les fils de suture et implants biorésorbables _____ - 11 -
1.3.2. Les systèmes à libération contrôlée _____ - 12 -
I.3.3. L'ingénierie tissulaire _____ - 12 -
I.3.4. L'emballage _____ - 13 -

II. La synthèse des polyesters aliphatiques _____ - 13 -

II.1. Généralités " _____ - 13 -

II.2. Polymérisations ioniques par ouverture des lactones _____ - 16 -

II.2.1. Polymérisation par voie cationique _____ - 16 -
II.2.2. Polymérisation par voie anionique _____ - 17 -
II.2.3. Polymérisation des lactones par ouverture de cycle pseudo-anionique ou par coordination-insertion- 20 -

II.3. La polymérisation des lactones par voie enzymatique _____ - 27 -

II.4. La polymérisation des lactones par ouverture de cycle catalysée par des composés non métalliques _____ - 29 -

II.4.1. Les carbènes _____ - 30 -
II.4.2. L'utilisation de TBD dans la polymérisation des lactones _____ - 32 -
II.4.3. L'utilisation des phosphazènes dans la polymérisation des lactones _____ - 33 -
II.4.4. L'utilisation de DBU et de MTBD dans la polymérisation des lactones _____ - 34 -

III. Conclusion _____ - 35 -

Partie I : Chapitre II. Etude Bibliographique sur les $PMEO_nMA$

I. Généralités sur les PMEOnMA _____ - 37 -

II. Polymérisation des MEOnMA _____ - 39 -

II. 1. Polymérisations vivantes et contrôlées _____ - 39 -

II. 1. 1. Notions _____ - 39 -

II.1.2. Paramètres à vérifier - 40 -

II. 2. Polymérisation anionique - 41 -

II. 3. Polymérisation par Transfert de Groupes (GTP) - 42 -

II.4. Polymérisation radicalaire conventionnelle - 43 -

II.5. Principes des polymérisations Radicalaires par Désactivation Réversible (PRDR) - 43 -

II.6. Polymérisation contrôlée par les nitroxydes (NMP) - 45 -

II.7. Polymérisation contrôlée par RAFT - 47 -

II.7.1. Principe - 47 -

II.7.2. RAFT des MEOnMA - 51 -

II.8. Polymérisation Radicalaire par Transfert d'Atome (ATRP) - 52 -

II.8.1. Principe - 52 -

II.8.2. Mécanisme de l'ATRP - 53 -

II.8.3. Effet du Radical Persistant (PRE) - 55 -

II.8.4. Composants principaux d'une ATRP - 56 -

II.8.5. Elimination du système catalytique - 65 -

II.8.6. Vers une diminution de la quantité de catalyseur cuivré - 68 -

II.8.7. ATRP des MEOnMA - 72 -

II.9. Conclusion - 73 -

III. Intérêts du contrôle des PRDR des MEOnMA - 74 -

IV. Etudes des propriétés des PMEOnMA - 75 -

IV.1 . Solubilité dans un milieu aqueux - 75 -

IV.2. Biocompatibilité des PMEOnMA - 78 -

IV.3. Applications biomédicales des PMEOnMA - 78 -

IV.3.1. Modification des propriétés de surface - 78 -

IV.3.2. Délivrance de médicaments - 79 -

IV.3. 3. Inconvénient de l'utilisation des PMEOnMA dans ce type d'applications - 80 -

V. Conclusions et Perspectives - 81 -

Partie II : Synthèse des copolymères à blocs amphiphiles et stimulables

Partie II, Chapitre I : Homopolymérisation par ATRP des MEO_nMA

I. Introduction - 87 -

II. Synthèse de l'amorceur bifonctionnel - 87 -

III. Homopolymérisation par ATRP du MEO2MA - 89 -

III. 1. Choix des constituants de l'ATRP - 89 -

III. 2. Homopolymérisation à partir d'un amorceur modèle EiBr - 90 -

III. 3. Polymérisation de MEO2MA avec HEBI, sans CuIIBr2 initial - 91 -

III. 4. Comparaison des amorceurs EIBR/HEBI - 93 -

III. 5. Effet de la présence initiale de CuIIBr2 _____ - 96 -

III. 6. Evaluation de l'influence de la concentration initiale en MEO2MA _____ - 98 -

III. 7. Synthèse des macroamorceurs $PMEO_2MA$ _____ - 99 -

IV. ATRP des monomères MEO5MA et MEO9MA_____ - 101 -

V. Détermination des LCST des homopolymères PMEOnMA _____ - 105 -

V. 1. Influence de la masse molaire des homopolymères PMEO2MA sur la LCST _____ - 106 -

V. 2. LCST des trois homopolymères (PMEO2MA, PMEO5MA, PMEO9MA)_____ - 107 -

VI. Conclusion_____ - 107 -

Partie II, Chapitre II : Polymérisation par ouverture de cycle (POC) de l'ε-caprolactone

I. Polymérisation par ouverture de cycle de l'ε-caprolactone_____ - 109 -

I.1. Choix du premier système d'amorçage _____ - 110 -

I.2. Mise au point des conditions expérimentales_____ - 111 -

II. Utilisation des catalyseurs à base d'étain pour la POC de l'ε-CL _____ - 113 -

II.1. Détermination des conditions expérimentales pour contrôler la POC avec $SnOct_2$. ___ - 113 -

II.2. Test préliminaire de polymérisation l'ε-CL avec $SnOct_2$ avec R=0,01 à 100°C :_____ - 113 -

II.3. Polymérisation de l'ε-CL avec $SnOct_2$ avec R=0,01 à 75°C _____ - 115 -

II.4. Polymérisation de l'ε-CL avec $SnOct_2$ avec R=0,5 _____ - 117 -

II.4.1. A 75°C _____ - 117 -

II.4.2. A 100°C _____ - 118 -

II.5. Polymérisation de l'ε-CL avec tétrakis(phényléthynyl)étain avec R=0,5 _____ - 120 -

II.5.1. Synthèse du tétraphénylacétylène étain _____ - 120 -

II.5.2. Polymérisation avec R=0,5 à 75°C _____ - 121 -

III. Utilisation des catalyseurs à base de triflates métalliques pour la POC de l'ε-CL
Erreur ! Signet non défini.

III.1. Cas du trifluorométhanesulfonate de bismuth (triflate de bismuth)_____ - 122 -

III.2. Cas de Trifluorométhanesulfonate de Zinc (triflate de zinc). _____ - 124 -

IV. Comparatif des catalyseurs testés _____ - 126 -

V. Synthèse des macroamorceurs avec des longueurs de chaine bien définies ____ - 126 -

V.1. Polymérisation de l'ε-CL par le trifluorométhanesulfonate de bismuth (III)_____ - 126 -

V.2. Préparation de PCL-Br par $SnOct_2$_____ - 128 -

VI. Conclusion_____ - 130 -

Partie II, Chapitre III : Obtention des copolymères PCL-b-PMEOnMA

I. Introduction _____ *- 131 -*

II. Synthèse des copolymères dibloc PCL-b-PMEOnMA _____ *- 131 -*

II.1 Conditions optimales de polymérisation _____ **- 131 -**

II.2 Amorçage de l'ATRP du MEO_2MA à partir d'un PCL-Br _____ **- 132 -**

II.3 Amorçage de l'ATRP du MEO_5MA à partir d'un PCL-Br _____ **- 138 -**

II.4 Polymérisation de l'ε-CL à partir du $PMEO_2MA$-OH : _____ **- 139 -**

III. Caractérisation du caractère stimulables des PCL-b-PMEOnMA _____ *- 141 -*

IV. Etude préliminaire sur l'organisation des PCL-b-PMEOnMA en solution aqueuse - 144 -

V. Conclusion _____ *- 145 -*

Partie II, Chapitre IV : Partie expérimentale

I. PROTOCOLES OPERATOIRES DE SYNTHESES _____ *- 147 -*

I.1 MATERIELS _____ **- 147 -**

I.2 SYNTHESES D'AMORCEURS, DE CATALYSEURS ET LIGANDS _____ **- 147 -**

I.2.1. Synthesis of 2-Hydroxyethyl 2-Bromoisobutyrate (HEBI). _____ - 147 -

I.2.2. Synthèse de tétraphénylacétylène-étain _____ - 148 -

I.2.3. Synthèse du ligand N-(n-propyl)-2-pyridylméthanimine (n-Pr-PM) _____ - 149 -

I.3. HOMOPOLYMERISATION DU MEO2MA _____ **- 149 -**

I.3.1. ATRP du MEO2MA à partir de l'HEBI _____ - 149 -

I.3.2. ATRP des monomères MEO5MA et MEO9MA à partir de l'HEBI _____ - 153 -

I.4. HOMOPOLYMERISATION DE L'ε-CAPROLACTONE _____ **- 153 -**

I.4.1. POC catalysée par l'octoate d'étain _____ - 153 -

I.4.2. Détermination par RMN 1H des masses molaires des polymères PCL _____ - 154 -

I.5 SYNTHESE DES COPOLYMERES PCL-b-PMEOnMA _____ **- 156 -**

I.5.1. Polymérisation du MEO2MA à partir du PCL-Br _____ - 157 -

II. TECHNIQUES DE CARACTERISATION _____ *- 158 -*

II.1. SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE NUCLEAIRE MAGNETIQUE _____ **- 158 -**

II.2. CHROMATOGRAPHIE D'EXCLUSION STERIQUE _____ **- 158 -**

II.3. DIFFUSION DYNAMIQUE DE LA LUMIERE (DLS) _____ **- 159 -**

CONCLUSION GENERALE

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION GENERALE

Jusqu'au XXème siècle, l'assainissement avait pour seul objectif d'éloigner des ensembles urbains les eaux usées, vecteurs de micro-organismes pathogènes. A partir de 1950, la prise de conscience de l'impact sur l'environnement des effluents urbains et industriels a abouti à la mise en place des systèmes d'épuration dans les pays occidentaux et a conduit à la création des organismes régionaux et internationaux de régulation du cycle de l'eau. En France, les agences de bassin ont été crées en 1964.

Par ailleurs, au cours des dernières décennies, le rôle des systèmes d'épuration s'est profondément diversifié. La protection de l'environnement et l'objectif de l'épuration, requièrent des actions de plus en plus contraignantes, tant du point de vue quantitatif (nombre de paramètres et d'impacts à intégrer) que qualitatif (exigence des normes et seuils de rejets). Cette évolution ne facilite pas la tâche des décideurs qui cherchent à identifier les solutions techniques les plus respectueuses de l'environnement. À l'échelle mondiale, le traitement des eaux usées constitue le premier enjeu de santé publique : plus de 4 000 enfants de moins de 5 ans meurent chaque jour de diarrhées liées à l'absence de traitement des eaux et au manque d'hygiène induit[1] .

Ainsi, le traitement des eaux usées est récent et est lié à la croissance démographique importante dans les villes consécutive à la révolution industrielle. La décomposition des matières organiques étudiée dès les années 1920 a permis de développer l'épuration biologique dont le but est d'éliminer la pollution organique soluble au moyen de micro-organismes, et plus précisément de bactéries. En effet, dans le cadre règlementaire fixant les prescriptions sanitaires et techniques pour l'utilisation des eaux usées épurées, de nombreuses recherches, en lien direct avec l'élimination des micropolluants émergents tels que les déchets industriels, les résidus de produits pharmaceutiques ou encore les pesticides, visent à développer des techniques d'épuration innovantes pour améliorer la qualité des masses d'eau et économiser les ressources.

Afin de développer de nouvelles techniques d'épuration des eaux usées, les polymères stimulables font actuellement l'objet de nombreux travaux fondamentaux et appliqués en raison de leur important potentiel comme nouveaux matériaux pouvant s'adapter à leur environnement. L'objectif est par exemple d'organiser ou de structurer la matière molle au niveau moléculaire en milieu solvant (l'eau) de manière à en contrôler les propriétés macroscopiques. Ces propriétés peuvent être très variées et on peut citer par exemple :

- la variation du volume de nano-objets et le relargage de leur contenu pour des applications de traitement des eaux usées.
- le contrôle des assemblages macromoléculaires en solution avec la formation de nanoparticules capables d'encapsuler des polluants organiques en milieu semi-dilué

Ces polymères stimulables peuvent également agir comme déclencheurs moléculaires lorsque l'une de leurs propriétés physiques est modifiée en réponse à un faible changement des conditions environnementales. Les polymères stimulables sont en effet capables de répondre à différents stimuli (lumière, champ électrique ou magnétique, pH, force ionique, température ...) et certains de ces changements induits sont réversibles par nature. Ces systèmes font ainsi l'objet de recherches intensives en raison de leurs applications potentielles dans de nombreux secteurs : fluides complexes, biotechnologies, domaine médical (ingénierie tissulaire et délivrance contrôlée de principes actifs) ou dans notre cas pour l'environnement (dépollution des eaux usées).

[1] http://fr.wikipedia.org/wiki/Traitement_des_eaux_us%C3%A9es#cite_note-1

Les polymères dégradables, voire biodégradables par contact avec des micro-organismes, font actuellement l'objet d'un grand nombre de recherches visant à proposer de nouvelles structures macromoléculaires originales. Cette originalité se retrouve dans tous les domaines de la synthèse macromoléculaire : nature des monomères utilisés, homo- et copolymérisation, architectures des polymères synthétisés ou encore mise en forme du matériau. L'intérêt suscité par les structures polymères dégradables concerne des applications dans le domaine de la médecine moderne mais aussi des applications respectueuses de l'environnement. La plupart de celles-ci font appel aux polyesters aliphatiques de type poly(acide lactique) (PLA), poly(acide glycolique) (PGA), et poly(ε-caprolactone) (PCL) qui sont de loin les polymères dégradables les plus développés d'un point de vue industriel. Plus récemment, le transport de molécules comme les principes actifs par exemple a entraîné un renouveau dans la recherche des copolymères amphiphiles biodégradables, intérêt relayé par une demande nouvelle et croissante des industries pharmaceutiques et biomédicales. En effet, dès le milieu des années 80, l'emploi de micelles polymères et de vecteurs macromoléculaires de type prodrogues a permis de valider le concept du transport de principes actifs, applications qui représentent actuellement un des axes principaux de recherche pour les copolymères amphiphiles biodégradables. La nature amphiphile de ces copolymères leur confère des propriétés particulières en solution, comme par exemple une tendance à l'auto-organisation pour former des agrégats et des micelles polymères. Ces caractéristiques rendent ces composés particulièrement attractifs dans de nombreux domaines allant de la détergence aux cosmétiques, en passant par les industries des additifs alimentaires, du cuir, des matières plastiques, du papier, des peintures, du textile, sans oublier la libération contrôlée de substances actives en agriculture (cette dernière est la plus récente des applications proposées). Le transport et éventuellement la délivrance contrôlée de composés bioactifs s'accompagnent de nouvelles contraintes en termes de dégradabilité, de toxicité et plus généralement de biocompatibilité et biofonctionnalité (dans le cas des applications biomédicales) ou de respect de l'environnement (dans le cas du traitement des eaux par exemple).

Tous ces exemples expliquent la multiplication des recherches publiques et privées fondées sur cette thématique comme l'illustrent les histogrammes donnés ci-dessous (Figure1).

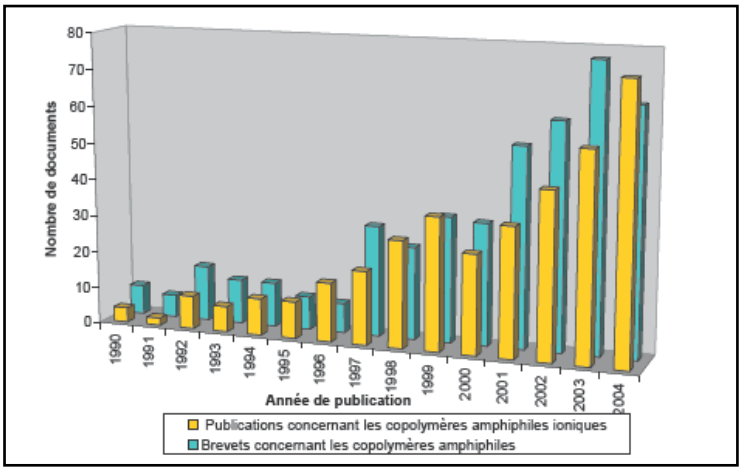


Figure 1. Evolution du nombre de publications couvrant la thématique des copolymères amphiphiles ioniques et de brevets concernant les copolymères amphiphiles.

L'objectif principal des travaux décrits dans ce manuscrit consiste à obtenir de nouveaux copolymères dibloc biodégradables, amphiphiles et stimulables, susceptibles d'être employés dans des applications respectueuses de l'environnement comme le traitement des eaux usées (plus particulièrement pour éliminer les polluants organiques). La particularité des copolymères envisagés provient d'une part de la différence de solubilité des deux blocs et d'autre part de l'association d'un bloc hydrophobe biodégradable à un bloc hydrosoluble stimulable par l'action de la température. De tels systèmes thermosensibles ont donc été développés dans le cadre de ce doctorat mené en cotutelle entre le Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire de l'Université de Lorraine (France) et le Laboratoire de Chimie Organométallique et Macromoléculaire – Matériaux composites de l'Université Cadi Ayyad (Maroc).

Afin d'obtenir des copolymères respectueux de l'environnement, biodégradables et susceptibles d'être employés pour l'épuration des eaux usées, il a été nécessaire de sélectionner au préalable les monomères à polymériser (Figure 2). La poly(ε-caprolactone) (PCL) qui est obtenue par polymérisation de l'ε-caprolactone (ε-CL) a été sélectionnée pour constituer le bloc hydrophobe de ces composés. La PCL présente actuellement un potentiel croissant pour des applications environnementales (et biomédicales) compte-tenu de son caractère entièrement biodégradable, notamment en milieu naturel. Il est possible d'obtenir la PCL par Polymérisation par Ouverture de Cycles (POC) dans des conditions expérimentales qui permettent de la contrôler, c'est-à-dire de limiter les réactions secondaires de transestérification qui peuvent survenir au cours de cette polymérisation.

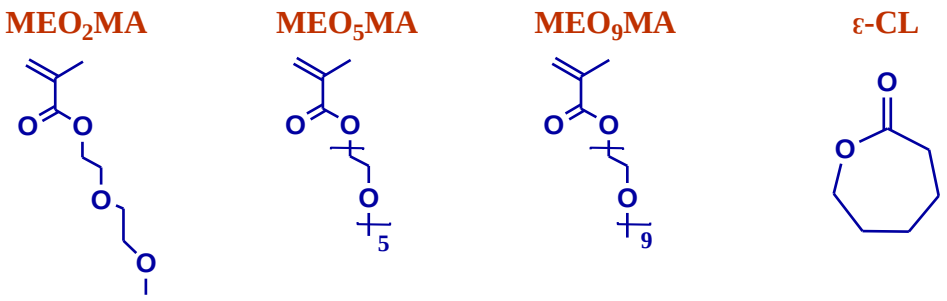


Figure 2. Formules des monomères utilisés dans cette étude.

Les méthacrylates d'oligo(éthylène glycol) dont le bras éthylène glycol est un dimère, pentamère, nanomère (MEO_2MA, MEO_5MA et MEO_9MA)) ont quant à eux été présélectionnés pour donner naissance par Polymérisation Radicalaire par Désactivation Réversible (PRDR)[2] au bloc thermostimulable des copolymères amphiphiles considérés. A cette fin, la Polymérisation Radicalaire par Transfert d'Atome (ATRP), technique bien connue au LCPM, a été choisie comme technique de PRDR. Ce bloc stimulable présente un changement brutal de ses propriétés sous l'action de la température. Il a la particularité d'être soluble en solution aqueuse jusqu'à une certaine température, nommée Température Critique Inférieure de Solubilité (LCST), et devient insoluble dans l'eau lorsque la température dépasse cette valeur. Par conséquent, lorsque ces $PMEO_nMA$ seront associés à un bloc PCL par exemple, la température pourra être utilisée comme un simple déclencheur externe pour contrôler

[2] Polymérisation Radicalaire par Désactivation Réversibles (PRDR) remplace désormais la Polymérisation Radicalaire Contrôlée (PRC), selon les nouvelles règles de nomenclature IUPAC.

leur organisation en solution aqueuse (T<LCST) ou leur précipitation (T>LCST). Ce comportement présente un fort potentiel pour la dépollution eaux contaminées (Figure 3) puisqu'il laisse envisager de pouvoir piéger certains polluants organiques lors de la précipitation de ces "tensioactifs" respectueux de l'environnement par simple élévation de la température des eaux; d'où une possible utilisation dans les centres de traitements des eaux usées. De cette manière, il serait possible d'éliminer les polluants organiques présents dans certaines eaux usées.

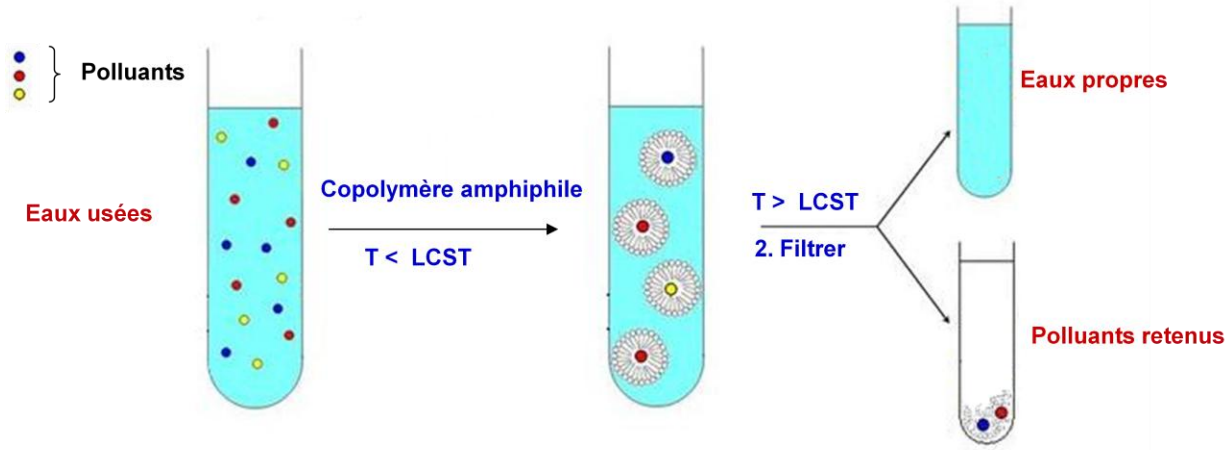


Figure 3. Principe d'application des copolymères pour le traitement des eaux usées.

Le schéma synthétique proposé pour obtenir de tels copolymères est décrit dans la figure 4. Une combinaison de deux techniques de polymérisation contrôlée a été envisagée à partir d'un amorceur difonctionnel présentant deux fonctions chimiques différentes (OH et Br). La synthèse des copolymères est alors réalisée en 2 étapes, via deux stratégies complémentaires : croissance du bloc hydrophobe en amorçant la POC à partir de la fonction alcool de l'amorceur, puis élaboration du deuxième bloc thermostimulable grâce à une ATRP à partir de la fonction halogène alors située à l'extrémité de la chaine polymère intermédiaire (qui agit alors comme macroamorceur de l'ATRP). Selon la longueur respective de chaque bloc, il devrait alors être possible de moduler les caractères stimulables et amphiphiles des copolymères finaux.

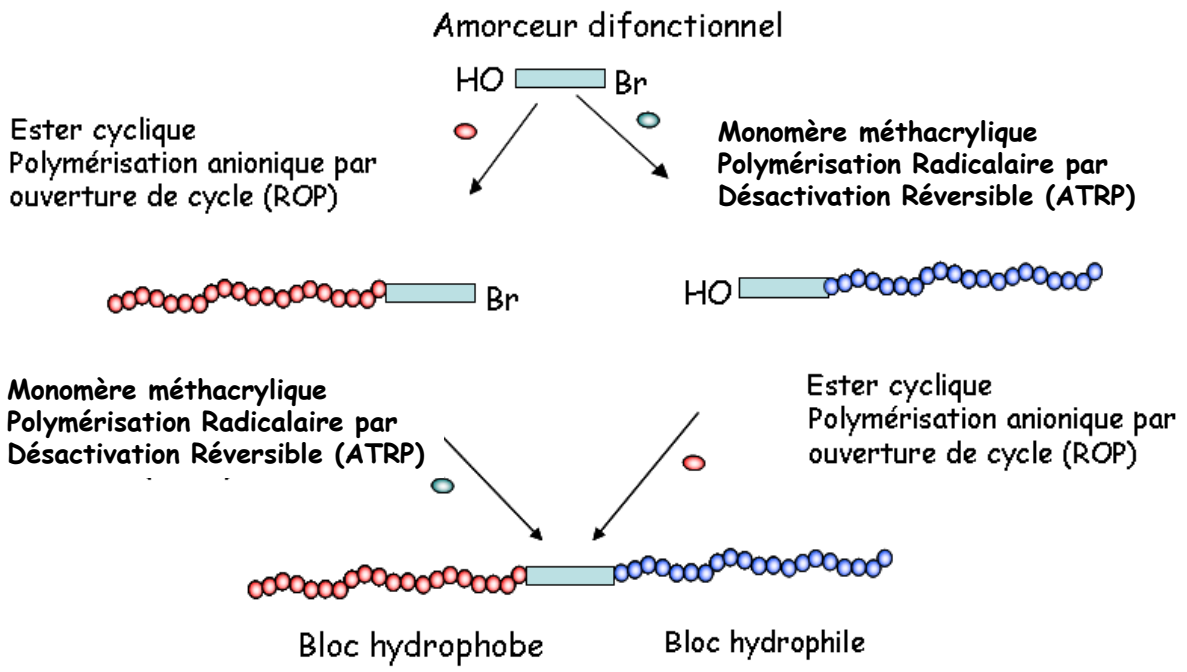


Figure 4 : Stratégies de synthèse des copolymères diblocs.

Dans une première partie bibliographique, nous exposerons tout d'abord la polymérisation par ouverture de cycle des esters cycliques et plus particulièrement de l'ε-caprolactone. Puis les techniques de polymérisation des méthacrylates d'oligo(éthylène glycol) (MEO_nMA) et les propriétés particulières des polymères obtenus seront présentées dans le second chapitre bibliographique.

La seconde partie de ce manuscrit sera consacrée à la synthèse des copolymères dibloc thermosensibles. Nous étudierons tout d'abord l'ATRP des MEO_nMA et le caractère thermostimulable des polymères obtenus. La polymérisation par ouverture de l'ε-caprolactone sera présentée dans un deuxième temps en comparant divers systèmes d'amorçage. Cette seconde partie du manuscrit se terminera par l'obtention des copolymères via les deux stratégies précédemment présentées et par une étude préliminaire de leur auto-organisation en solution aqueuse.

Partie I : Etude bibliographique

Partie I : Chapitre I. Etude bibliographique sur les polyesters aliphatiques biodégradables

I. Propriétés, biodégradation et applications

I.1. Les propriétés des polyesters aliphatiques

La famille des polyesters aliphatiques est relativement vaste et donne lieu à des applications variées, aussi bien dans le domaine biomédical que celui de l'emballage par exemple.[1] Alors que la structure générale des polyesters aliphatiques (ainsi nommés pour les différencier des polyesters aromatiques très répandus dans les applications industrielles) est constituée d'enchaînements contenant une fonction ester associée à des segments aliphatiques de longueurs variables, la possibilité de faire varier les unités structurales leur confère un large panel de propriétés. Outre la possibilité d'accéder à des polyesters aux propriétés très différentes, ces polymères sont dégradables par simple hydrolyse plus ou moins rapide de leur fonction ester, ce qui leur procure un intérêt supplémentaire. Ces polymères peuvent être d'origine naturelle ou synthétique. Dans ce dernier cas, le monomère est issu soit de ressources pétrolières soit des agro-ressources.

Les seuls polyesters aliphatiques naturels sont les poly(β-hydroxyalcanoate)s,[2] biosynthétisés par des microorganismes à partir d'amidon de maïs ou de pomme de terre. Les poly(β-hydroxyalcanoate)s les plus connus sont les poly(3-hydroxybutyrate)s (PHB) et le poly(3-hydroxyvalérate) (PHV). Ces polymères présentent une bonne perméabilité à l'oxygène, une bonne résistance au rayonnement ultra-violet, sont résistants mais peu flexibles (Tableau I-1). Leurs applications demeurent cependant rares mais des copolymères poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalérate)s sont commercialisés sous le nom de Biopol™ pour des applications dans le domaine de l'emballage, des adhésifs et des filtres.

Tableau I-1. Propriétés thermiques et mécaniques de certains polyesters aliphatiques.[3]

Polymère	$\overline{M_w}$ (g/mol)	T_g (°C)	T_f (°C)	Résistance à la traction (MPa)	Module de Young (MPa)	Elongation à la rupture (%)
PLLA	50 000	54	170	28	1200	6,0
PLLA	300 000	59	178	48	3000	2,0
PDLLA	20 000	50	_	nd	nd	nd
PDLLA	107 000	51	_	29	1900	5,0
PGA	50 000	35	210	340-390	7000	15-35[a]
PHB	370 000	1	171	36	2500	2,5
P(HB-11%HV)[b]	529 000	2	145	20	1100	17
PCL	44 000	-62	57	16	400	80

nd : non déterminé,_ : non appliquable, [a]pour des fibres (Polymer Data Handbook), [b] % molaire.

Les polyesters d'origine synthétique sont nombreux. Toutefois, il est possible de différencier les polyesters dont le monomère provient d'agro-ressources (cas du polylactide) et ceux dont le monomère est d'origine pétrochimique (cas de la poly(ε-caprolactone)). Les poly(ω-hydroxyalcanoate)s ou polylactones sont synthétisés à partir de lactones. Celles-ci sont assez répandues dans la nature, mais la majorité des monomères utilisés est issue du pétrole (ε-caprolactone (ε-CL), δ-valérolactone (δ-VL) - Figure I-1). La poly(ε-caprolactone) (PCL) est un polymère très étudié depuis de nombreuses années. C'est un polymère semi-cristallin dont la température de fusion (T_f) varie entre 59 et 64°C selon son taux de cristallinité et dont la température de transition vitreuse (T_g) avoisine -60°C.[4] Les propriétés mécaniques indiquent que ce polymère est assez résistant

et ductile. De plus, compte tenu de sa T_g, il se comporte comme un élastomère à température ambiante (Tableau I-1).

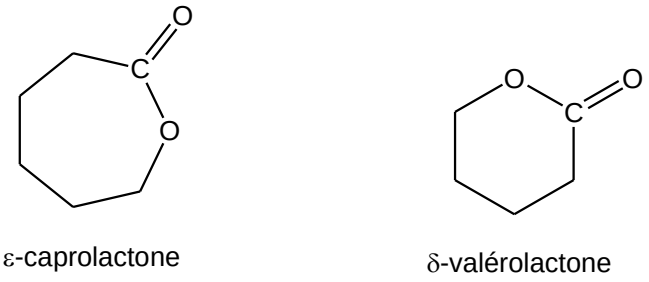


Figure I-1. Structure de l'ε-caprolactone et de la δ-valérolactone.

Les poly(α-hydroxyacides) sont les polyesters aliphatiques les plus utilisés. Parmi eux, les polylactides (ou acides polylactique - PLA) et polyglycolides (ou acides polyglycolique - PGA), ainsi que leurs copolymères (PLGA), ont largement été étudiés et caractérisés. Le PLA peut être synthétisé de deux manières : soit par polycondensation de l'acide lactique soit par polymérisation par ouverture de cycle du dimère cyclique correspondant, le lactide. Il existe deux isomères de l'acide lactique, l'acide L-lactique et l'acide D-lactique. Lors de la production pétrochimique de cet acide, un mélange racémique des formes L et D est produit. La fermentation du dextrose conduit quant à elle principalement à la forme L (99,5%). Ces deux isomères L et D permettent la synthèse de 3 dimères cycliques différents (Figure I-2). Le mélange racémique du L-lactide et du D-lactide est nommé D,L-lactide.[3] Le poly(L-lactide) (PLLA) et le poly(D-lactide) (PDLA) sont des polymères semi-cristallins qui ont des propriétés physiques similaires, alors que celles du poly(D,L-lactide) (PDLLA, polymère racémique amorphe) sont différentes (Tableau I-1). Comme pour les polyesters cités précédemment, les propriétés des PLA dépendent de plusieurs facteurs tels que la masse molaire, la microstructure des chaînes, le taux de cristallinité, le procédé de mise en forme, etc… Cependant, pour des utilisations nécessitant une meilleure résistance mécanique ou un temps de dégradation plus long, le PLLA sera préféré au PDLLA.

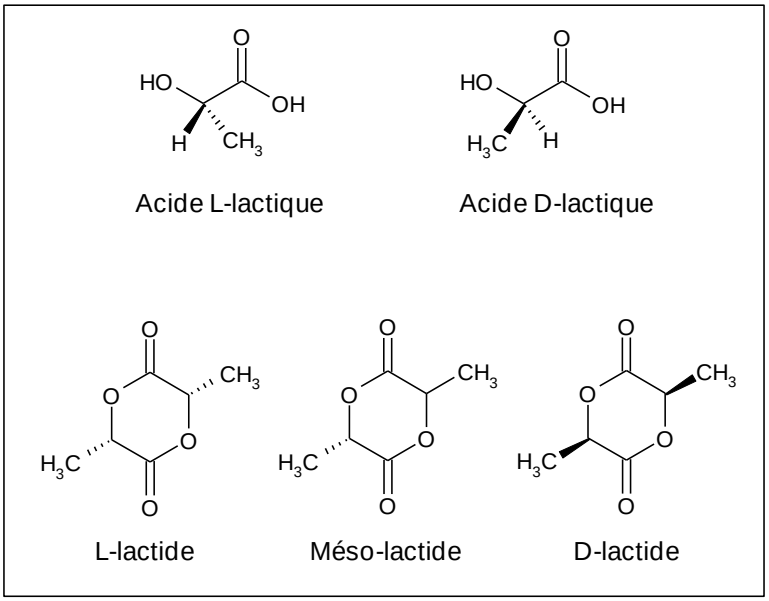


Figure I-2. Structure des différents lactides.

Les propriétés de ces polymères limitent parfois leurs applications envisagées. Néanmoins, en synthétisant des copolymères ou bien en réalisant des mélanges de polymères, il est possible d'atteindre des propriétés suffisantes pour les application visées. Parmi les copolyesters courants on peut par exemple citer les copolymères de lactide et d'ε-CL. Ces copolymères, généralement à blocs, allient la ductilité et l'hydrophobie de la PCL à la résistance et au temps de dégradation plus court du PLA. Les copolymères de lactide et glycolide ont été quant à eux les premiers à être commercialisés dans le domaine des biomatériaux. La possibilité de moduler le ratio des unités structurales L-lactide, D-lactide et glycolide au sein des copolymères, ainsi que leur répartition le long de la chaîne donne accès à une grande variété de PLGA aux propriétés très différentes (temps de dégradation et comportement mécanique différents liés à la T_g, voire à la T_f).

I.2. La biodégradation des polyesters aliphatiques

Avant de décrire les différents modes de dégradation des polyesters aliphatiques, il est préférable de définir un certain nombre de termes pour éviter toute confusion.

- La dégradation est un changement délétère des propriétés du matériau polymère causé par un clivage chimique des chaînes macromoléculaires.
- La biodégradation est un processus de dégradation provoqué par une activité biologique (micro-organismes, enzymes).
- Un matériau polymère biorésorbable est constitué de chaînes macromoléculaires qui seront dégradées ou biodégradées, jusqu'à disparition totale du matériau et de ses produits de dégradation hors de l'organisme (par métabolisation ou par filtration rénale).
- La bioassimilation est la conversion totale d'un composé en dioxyde de carbone (sous les conditions aérobies) ou en méthane (sous les conditions anaérobies), en eau, en sels minéraux et en biomasse par des micro-organismes.

Les poly(α-hydroxyacide)s sont des polymères bioassimilables puisqu'ils se dégradent en CO_2 et H_2O qui sont éliminés par l'organisme. Leur dégradation se produit essentiellement par rupture hydrolytique aléatoire des liaisons ester dans la chaîne polymère, mais plusieurs études ont montré que certaines enzymes pouvaient accélérer cette dégradation. Aussi celle-ci peut se faire par deux voies distinctes :

- dégradation en milieu abiotique (dégradation hydrolytique). C'est le cas du PGA et des PLA. Cette hydrolyse est plus rapide que les dégradations enzymatiques; aussi elle est majoritaire dans ce cas.
- dégradation en milieu biotique qui rassemble à la fois des dégradations enzymatiques et microbienne. C'est le cas notamment de la poly(ε-caprolactone).

L'hydrolyse du PGA est accélérée en présence d'enzymes comme la carboxypeptidase A, l'alpha-chymotrypsine, la clostridiopeptidase A et la ficine.[5] La protéinase K[*] semble aussi accélérer fortement la dégradation hydrolytique du PLA, notamment par une dégradation préférentielle des unités L par rapport aux D.[6]

[*] La protéinase K est une protéase végétale, donc non présente dans l'organisme. Par conséquent, le PLA est juste hydrolysé s'il est implanté dans le corps humain.

Cependant, le clivage hydrolytique des fonctions ester reste le facteur prédominant dans la dégradation des poly(α-hydroxyacides). Les temps de dégradation sont néanmoins très différents d'un polymère à un autre. En effet, à masse molaire équivalente, le PLLA fortement cristallin a une durée de vie beaucoup plus longue que le PDLLA qui est amorphe et qui se dégrade lui-même plus lentement que les copolymères PLGA (Tableau I-2). Ces copolymères de lactide et de glycolide se dégradent plus rapidement que les PLA en raison de leur plus forte hydrophilie apportée par l'incorporation des unités glycolyles dans la chaîne. Enfin, ces poly(α-hydroxyacide)s ne sont pas réellement dégradés par les micro-organismes car la cristallinité du matériau polymère réduit la dégradation enzymatique. En effet, la chaîne polymère doit être suffisamment flexible pour adopter une conformation compatible avec celle de l'enzyme pour que la rupture enzymatique se produise. Par exemple, lorsqu'un PLA est placé dans un milieu de dégradation comprenant des micro-organismes, la dégradation hydrolytique et abiotique est prédominante. Lorsque des oligomères de masses molaires suffisamment faibles sont formés par l'hydrolyse, les micro-organismes présents dans le milieu peuvent alors les bioassimiler. De ce fait, la dégradation devient biotique.[7]

Tableau I-2. Temps de dégradation de quelques polymères de lactide et glycolide.[8]

Polymère Nom, composition molaire	Temps moyen de dégradation (en mois)
Poly(L-lactide)	18-24
Poly(D,L-lactide)	12-16
Poly(D,L-lactide-co-glycolide) 85:35	5
Poly(L-lactide-co-glycolide) 50:50	2
Poly(D,L-lactide-co-caprolactone) 90:10	2
Polyglycolide	2-4

La dégradation des polylactones a été également largement étudiée. En fait, si le PLA et le PGA sont dégradés par simple hydrolyse, les polylactones nécessitent une catalyse enzymatique en raison du plus grand nombre de groupes carbonés dans la chaîne qui leur confère un caractère plus hydrophobe et donc une concentration en eau dans le polymère trop faible[9]. En effet, la dégradation de la PCL en milieu biotique, au contact d'enzymes ou de micro-organismes (présents dans les sols, les eaux..), est beaucoup plus rapide qu'en milieu aqueux tamponné. Ainsi, après seulement 72 heures en milieu aqueux tamponné en présence de la lipase *Pseudomonas*, la PCL présente une perte de masse de 80%.[10] Une étude de dégradation de la PCL dans des eaux naturelles contenant des micro-organismes a également montré une perte de masse totale après seulement 28 jours.[11] A l'opposé, si on hydrolyse la PCL sans présence d'enzyme, son temps de dégradation est alors supérieur à 24 mois[12].

Les poly(3-hydroxyalcanoate)s se dégradent en milieu enzymatique. Plusieurs auteurs ont confirmé cette dégradation même si l'hydrolyse y contribue aussi. Suite à la colonisation de la surface du matériau par une bactérie ou un champignon, ces derniers excrètent une dépolymérase extracellulaire qui dégrade le polymère situé à proximité de la cellule. Globalement, la vitesse de dégradation du PHB est plus rapide de 3 à 4 ordres de grandeur avec la PHB dépolymérase que lors d'une simple dégradation hydrolytique.[13] Comme les polylactones, ces polyesters sont donc biodégradables et biorésorbables dans des milieux particuliers.

I.3. Les principales applications

Compte tenu de leur biocompatibilité et de leur mode de dégradation, ces différents polyesters ont trouvé un grand nombre d'applications dans les domaines de l'emballage, du biomédical mais aussi en respect avec l'environnement. Cependant, comme le coût de production de ces polymères est élevé comparé aux polymères de commodité ou même techniques, leurs applications sont souvent spécifiques et à haute valeur ajoutée. On observe néanmoins actuellement une réduction du prix de certains polyesters aliphatiques suite à l'accroissement de leur production industrielle.

Les applications médicales[14] de ces polyesters aliphatiques sont nombreuses puisqu'elles englobent les sutures chirurgicales, les dispositifs de fixation orthopédiques et les prothèses vasculaires. Ils sont également employés en ingénierie tissulaire ou encore pour la libération contrôlée de principes actifs.

I.3.1. Les fils de suture et implants biorésorbables

Le développement des sutures résorbables en polyesters aliphatiques remonte aux années 60. Lorsque les tissus (peau et muscles) sont endommagés suite à une coupure profonde ou à une fracture, il est nécessaire d'aider le corps à accomplir une reconstruction en implantant une suture qui maintienne ces tissus. Mais, une fois la période de guérison achevée, la présence des sutures peut devenir indésirable et il est préférable de les retirer. En utilisant des sutures résorbables, le problème est résolu puisque celles-ci se résorbent progressivement après avoir permis aux tissus de se reconstruire. Aujourd'hui, les sutures biorésorbables commercialisées se présentent sous forme de monofilaments, multifilaments ou filaments tressés. Les sutures multifilaments sont simples à manipuler mais présentent un risque d'infection et de friction au contact du tissu. A l'opposé, le risque d'infection est beaucoup plus faible avec les sutures monofilaments mais celles-ci ne sont pas aussi faciles à manipuler. L'essentiel des sutures disponibles sur le marché est composé de PGA, de PLA ou de leurs copolymères. On peut citer par exemple le fil Monocryl® qui est commercialisé par la société Ethicon et qui est un copolymère composé à 75% de glycolide et à 25% d'ε-caprolactone. Ce fil est surtout préconisé pour les tissus sous-cutanés et à durée de cicatrisation moyenne (tube digestif, voie urinaire, …). Il se dégrade sur une période de 3-4 mois.

Les dispositifs de fixation orthopédiques sont constitués des mêmes polymères que les fils de suture. Les principaux dispositifs orthopédiques (vis, broches et plaques) sont dérivés du poly(L-lactide). Ces produits sont utilisés pour la chirurgie réparatrice du ménisque ou des ligaments en petite traumatologie. Le PGA et le PLA sont des matériaux de choix pour la fixation orthopédique puisqu'ils présentent un module de Young élevé et une grande résistance à la traction (Tableau I-1). Par rapport aux métaux, ces matériaux ont l'avantage de ne pas se corroder, de ne pas induire de déviation des contraintes secondaires et de se résorber. Cependant, une inflammation peut se produire à proximité de l'implant. Elle est attribuée à une acidose due à la libération d'oligomères ou d'acide (lactique et/ou glycolique) pendant la dégradation.[15]

Après les différents implants biorésorbables, la deuxième grande application biomédicale des polyesters aliphatiques concerne la libération contrôlée de principes actifs.

1.3.2. Les systèmes à libération contrôlée

Les systèmes à libération contrôlée ont beaucoup d'avantages comparés aux systèmes d'administration classiques. Comme le montre la figure I-3, les systèmes à libération contrôlée sont préférables aux méthodes traditionnelles (administration directe par voie intraveineuse ou par voie orale) car ils permettent une libération plus longue du médicament, tout en évitant de dépasser la concentration toxique.

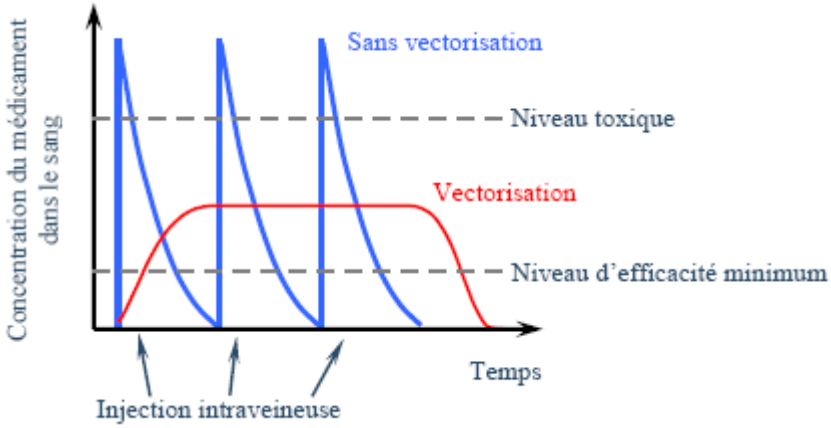


Figure I-3. Evolution de la concentration en principe actif pour des injections parentales conventionnelles et avec un système de libération contrôlée.

En effet, la plupart des systèmes à libération contrôlée sont à base de microsphères, microparticules ou implants contenant le principe actif. La libération contrôlée du médicament se fait par diffusion à travers la matrice polymère et/ou par l'hydrolyse de celle-ci au cours du temps. Le PLA et les copolymères de D,L-lactide, de glycolide et d'ε–caprolactone ont été largement testés pour encapsuler différentes drogues depuis vingt ans, en raison de leur dégradabilité et de leur biocompatibilité. Le premier système à libération contrôlée a été mis au point par Pitt et al.[16], au début des années 80. Il s'agissait d'une matrice de PCL (Capronor®) contenant et libérant du Norgestrel ® qui est un contraceptif. Depuis, de nombreux systèmes à libération contrôlée ont vu le jour. Ils sont amorphes, souvent constitués de PLGA à forte teneur en glycolide. La littérature contient de nombreux exemples[17] de microparticules et de formulations basées sur du PLGA qui contrôlent la libération d'un principe actif. Des produits comme le Decapeptyl® (Ipsen-Beaufour, France) ou l'Enantone® (Takeda, Japon) ont été commercialisés pour traiter le cancer de la prostate par exemple.

I.3.3. L'ingénierie tissulaire

Aujourd'hui, l'application potentielle des polyesters aliphatiques la plus prometteuse est l'ingénierie tissulaire. Cette technique consiste à cultiver des cellules sur un matériau support (« scaffold ») dégradable ou biodégradable pour obtenir un néotissu qui, après implantation, participera à la reconstruction tissulaire. Les tissus visés sont la peau, les os, le cartilage ainsi que les ligaments.[18] Ainsi, des copolymères à base de L-lactide et d'ε-caprolactone ont été électrospinnés pour produire des scaffolds destinés à être ensemencés par des cellules souches mésenchymateuses [16].

I.3.4. L'emballage

En dehors des applications biomédicales, l'utilisation des polyesters aliphatiques dans le domaine de l'emballage (emballage en vrac, sacs compostables, gobelets plastiques) est très importante puisqu'elle constitue environ 90% de la demande. Les considérations environnementales ont conduit au développement de ces emballages « propres ». Aussi, les fabricants se sont intéressés aux polymères dégradables au contact de l'eau ou de micro-organismes. Les produits existants sont composés entre autres de PCL, de PLA et de PHB. La société Novamont a commercialisé le Mater-Bi® composé de PCL et d'amidon, qui est utilisé pour les emballages ou les films de paillage. Le P(3-HB) est vendu sous le nom de Biomer® par la société du même nom et sous le nom de Biopol® par Métabolix. Enfin, le PLA trouve déjà de multiples applications dans le domaine de l'emballage et est notamment commercialisé par Cargill (Nature Works®) (Figure I-4).

Figure I-4. Exemples d'emballages biodégradables.

Après avoir décrit les propriétés et les applications des polyesters aliphatiques, nous allons aborder la synthèse de ces polymères en nous focalisant sur la PCL et ses copolymères qui font l'objet de ces travaux de thèse.

II. La synthèse des polyesters aliphatiques

II.1. Généralités [19,20,21]

La préparation des polyesters aliphatiques peut être réalisée selon deux méthodes. La première consiste en la polycondensation d'un diacide et d'un diol ou d'un acide ω-hydroxycarboxylique. Cette méthode ne conduit malheureusement qu´à la formation de polymères de faibles masses molaires. Par contre, la polymérisation par ouverture de cycle est une voie plus efficace pour l'obtention de (co)polyesters aliphatiques à partir de monomères choisis dans le groupe comprenant les lactides, les lactones, les carbonates cycliques ainsi que les anhydrides cycliques. Les polymères obtenus dans ce cas présentent alors des masses molaires plus élevées.

Dans le cas des PLA, PGA et de leurs copolymères, la polycondensation de l'acide lactique et/ou de l'acide glycolique fournit des oligomères de masses molaires n'excédant pas quelques milliers de g/mol ce qui ne permet pas leur utilisation en tant que matériaux de structure car ils présentent de faibles propriétés mécaniques. De plus, malgré son faible coût, cette voie de production présente plusieurs inconvénients. Tout

d'abord, la réaction a lieu à des températures élevées (130-190°C) et sur de longues durées. Ensuite, l'eau générée par la condensation des acides doit être éliminée du milieu réactionnel afin de déplacer l'équilibre vers l'estérification, ce qui devient de plus en plus difficile au cours de la réaction et qui limite l'obtention de conversions élevées. Même en prenant des précautions, les polymères synthétisés par cette méthode ont des faibles degrés de polymérisation et des dispersités élevées (Schéma I-1), ce qui limite leur utilisation en tant que prépolymère pour la préparation des copolymères à bloc. De plus cette méthode ne permet pas de synthétiser des polymères avec des groupements terminaux bien spécifiques. Toutefois, Ajioka et al.[22] ont rapporté la synthèse d'un PLA de forte masse molaire (300 000 g/mol) par cette technique grâce à un procédé de distillation azéotropique qui emploie un catalyseur à forte activité et un solvant à bas point d'ébullition.

En 1932, Carothers réalisa les premières polymérisations par ouverture de cycle de lactones et de carbonates. Aujourd'hui, la polymérisation par ouverture de cycle (POC) du lactide ou de l'ε-caprolactone est une méthode employée commercialement (Schéma I-1). La POC a lieu dans des conditions plus douces que la polycondensation et conduit à des polymères de plus fortes masses molaires et de plus faibles dispersités.

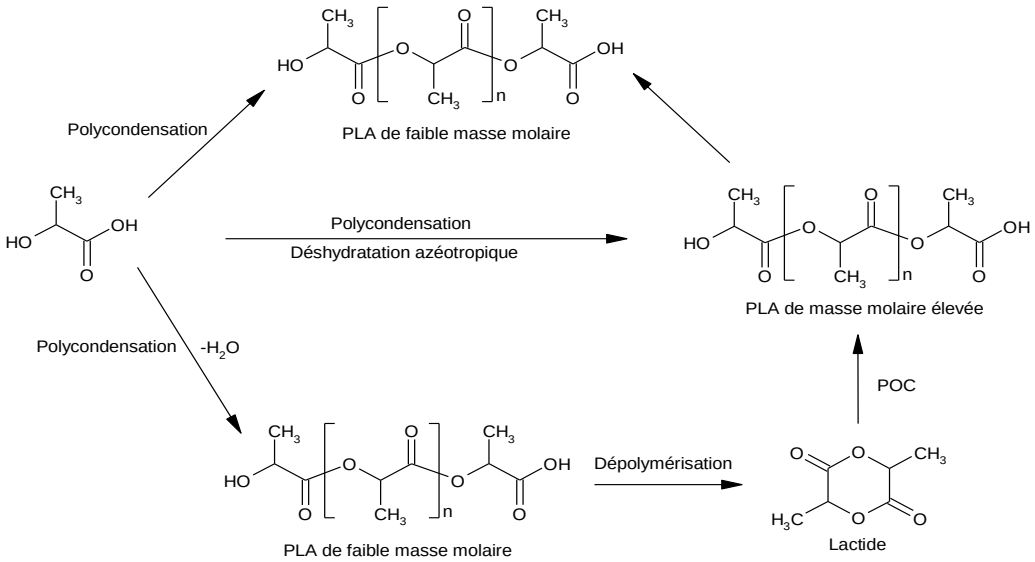


Schéma I-1. Méthodes de synthèse du PLA.

Cette POC connaît tout de même quelques limitations. Comme toutes les polymérisations, c'est une réaction équilibrée conduisant à une concentration en monomère à l'équilibre non négligeable. Cet équilibre entre espèce active et monomère est régi par la thermodynamique. En accord avec les lois de la thermodynamique, la polymérisation est possible seulement si l'énergie libre de polymérisation ΔG_p est négative. Pour la majorité des polymérisations par ouverture de cycle, l'enthalpie (ΔH_p) et l'entropie (ΔS_p) de polymérisation sont négatives, de part à la libération des contraintes exercées sur le cycle lors de son ouverture. Dans ces conditions, il existe une température plafond (T_p) au-delà de laquelle la dépolymérisation est prédominante et à chaque température il restera une quantité de monomère résiduelle qui ne polymérisera pas, notée $[M]_{eq}$. Il faut donc considérer un équilibre polymérisation-dépolymérisation (Schéma I-2). Les données thermodynamiques sont regroupées dans le tableau I-3.

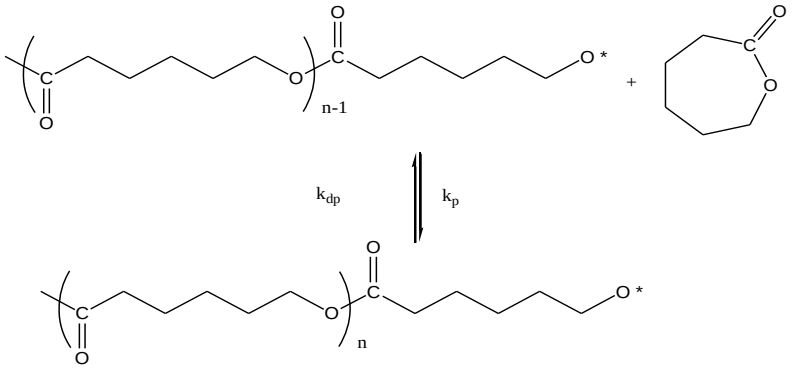


Schéma I-2. Equilibre de polymérisation-dépolymérisation.

Tableau I-3: Paramètres thermodynamiques de quelques esters cycliques à 298°K

Monomère	ΔHp (kJ/mol)	ΔSp (J/mol . K)	$[M]_{eq}$ (mol/L)
β-propiolactone	- 82,3	-74,0	$3\ 10^{-11}$
L-lactide	- 22,9	- 41,1	0,06 *
1,4-dioxane-2-one	- 13,8	- 45,0	2,50
ε-caprolactone	- 13,9	- 10,4	0,37

** à 353 °K*

D'autre part, il existe des réactions secondaires pouvant nuire au bon contrôle de la réaction. Ces réactions secondaires sont des réactions de transfert faisant intervenir les chaînes de polymère en croissance. Elles sont appelées réactions de transestérification et peuvent être intramoléculaires (réactions de rétroscission) ou intermoléculaires (réactions de redistribution) :

- La transestérification intramoléculaire, comme son nom l'indique, a lieu au sein d'une même chaîne de polymère, et conduit à la formation d'un oligomère cyclique de quelques unités (Schéma I-3). Il en résulte une diminution du degré moyen de polymérisation et une augmentation de la dispersité. On peut aussi reformer le monomère.
- La transestérification intermoléculaire fait intervenir deux chaînes en croissance et induit une modification aléatoire des longueurs de chaînes (Schéma I-4). Dans ce cas, seule la dispersité est augmentée.

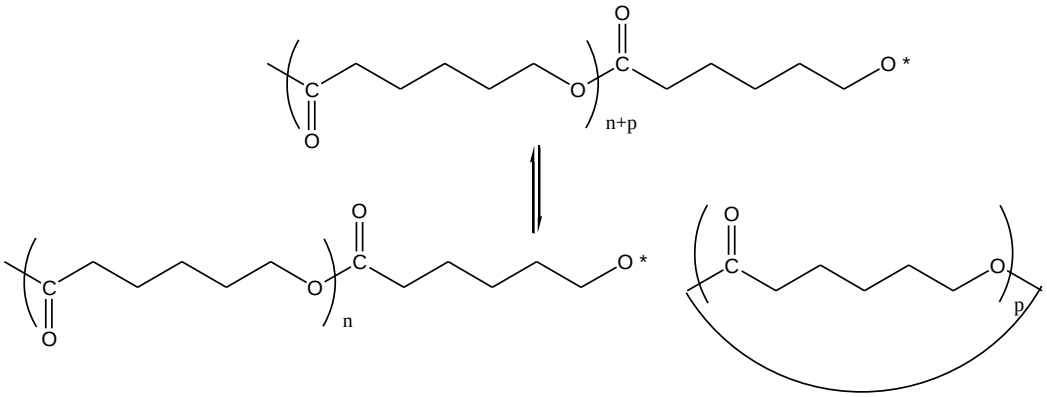


Schéma I-3.Réaction de transestérification intramoléculaire ou de rétroscission dans le cas de la PCL

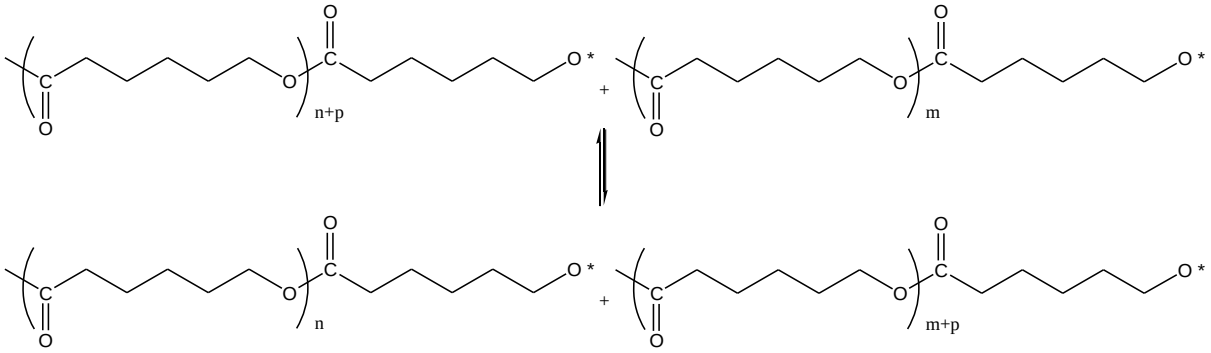


Schéma I-4. Réaction de transestérification intermoléculaire ou de redistribution dans le cas de la PLC.

La probabilité d'existence de ces réactions est plus ou moins importante selon les conditions expérimentales mises en jeu. Elle dépend de la température et de la durée de polymérisation, mais aussi de la nature du monomère et de l'amorceur.

La polymérisation par ouverture d'esters cycliques peut être amorcée par une grande variété de composés : complexes métalliques, composés organiques ou enzymes ; avec ou sans alcool comme co-amorceur. Selon le mécanisme induit par l'amorceur, la POC peut être classée en 4 groupes distincts : polymérisation cationique, polymérisation anionique, polymérisation pseudo-anionique ou par coordination, polymérisation enzymatique que nous aborderons successivement. Enfin, nous présenterons brièvement la polymérisation amorcée par des espèces non métalliques.

II.2. Polymérisations ioniques par ouverture des lactones

II.2.1. Polymérisation par voie cationique

Les principaux amorceurs utilisés en polymérisation par ouverture de cycle par voie cationique sont en général classés en quatre groupes :i) les acides protiques (HCl, RCOOH, RSO_3H…), ii) les acides de Lewis ($AlCF_3$, BF_3, $FeCl_3$, $ZnCl_2$…), iii) les agents alkylants (sels de carbénium stables ou sels d'oxonium tels que Et_3O^+,BF_4^-, $CF_3SO_3CH_3$, $(CH_3)_2I$ $^{(+)\ (-)}$ SbF_6…) et, iv)les agents acylants (CH_3CO $^{(+)\ (-)}$ OCl_4, CH_3CO $^{(+)\ (-)}$ SbF_6…).

Cette voie de polymérisation n'est pas encore totalement comprise puisque la nature des sites actifs n'a pas été complètement identifiée pour toutes les réactions étudiées. En 1962, Cherdron [23] proposa le premier mécanisme reposant sur l'attaque électrophile de l'oxygène endocyclique de diverses lactones suivie du clivage de la liaison O-acyle avec formation d'un ion acyl carbonium capable de propager la réaction. Ce n'est qu'en 1984 que ce mécanisme fut remis en cause par Penczek et al. qui montrèrent l'existence de bouts de chaînes fonctionnalisées par des esters méthyliques en étudiant la polymérisation de la β-propiolactone ou de l'ε-caprolactone, par RMN et IR. Le mécanisme alors proposé par Penczek[24] implique tout d'abord l'alkylation de l'atome d'oxygène exocyclique puis la coupure de la liaison O-alkyle (Schéma I-5).

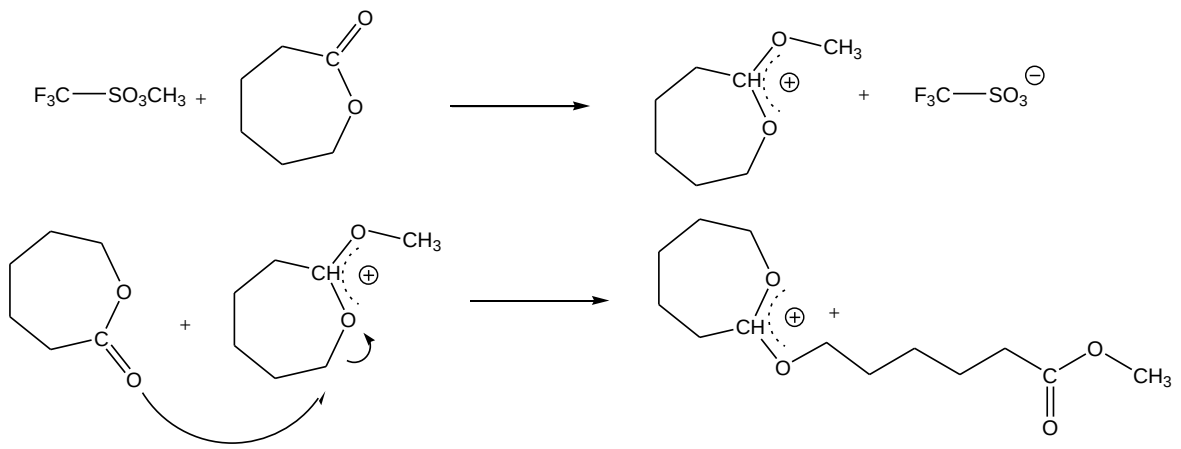


Schéma 1-5. Mécanisme de la polymérisation par ouverture de cycle de l'ε-caprolactone amorcée par voie cationique.

La polymérisation par ouverture de cycle par voie cationique présente plusieurs inconvénients majeurs. Premièrement, peu d'amorceurs sont susceptibles de promouvoir la polymérisation. Kricheldorf et Dunsing[25] ont d'ailleurs testé l'efficacité de nombreux amorceurs de type acides de Brönsted, acides de Lewis et agents d'alkylation lors de la polymérisation du L-lactide. Leurs résultats indiquent que seuls l'acide trifluorométhane sulfonique (CF_3SO_3H) et le trifluorométhane sulfonate de méthyle (CF_3SO_3Me) se sont révélés actifs. Deuxièmement, les temps de polymérisation sont relativement longs. Par exemple, la polymérisation du L-lactide nécessite 48h à 50°C avec les amorceurs cités ci-dessus.[25] Dans le cas de l'ε-caprolactone, la polymérisation atteint 95% de conversion en utilisant un sel d'oxonium (Et_3O^+,$PF6^-$) après 24h à 30°C.[26] Enfin, il est difficile d'obtenir des masses molaires élevées car ces polymérisations sont accompagnées de multiples réactions de transestérification inter- et intramoléculaires.[27]

Même si les travaux concernant la polymérisation par ouverture de cycle par voie cationique ne sont pas les plus nombreux, elle est toujours étudiée actuellement. Les synthèses de la poly(ε-caprolactone) et de la poly(δ-valérolactone) ont ainsi été réalisées à partir du triflate de scandium. Grâce à cet amorceur, les polymérisations sont beaucoup plus rapides qu'auparavant puisque les temps de polymérisation de l'ε-caprolactone et de la δ-valérolactone sont respectivement de 4h à 25°C et de 1,5h à 0°C.[28] D'autre part, Endo et Jérôme ont mis en évidence une polymérisation de ces mêmes monomères en quelques heures en utilisant des systèmes alliant un acide de Brönsted et un agent protique (HX/ROH).[29,30,31]

II.2.2. Polymérisation par voie anionique

Le grand avantage de la polymérisation par ouverture de cycle par voie anionique, par rapport à la voie cationique, réside dans la diminution des temps de polymérisation. Ceci est dû à une plus grande réactivité des centres actifs (90% du L-lactide est converti après 10 minutes à 20°C avec CH_3OK)[32]. Cependant, cette plus forte réactivité des amorceurs conduit à un plus grand nombre de réactions de transestérification .[33,34,35] Dans le cas de l'ε-caprolactone, les réactions de transestérifications intramoléculaires sont prépondérantes. Cependant, avec un alcoolate de sodium par exemple, la propagation reste 1,6 10^3 fois plus rapide que ces réactions de

transfert [36]. Malgré cela, on observe la formation de macrocycles. Dans le cas du L-lactide, c'est au contraire les réactions de transestérification intermoléculaires qui prédominent par rapport aux transferts intramoléculaires. Dans le cas d'un alcoolate de potassium, la propagation n'est alors que 10 fois plus rapide que ces transferts[37].

Les amorceurs les plus utilisés sont des carboxylates et des alcoolates de métaux ou de métaux alcalins, parfois associés à des éthers couronnes. La vitesse de polymérisation est également influencée par l'espèce propageante, la polarité du solvant, la nature et la taille du contre-ion, ainsi que par la température de polymérisation.

Selon la nature de l'amorceur et la taille du cycle, la POC par voie anionique débute par une attaque nucléophile de l'amorceur sur le carbone de la fonction carbonyle ou sur l'atome de carbone adjacent à l'oxygène endocyclique. Cette attaque conduit alors au clivage de la liaison O-acyle ou de la liaison O-alkyle (Schéma I-6).

Les lactones dont le cycle possède 4 atomes ont une tension de cycle très élevée et sont fortement polaires. Par conséquent, elles peuvent être polymérisées par des nucléophiles faibles comme les carboxylates qui provoqueront la rupture de la liaison O-alkyle [38] (Schéma I-6, mécanisme 2). Par contre, si l'amorceur est un nucléophile fort, la rupture du cycle peut aussi bien avoir lieu sur la liaison O-acyle que sur la liaison O-alkyle.[39,40,41] Dans ce dernier cas de figure, il y a existence de deux centres actifs alcoolate et carboxylate (Schéma I-6), mais les centres actifs carboxylate deviennent prédominants lors de l'étape de propagation.

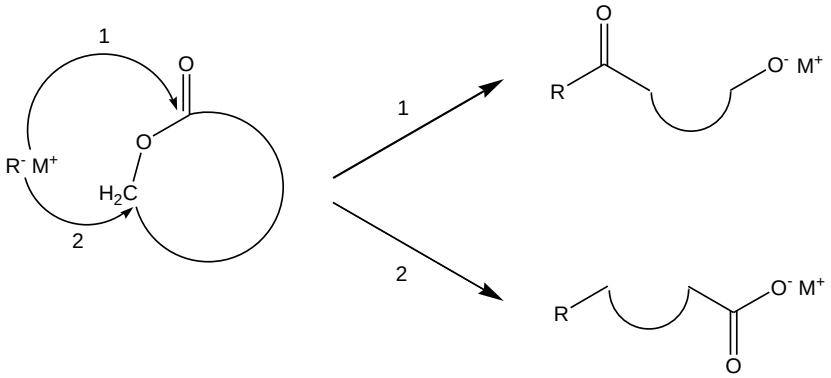


Schéma I-6. Mécanismes de la polymérisation par ouverture de cycle par voie anionique de β–lactones.

Pour les cycles lactones comportant plus de 4 atomes, l'amorceur nucléophile attaque le carbone électropositif de la fonction carbonyle et induit le clivage de la liaison O-acyle. Les centres actifs sont alors de type alcoolate[42] (Schéma I-7).

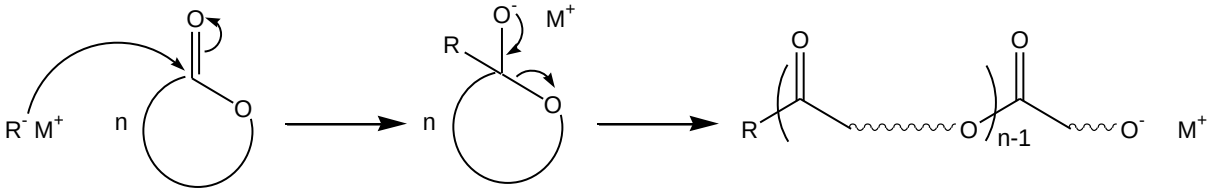


Schéma I-7. Mécanisme de la polymérisation par ouverture de cycle par voie anionique de lactones à plus de 4 atomes.

Lorsque la polymérisation du lactide est réalisée en utilisant des alcoolates fortement nucléophiles, on assiste à une réaction de transfert au monomère qui peut être décrite plus précisément par une déprotonation du monomère en position α de la fonction carbonyle (Schéma I-8). L'anion lactide peut alors amorcer la croissance d'une nouvelle chaîne. Ce phénomène a pour conséquence la racémisation du lactide et limite l'obtention de polymères avec des masses molaires élevées.[42,43]

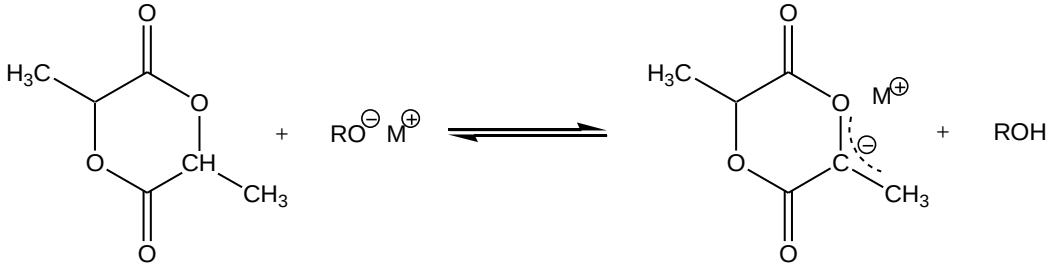


Schéma I-8. Réaction de transfert au monomère (déprotonation).Cas du lactide.

D'autres amorceurs peuvent être cités, comme l'ion radical naphtalène/métal ou les complexes supramoléculaires de métaux alcalins. Jedlinski a montré l'efficacité du complexe de l'ion naphtalène potassium associé à un éther couronne (18-C-6) lors de la polymérisation de la β-butyrolactone. L'addition d'un éther couronne qui est capable de complexer le cation potassium rend le système très efficace. Cette synthèse conduit à la formation d'un polyester fonctionnalisé par une extrémité insaturée dont les Đ sont faibles.[44] Le mécanisme réactionnel proposé est illustré dans le schéma I-9a. Ces mêmes auteurs ont travaillé sur les complexes

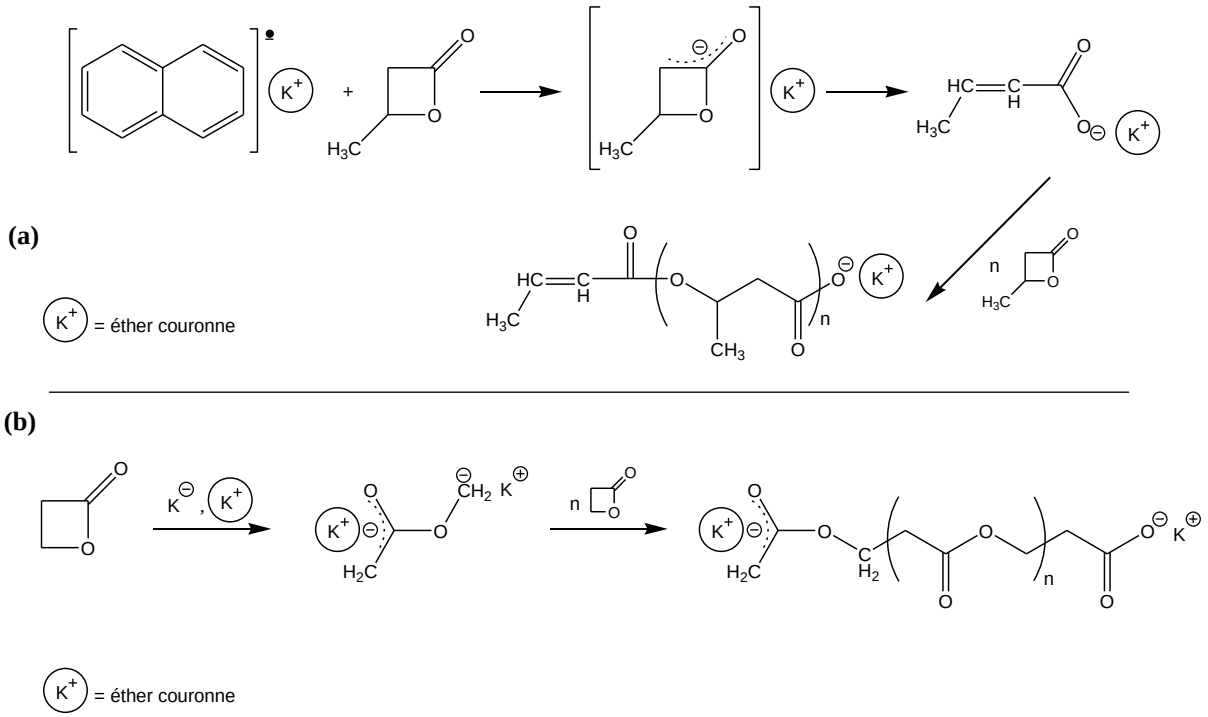


Schéma I-9. Mécanismes de la polymérisation anionique amorcée

(a) par l'ion naphtalène potassium ;(b) par un complexe supramoléculaire de potassium.

supramoléculaires de métaux alcalins (K^+/15-C-5/K^+, K^+/18-C-6/K^+, K^+/15-C-5/Na^+). Le mécanisme implique la scission de la liaison entre le carbone α et le carbone β de la lactone, conduisant à la formation d'un carbanion énolate susceptible de promouvoir l'ouverture de cycle [45, 46] (Schéma I-9b). Il a été démontré que les complexes supramoléculaires de métaux alcalins permettaient le contrôle de la polymérisation et fournissaient des polymères ayant une architecture moléculaire spécifique.

II.2.3. Polymérisation des lactones par ouverture de cycle pseudo-anionique ou par coordination-insertion

Nous venons de voir dans la section précédente que la polymérisation par ouverture de cycle selon la voie ionique ne permet pas toujours un bon contrôle, notamment en raison des réactions parasites de transestérification. [33,47] En effet, ces réactions de transestérification indésirables (en polymérisation anionique par exemple) sont dues à une trop grande réactivité des centres actifs. Aussi, une voie pour limiter fortement ces réactions secondaires consiste à diminuer la réactivité du centre actif en modifiant la nature du métal. En choisissant des amorceurs comme les alcoolates, les carboxylates, les halogénures ou les oxydes de métaux de transition (Zn, Zr, Ti, Fe…), de terres rares (La, Nd, Sm, Yb), d'aluminium ou d'étain, il est possible de diminuer la réactivité du centre actif et d'assurer ainsi un bon contrôle de la polymérisation. En fait, ces atomes sont nettement moins électropositifs que les métaux alcalins et, par conséquent, les liaisons avec les ligands de l'amorceur ont un caractère covalent plus marqué et donc une réactivité vis-à-vis des esters cycliques plus faible. Cette baisse de réactivité permet d'accéder à des masses molaires beaucoup plus fortes que celles obtenues par la voie anionique ou cationique. Toutefois, le contrôle de la POC n'est pas toujours observé.

Quel que soit le type d'amorceur employé, l'étape d'amorçage de la polymérisation pseudo-anionique se produit via la rupture de la liaison O-acyle. Par contre, le mécanisme exact diffère selon que l'amorceur est de type alcoolate ou de type carboxylate, halogénure et oxyde.

a) Les carboxylates, les halogénures et les oxydes de métaux « covalents »

Ils se comportent plus comme des catalyseurs que comme des amorceurs. Le mécanisme qu'ils impliquent fait intervenir un complexe appelé « monomère activé ». Le monomère, le catalyseur et l'amorceur (composé contenant une fonction hydroxyle) forment alors un complexe donneur-accepteur qui accroît la réactivité du monomère envers une attaque nucléophile des sites d'amorçage (Schéma I-10).[48,49,50,51,52,53,54,55] La polymérisation procède donc par une attaque nucléophile de l'amorceur. La plupart des catalyseurs promouvant ce type de mécanisme ne permettent hélas pas le bon contrôle de la polymérisation du fait des réactions de transestérification.

b) Les alcoolates de métaux « covalents »

Ils induisent un mécanisme dit de « coordination-insertion ».[33,56,57] L'étape d'amorçage consiste dans un premier temps en une coordination du monomère sur l'alcoolate par l'intermédiaire de la fonction carbonyle. Puis, cette coordination est suivie d'un réarrangement aboutissant au clivage de la liaison O-acyle et à l'insertion du monomère dans la liaison O-métal de l'amorceur. Enfin, une hydrolyse acide de la chaîne en croissance, volontairement provoquée en fin de polymérisation, conduit à une extrémité hydroxyle (Schéma I-11).

Contrairement aux autres amorceurs, les alcoolates amorcent réellement la polymérisation car leur nucléophilie est plus grande.

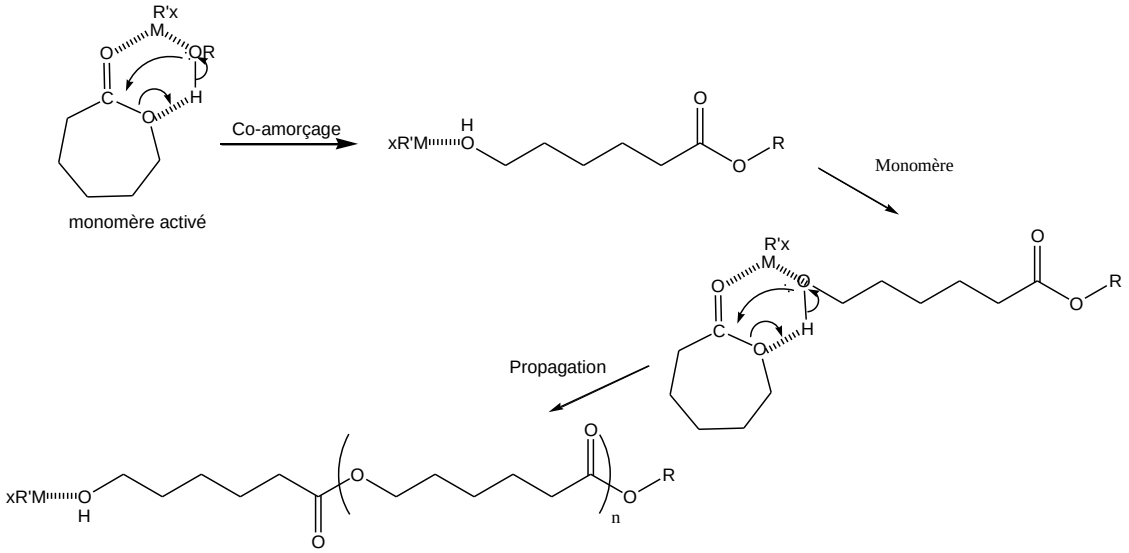


Schéma I-10. Mécanisme de type « monomère activé » dans le cas de la polymérisation de l'ε-caprolactone à partir de fonction alcool en présence de catalyseur de type carboxylates, halogénures et oxydes de métaux.

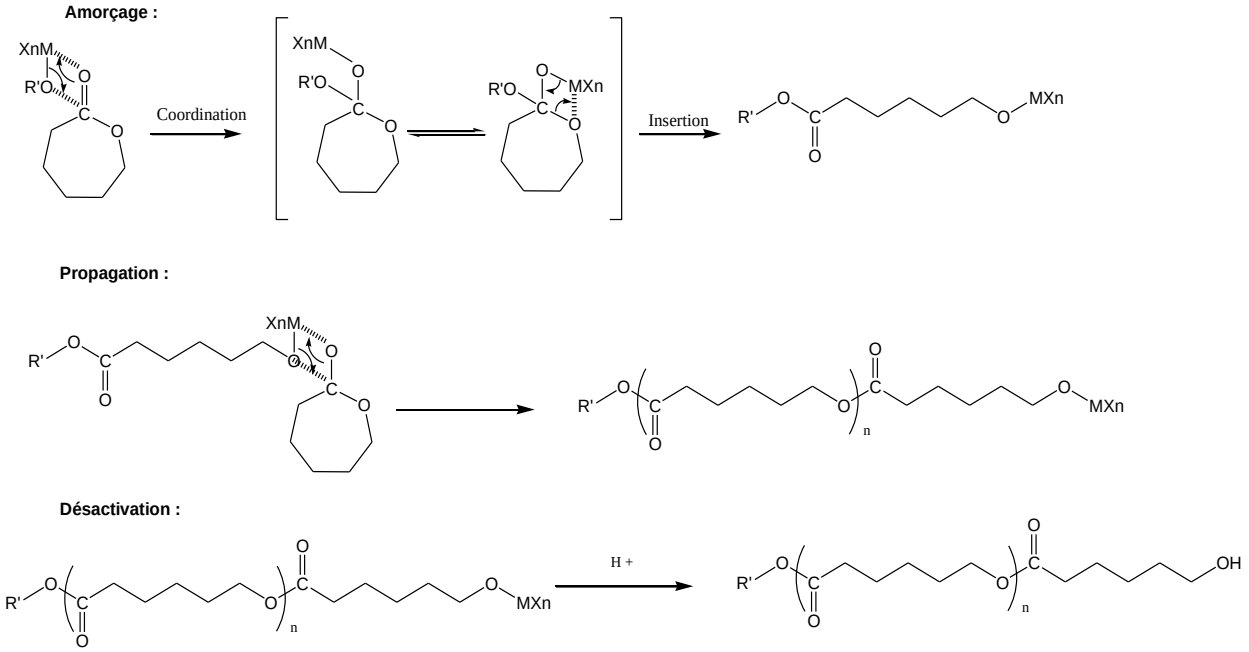


Schéma I-11. Mécanisme de « coordination-insertion » dans la cas de l'ε-caprolactone à partir de fonction alcool en présence des alcoolates de métaux de transition, de terres rares, d'aluminium et d'étain.

La baisse de réactivité des centres actifs permet non seulement d'accéder à un amorçage quantitatif, mais aussi d'éviter les réactions de terminaison et parfois même de diminuer les réactions secondaires de transestérification. En contrepartie, la vitesse de polymérisation décroît.

Cette voie de polymérisation a été et reste très étudiée d'où le grand nombre de publications existantes. Ne pouvant pas présenter l'ensemble des amorceurs, nous nous focaliserons sur ceux qui ont été les plus étudiés et les plus employés.

c) Les amorceurs à base d'aluminium.

Les alcoolates d'aluminium sont les alcoolates qui ont été les plus étudiés dans le cadre de la POC des lactones. Les amorceurs généralement employés sont des trialcoolates d'aluminium ($Al(OR)_3$) ou des alcoolates de dialkylaluminium (R_2AlOR'). La polymérisation des lactones, amorcée par ce type de composés, procède selon un mécanisme de coordination-insertion.

Les premiers travaux concernant la polymérisation d'esters cycliques à l'aide d'alcoolates d'aluminium tels que $R_2Al(OR')$ ont été réalisés par Teyssié.[58] Un peu plus tard, la polymérisation amorcée par le triisopropanolate d'aluminium ($Al(O\text{-}i\text{Pr})_3$) [57,59] a été décrite. Ces amorceurs permettent d'obtenir des polyesters bien définis car ils possèdent une forte sélectivité. En effet, l'étape de propagation se déroule sans réactions de transestérification jusqu'à des valeurs de conversion très élevées.[60,61] Par exemple, lors de la polymérisation du L-lactide dans du THF à 80°C avec $Al(O\text{-}i\text{Pr})_3$, la propagation est 100 fois plus rapide que la transestérification intermoléculaire et les masses molaires sont ainsi bien contrôlées.[62] Dans le cas de l'ε-caprolactone, la propagation est près de $5\ 10^4$ fois plus rapide que la transestérification intramoléculaire lorsque l'amorceur est un alcoolate d'aluminium, soit un facteur de 10 par rapport à un alcoolate de sodium [63]. Les polymérisations effectuées avec des alcoolates d'aluminium répondent à trois critères caractéristiques des polymérisations contrôlées : i) les masses molaires évoluent linéairement avec la conversion et sont en accord avec celles prédites par la théorie, ii) les réactions de terminaison sont négligeables jusqu'à des conversions élevées ce qui se traduit par une évolution linéaire du $\ln([M]_0/[M]_t)$ sur la durée de la réaction, iii) la dispersité Đ est inférieure à 1,3.[57,64,65,66]

Le triisopropanolate d'aluminium demeure l'amorceur le plus étudié. Les réactions en masse nécessitent plusieurs jours de polymérisation à des températures relativement élevées (125-180°C). En solution, cet amorceur est plus efficace et la polymérisation peut s'effectuer à de faibles températures (0-25°C). Toutefois, la polymérisation s'accompagne d'une période d'induction attribuée au réarrangement de l'amorceur qui existe sous deux formes agrégées (trimère (A_3) et tétramère (A_4)) (Figure I-5). Les amorceurs à base d'aluminium ont été très étudiés mais ils sont cependant très peu utilisés pour produire industriellement des polyesters. Enfin, ce catalyseur est plus délicat à manipuler que d'autres catalyseurs qui permettent également d'obtenir un bon contrôle de la POC.

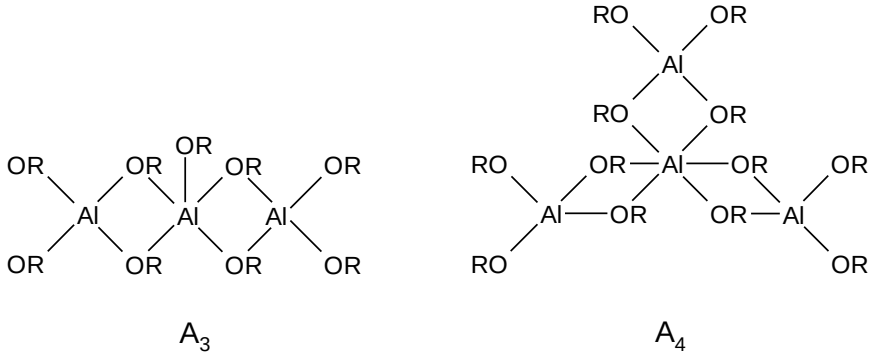


Figure I-5. Formes trimère et tétramère du triisopropanolate d'aluminium [63]

d) Les amorceurs à base d'étain

Les amorceurs à base d'étain ont largement été étudiés. Comme nous l'avons décrit précédemment, les carboxylates se comportent plus comme des catalyseurs que comme de réels amorceurs et nécessitent la présence de composés possédant un proton acide (type alcool). Le carboxylate d'étain le plus couramment employé pour la POC des lactones est le 2-éthylhexanoate d'étain encore appelé octoate d'étain ($SnOct_2$). Ce catalyseur est très efficace, facile à manipuler, soluble dans les solvants organiques classiques ou dans les lactones et beaucoup moins sensible à l'hydrolyse que les alcoolates d'aluminium ou de lanthane.[67] Le mécanisme de polymérisation induit par ce type d'amorceur a longtemps été sujet à controverse. Le premier mécanisme proposé de type « monomère activé » implique la coordination du monomère au catalyseur, puis l'insertion du monomère dans la liaison métal-oxygène provoqué par l'attaque nucléophile d'une fonction hydroxyle apportée par des impuretés ou des produits volontairement ajoutés au milieu réactionnel.[49,55,68,69,70] Plus récemment, Penczek et al. ont proposé un schéma réactionnel qui implique la formation *in situ* d'un alcoolate d'étain, lequel amorce réellement la polymérisation suivant un mécanisme de coordination-insertion [71,72,73] (Schéma I-12). Il résulte de cet équilibre entre $SnOct_2$ et l'alcool, la libération d'une molécule d'acide 2-éthylhexanoïque (Schéma I-12). Cependant, il n'est pas encore clairement établi si l'alcoolate formé *in situ* est mono- ou difonctionnel (Schéma I-13). Si les polymérisations sont réalisées en solution à des températures modérées (n'excédant pas 120 °C) et avec de faibles quantités de $SnOct_2$, les réactions de rétroscission et de redistribution sont alors limitées et la polymérisation est contrôlée.[74] Le contrôle est notamment dû à la faible concentration en espèces actives alcoolate dans le milieu réactionnel et à un échange rapide entre ces espèces actives et les chaînes désactivées dites dormantes. Lorsque les polymérisations sont effectuées à des températures supérieures, ce qui est surtout le cas des polymérisations en masse, de nouvelles réactions de transfert entre les espèces actives et l'acide 2-éthylhexanoïque interviennent et conduisent à la formation de composés capables d'amorcer la croissance de nouvelles chaînes d'où la perte du contrôle de la POC.[55,75] Ces réactions secondaires sont plus importantes lors de la polymérisation de l'ε-caprolactone que dans celle du lactide.

Un autre amorceur à base d'étain qui induit un mécanisme de coordination-insertion est le dibutanoate d'étain $Sn(OBu_2)$. Il est extrêmement réactif et fournit des vitesses de polymérisation comparables à celles obtenues avec les alcoolates de terres rares. A titre d'exemple, la conversion complète du L-lactide est observée après 20 heures lorsque la polymérisation est amorcée par $SnOct_2$, alors qu'elle ne prend que quelques minutes avec $Sn(OBu_2)$.[76]

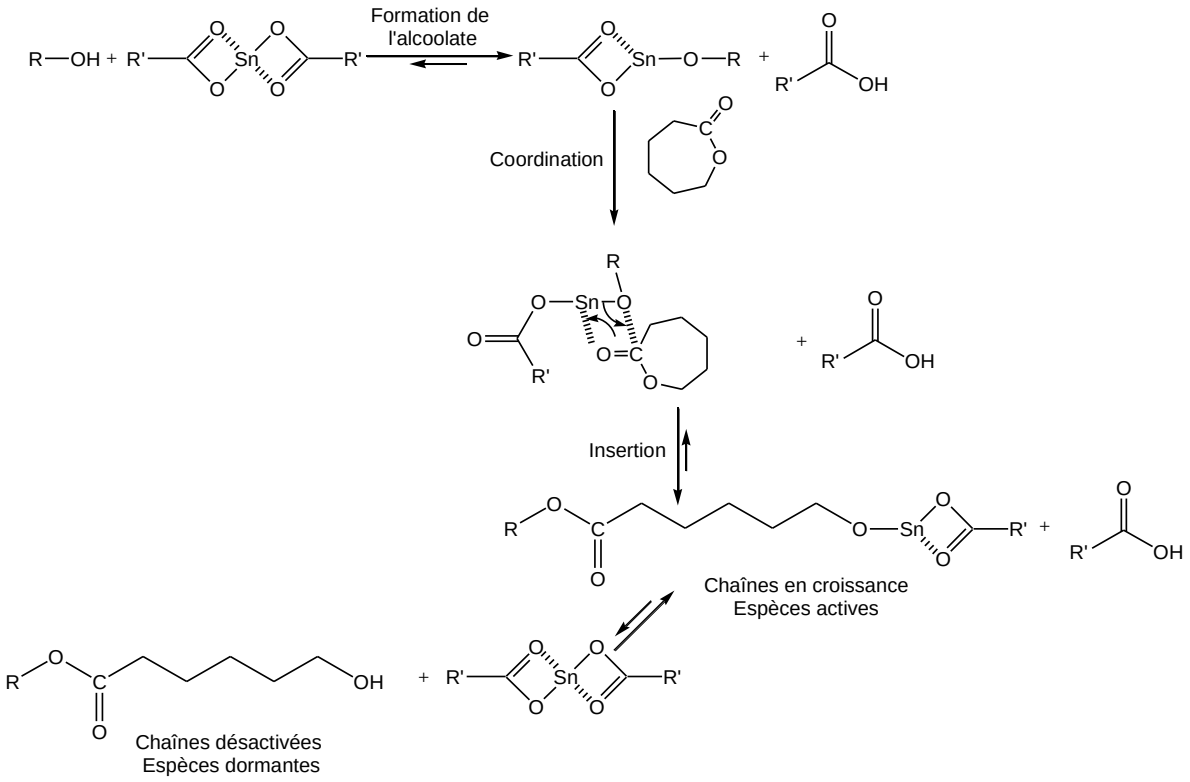


Schéma I-12. Mécanisme de la POC de l'ε-caprolactone en présence de $SnOct_2$.

Schéma I-13. Formation du dialcoolate.

Les catalyseurs que nous venons de citer sont composés d'étain de valence (II). Il existe également de nombreux amorceurs composés d'étain de valence (IV) tels que les alcoolates dérivés de dibutanoate d'étain. Ils semblent plus réactifs que leurs homologues de valence (II) et conduisent à une cinétique plus contrôlée[77]. Les structures de ces amorceurs peuvent être linéaires, cycliques, spirocycliques avec ou sans groupes fonctionnels (Figure I-6). Ces alcoolates d'étain (IV) offrent un meilleur contrôle que $SnOct_2$ et ils amorcent la polymérisation par ouverture de cycle à des températures relativement faibles. L'ε-caprolactone est ainsi convertie à presque 100% lors de sa polymérisation en masse à 80°C amorcée par le 2,2-dibutyl-2-stanna-1,3-dioxepane.[78]

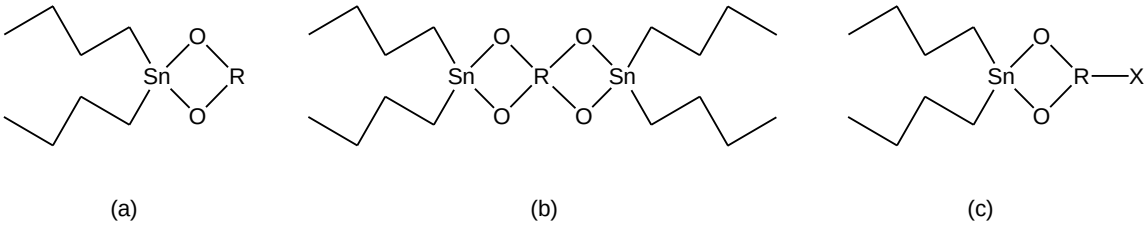


Figure I-6. Amorceurs d'étain (IV) (a) cyclique, (b) spirocyclique, et (c) fonctionnalisés.

Le problème majeur de ces amorceurs à base d'étain demeure leur toxicité à divers degrés. Cependant, l'octoate d'étain est accepté par la FDA (Food and Drug Administration) en tant que stabilisant alimentaire pour des teneurs ne dépassant pas 100 ppm.[79] Cependant, bien que le polymère obtenu soit purifié par précipitation, $SnOct_2$ n'est pas complètement éliminé. Des travaux récents ont toutefois conduit au développement de méthodes permettant de réduire le taux d'étain dans les polymères.[80,81] Malgré tout, des détracteurs suggèrent qu'il peut être avantageux d'utiliser des amorceurs composés d'éléments moins toxiques que l'étain comme le zinc.

e) Les amorceurs à base de zinc

Les catalyseurs à base de zinc (zinc, octoate de zinc, stéarate de zinc, salicylate de zinc et dilactate de zinc) sont préférables pour les applications biomédicales et pharmaceutiques. L'équipe de Michel Vert s'est largement illustrée dans la polymérisation par ouverture de cycle du lactide amorcée par ce type de catalyseurs, notamment avec le D,L-dilactate de zinc ($ZnLac_2$) et le zinc à l'état métal.[82,83,84,85] Les travaux de ce groupe de recherche ont montré que la vitesse de polymérisation, les masses molaires et les réactions de transestérification sont différentes lorsque la polymérisation est catalysée par le zinc par rapport à la polymérisation catalysée par $SnOct_2$. La polymérisation employant l'octoate d'étain est beaucoup plus rapide, présente moins de réactions de transestérification et permet d'obtenir des polymères de masses molaires bien plus grandes. Par contre, les résidus d'étain présents dans le PLA ont été estimés à environ 300-400 ppm contre 20-40 ppm pour le zinc. Les propriétés des polymères obtenus avec les deux catalyseurs sont également différentes en termes de dégradation et d'hydrophobie.[86] Les polymères synthétisés avec un catalyseur à base de zinc sont plus hydrophiles que ceux synthétisés avec de l'octoate d'étain, et par conséquent leur dégradation est plus rapide.

Kricheldorf s'est également intéressé aux catalyseurs à base de zinc. Dans une étude, il compare le $ZnLac_2$ à différents amorceurs composés de zinc.[50,51] Dans l'ensemble, les polymérisations atteignent des conversions assez limitées malgré des temps de polymérisation variant de 20 à 200 heures. Cependant les halogénures de zinc ($ZnCl_2$ et ZnI_2), le glycolate de zinc et le L-mandelate de zinc conduisent à des PLA de faibles masses molaires. Seul $ZnBr_2$ conduit à des PLA de masses molaires du même ordre de grandeur que celles obtenues lorsque $ZnLac_2$ est utilisé. L'emploi conjoint d'un amorceur de type alcool avec le $ZnLac_2$ augmente l'activité du catalyseur et permet un meilleur contrôle de la polymérisation.[87] Ce contrôle est toutefois moins bon qu'avec SnOct2 puisque les masses molaires expérimentales sont assez différentes des masses molaires théoriques.

En conclusion, il semble plausible que la POC amorcée par des dérivés à base de zinc passe par un mécanisme similaire à celui observé avec le système octoate d'étain/alcool. Les catalyseurs à base de zinc sont certes plus attrayants pour leur faible toxicité mais ils présentent plusieurs inconvénients, aussi bien en termes de contrôle que de vitesse de polymérisation.

f) Les amorceurs à base de bismuth

La première polymérisation d'esters cycliques a été réalisée par l'équipe de Kricheldorf,[88] qui a synthétisé des PLLA en employant l'octoate de bismuth comme amorceur de la polymérisation en masse du L-lactide à des températures comprises entre 120 et 180°C. Ce catalyseur a été comparé à 33 autres sels et les

résultats ont indiqué que même dans les conditions de synthèse les plus extrêmes, $BiOct_3$ se révèle être le catalyseur induisant le moins de racémisation. Depuis, de nombreux catalyseurs à base de bismuth ont été étudiés. Par exemple, le L-lactide a été polymérisé avec un système acétate de bismuth ($BiOAc_3$)/alcool.[89] Ce système a été comparé à $SnOct_2$/alcool, pour des polymérisations effectuées dans des conditions identiques. Il en résulte une réactivité plus faible pour le bismuth. Les résultats de polymérisations de l'ε-caprolactone[90] avec ce catalyseur indiquent un mécanisme de type coordination-insertion (Schéma I-14). Le mécanisme débute par l'échange réversible d'au moins un groupe carboxylate contre un alcool et entraîne la formation d'un alcoolate de bismuth, beaucoup plus réactif, qui amorce réellement la polymérisation. Des polymérisations amorcées par un alcoolate de diphényle bismuth (Ph_2BiOEt) ont confirmé ce mécanisme.[91]

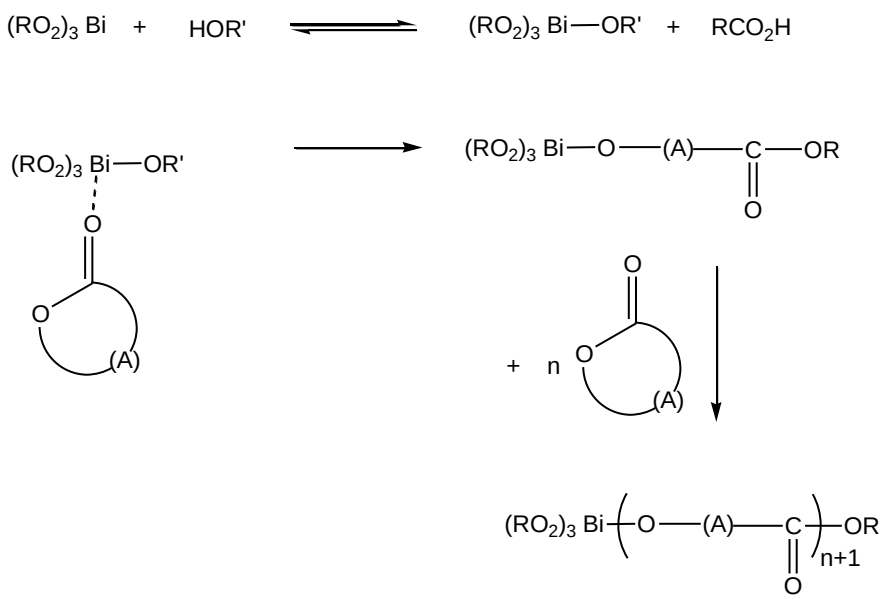


Schéma I-14. Polymérisation amorcée par la combinaison d'un sel de Bi(III) et d'un alcool. Mécanisme de coordination-insertion.

La réactivité des halogénures de bismuth a été aussi explorée pour la POC de l'ε-caprolactone.[92] Il a été rapporté que le BiF_3 n'est pas réactif, probablement à cause de son réseau cristallin très stable et de sa faible solubilité dans l'ε-caprolactone. Avec les trois autres halogénures de bismuth, la polymérisation s'est déroulée avec succès. La réactivité de ces catalyseurs a été classée par ordre croissant : $BiCl_3 < BiBr_3 < BiI_3$. Plus récemment, trois trialcoxydes de Bismuth(III) $Bi(OR)_3$ portant des ligands alcoolates de tailles variables [R = i-Pr (1), t-Bu (2), et $C(CH_3)_2$-$CH(CH_3)_2$ (3)] ont été préparés et utilisés comme catalyseurs pour la POC des lactides et de ε-caprolactone [93]. Contrairement au $Bi(OiPr)_3$ qui ne présente aucune activité vis-à-vis de la POC du lactide et de ε-caprolactone, les deux autres complexes 2 et 3 portants des groupements alcoolate plus encombrants ont montré une forte réactivité par rapport à la POC du lactide dans le toluène à 75 °C et de l'ε-caprolactone en masse à 120 °C. Les caractéristiques d'une polymérisation vivante contrôlée par ces catalyseurs ont été vérifiées par les courbes représentant l'évolution de la valeur de la masse molaire en fonction de la conversion qui sont linéaires, indiquant que la formation d'oligomères cycliques par transestérification intramoléculaire est faible. De plus, les valeurs des masses molaires mesurées sont en bon accord avec celles

calculées à partir du rapport [Monomère]/[Amorceur] ((Mn)exp= f($[M]_0/[A]_0$)) et les courbes $\ln([M]_0/[M]_t)=f(t)$ sont linéaires jusqu'à des conversions élevées, ce qui indique que les réactions de terminaisons sont très limitées.

En général, les catalyseurs à base de bismuth sont moins réactifs que l'octoate d'étain mais ils induisent moins de réactions de transestérification. Cependant, lors des copolymérisations ε-CL + (glycolide ou lactide) réalisées avec divers sels ou complexes de bismuth, les résultats ont indiqué de forts taux de diades ou de triades alternées et des longueurs de séquences plus faibles que dans le cas des POC catalysées par $SnOct_2$.[94,95,96] Cela signifie que les catalyseurs à base de bismuth favorisent la formation de copolymères alternés. Les mécanismes de polymérisation des catalyseurs de bismuth et d'étain impliquent certaines différences dans la coordination et l'insertion des monomères, même si un mécanisme de coordination-insertion a lieu dans les deux cas. A l'heure actuelle, aucun mécanisme satisfaisant ne fournit d'explication à propos de cette formation prédominante de triades alternées. Les polymères obtenus ont donc des propriétés différentes, ce qui aura des conséquences sur la vitesse de dégradation hydrolytique et sur les applications potentielles.

g) Les amorceurs à base de terres rares

Les premières polymérisations de lactones amorcées par des alcoolates de terres rares ont été rapportées par McLain et Drysdale, il y a une vingtaine d'année.[97,98] Ces amorceurs présentent des réactivités similaires aux amorceurs anioniques et des sélectivités comparables aux amorceurs à base de métaux de transition. Leur réactivité est cependant beaucoup plus grande que celle des alcoolates d'aluminium, en particulier vis-à-vis du lactide.[99,100] Ces amorceurs à base de terres rares sont des halogénures, des acétates et des alcoolates. Cependant, les alcoolates conduisent aux résultats les plus intéressants.

Les amorceurs tels que les alcoolates d'yttrium, de lanthane et de samarium permettent de synthétiser des polyesters de hautes masses molaires dans des conditions relativement douces et sur de courtes durées. C'est le cas de la polymérisation de l'ε-caprolactone effectuée à température ambiante avec des alcoolates d'yttrium.[101,102] Cependant, les alcoolates de lanthanides se présentent souvent sous forme agrégée, ce qui complique l'étude des mécanismes. Plusieurs études ont alors utilisé des alcoolates de terres rares associés à un alcool. L'échange *in situ* entre les groupes alcoolates du complexe et ceux de l'alcool conduit à la formation d'un alcoolate non associé qui permet le contrôle de la polymérisation d'esters cycliques.[103,104,105,106]

Contrairement à $Al(i\text{-}OPr)_3$, la polymérisation avec les alcoolates de terres rares se déroule sans période d'induction et toutes les données confirment un mécanisme de coordination-insertion identique à celui décrit pour les alcoolates d'aluminium.

II.3. La polymérisation des lactones par voie enzymatique

La polymérisation des lactones par voie enzymatique a le bénéfice de ne pas nuire à l'environnement, ce qui en fait un outil très prometteur. La polymérisation catalysée par les enzymes, plus précisément des lipases[*], peut suivre un mécanisme de polycondensation ou de polymérisation par ouverture de cycle. De plus, elle possède de nombreux avantages :[107]

[*] Les lipases sont des enzymes hydrosolubles que l'on trouve dans la plupart des organismes (microbes, plantes et règne animal). Ce sont des estérases capables d'hydrolyser les triglycérides en glycérol et acide gras.

- Les réactions sont réalisées dans des conditions douces (température, pression, pH…) et procèdent avec une grande énantio- et régio-sélectivité.
- Les lipases proviennent des ressources renouvelables. Elles sont recyclables, peuvent être séparées aisément des polymères synthétisés, être utilisées en masse, en milieu organique et à diverses interfaces.
- Des polymères de structures bien définies sont obtenus.
- Il n'est pas nécessaire d'extraire l'eau et l'air du milieu de réaction lors de l'emploi des lipases, contrairement aux catalyseurs organométalliques pour lesquels certaines précautions doivent être prises.
- Alors que les lactones de petite taille (cycles de 4 à 7 membres) sont facilement polymérisables avec les catalyseurs organométalliques (tensions de cycle élevées), la polymérisation des grandes lactones est lente et les polymères résultants ont de faibles masses molaires. Par contre, les lipases ont la capacité de polymériser des macrolides (lactones à 14, 15 ou 16 carbones) dans des conditions de polymérisation normales.

La possibilité de polymériser des lactones avec des enzymes a été démontrée en 1993 par deux groupes de recherche distincts, Kobayashi et al.[108] Knani et al.[109] Ces équipes ont polymérisé l'ε-caprolactone et la δ-valérolactone grâce aux lipases *Pseudomonas fluorescens*, *Candida cylindracea* et la lipase de pancreas porcin. La polymérisation de l'ε-caprolactone par cette voie reste la plus étudiée. La lipase CA (*Candida antartica)* semble la plus efficace pour synthétiser la PCL dont la masse molaire peut être relativement élevée (47 000 g/mol) si les conditions sont appropriées.[110] Depuis, d'autres enzymes ont été testées et la plus employée est connue sous le nom commercial de Novozyme-435.

En général, comme dans le cas des catalyseurs chimiques, la polymérisation enzymatique par ouverture de cycle des lactones donne de meilleurs résultats que la polycondensation.[111] L'étape clé réside dans ce cas précis dans la formation d'un complexe entre la lactone et la lipase qui conduit à l'ouverture du cycle pour donner un monomère activé par l'enzyme,[112] d'où un mécanisme de « monomère-activé ». L'amorçage consiste alors en une attaque nucléophile d'un alcool ou de l'eau sur le carbone de la fonction carbonyle du monomère activé et produit un acide ω-hydroxycarboxylique. La fonction hydroxyle terminale de cet acide subit l'attaque nucléophile d'un autre monomère activé par l'enzyme, ce qui entraîne la propagation (Schéma I-15).

Le tableau I-4 présente les données de quelques polymérisations effectuées avec différentes lipases. Au vu des résultats, il semble difficile d'obtenir à la fois une conversion élevée, de fortes masses molaires et une dispersité faible. De plus, l'utilisation d'enzymes a quelques inconvénients puisque leur prix est élevé et les quantités à introduire sont importantes pour réaliser une polymérisation (20 à 50% en masse par rapport au monomère). Toutefois, la recherche est très active dans ce domaine et témoigne du potentiel de cette voie de synthèse.

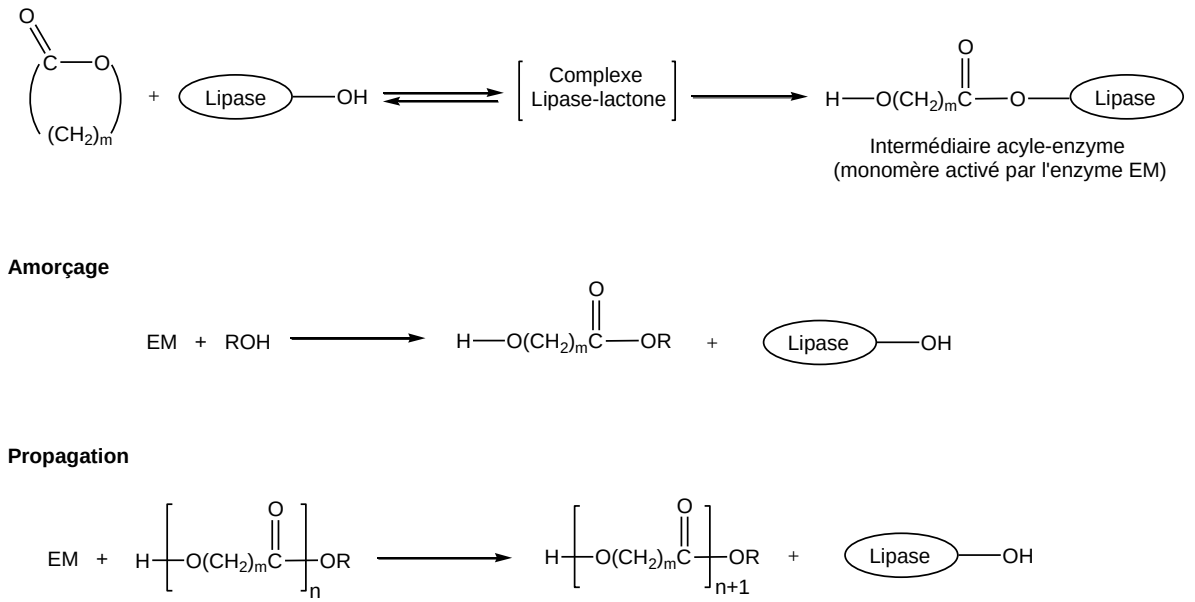


Schéma I-15. Mécanisme de la polymérisation par ouverture de cycle des lactones catalysée par les lipases.

Tableau I-4. Quelques exemples de polymérisations par voie enzymatique.[113]

Monomère	Lipase	Conversion (%)	$\overline{M_n}$ (g/mol)	$M_w/\overline{M_n}$
ε-CL[a]	*Candida cylindracea* (lipase CC)	75	3300	2,5
ε-CL	*Pseudomonas fluorescens* (lipase PF)	85	7000	2,2
ε-CL	Porcine pancreas lipase (PPL)	69	2500	1,9
δ-VL[b]	*Pseudomonas fluorescens* (lipase PF)	95	1900	3,0
PDL[c]	*Aspergillus niger* (lipase A)	16	2800	1,7
PDL	*Candida cylindracea* (lipase CC)	54	5800	2,5
PDL	*Candida rugosa* (lipase CR)	21	2500	1,6
PDL	*Penicillium roqueforti* (lipase PR)	12	3500	1,4
PDL	*Pseudomonas fluorescens* (lipase PF)	97	2800	2,2

[a] ε-caprolactone, [b] δ-valérolactone, [c] 15-pentadécanolide

II.4. La polymérisation des lactones par ouverture de cycle catalysée par des composés non métalliques

Ces dernières années, différents groupes de recherche se sont intéressés à la polymérisation par ouverture de cycle catalysée par des composés non métalliques. Ces organocatalyseurs, de nature variée, permettent de s'affranchir du problème de l'élimination du métal tout en conservant les avantages des catalyseurs métalliques. Parmi ces catalyseurs nous pouvons citer les dérivés de pyridine, les carbènes ou encore les thiourées.[114]

II.4.1. Les carbènes

Les diaminocarbènes (NHCs pour *N*-Heterocyclic carbenes) sont des carbènes cycliques ayant deux substituants azotés -donneurs (Figure 1-7). Le doublet libre de l'azote et l'orbitale p- du carbène sont parallèles, permettant ainsi une compensation de la lacune électronique du carbène. Le doublet libre de ce composé est quant à lui stabilisé par effet inductif des deux azotes électro-négatifs. Ces carbènes singuliers sont donc nucléophiles[115]. C'est donc ce caractère qui a été exploité lors de la polymérisation de monomères cycliques.

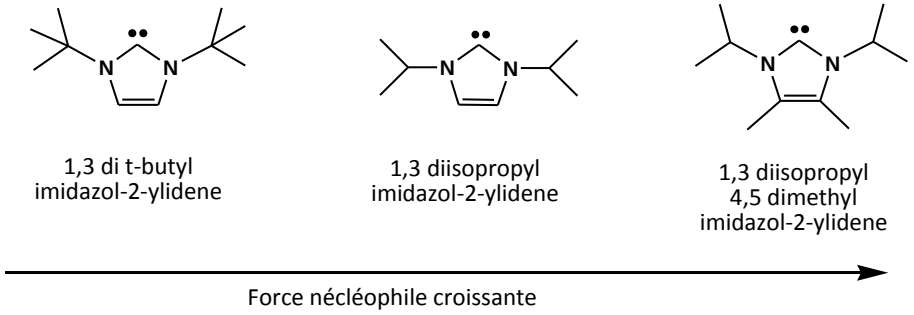


Figure I-7 : Structure de quelques carbènes utilisés pour la polymérisation de l'ε-CL.

J. Hedrick et R. Waymouth ont utilisé les carbènes pour la polymérisation de l'ε-caprolactone[116]. Le mécanisme de polymérisation (Schéma I-16) fait appel à une addition nucléophile du carbène sur le monomère, créant une espèce zwitterionique. La propagation est alors anionique. Enfin, lors de l'étape de terminaison (après ajout d'un alcool R'OH), le catalyseur est régénéré et la chaîne en croissance est stoppée.

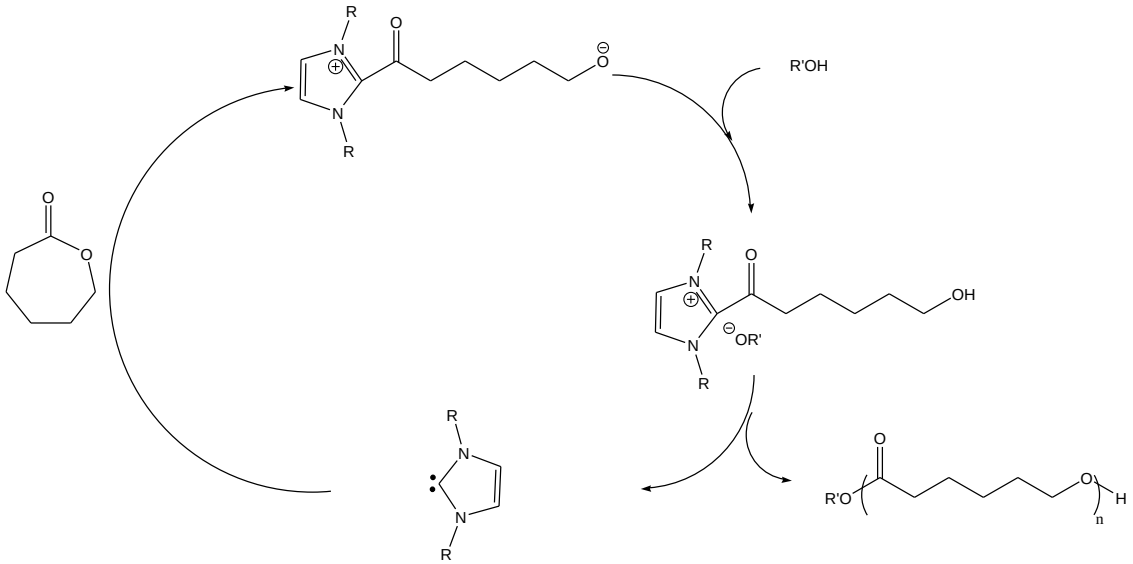


Schéma I-16. Mécanisme proposé pour la POC de l'ε-CL catalysée par NHC.

L'originalité de leur travail repose notamment sur l'utilisation d'un amorceur tétrafonctionnel : le pentaérythritol (Schéma I-17) qui leur permet d'obtenir une PCL en étoile à 4 branches. Les pourcentages de conversion obtenus sont de l'ordre de 95%, les masses molaires des polymères sont supérieures à 20 000 g/mol et les dispersités sont comprises entre 1,15 et 1,37. La réaction est rapide (temps moyen de réaction de 1 heure) mais pas totalement contrôlée au vu des valeurs des dispersités.

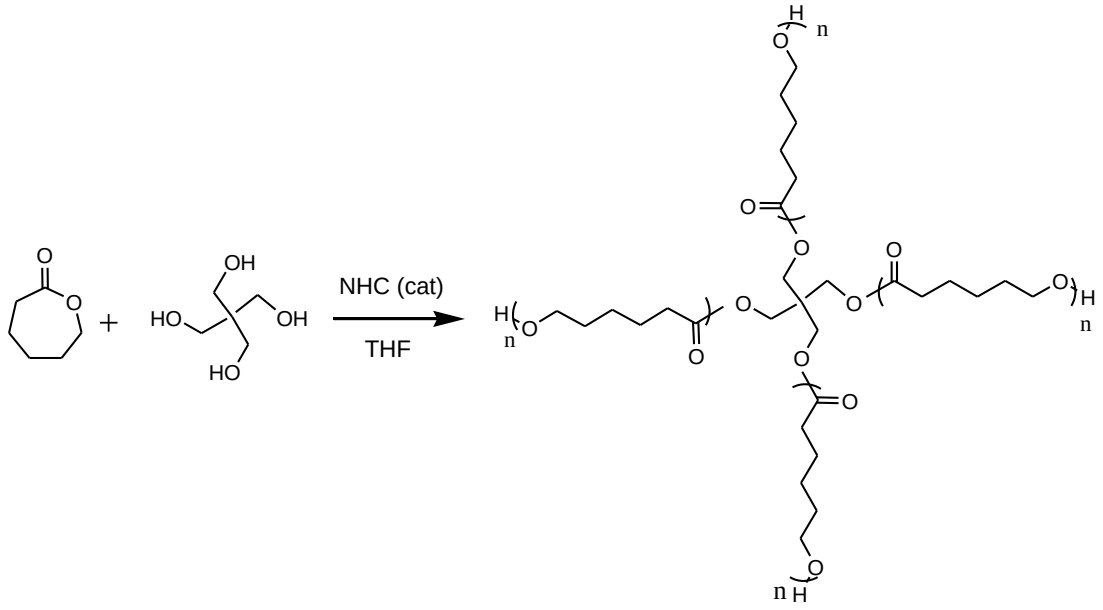


Schéma I-17. Synthèse du PCL amorcé par le pentaérythritol en présence du catalyseur NHC.

Cette équipe de recherche a également effectué la POC du lactide selon la même catalyse[117], à température ambiante dans le THF et sans ajout de pentaérythritol. Dans ce cas, les polylactides obtenus sont des macrocycles. Le mécanisme est proposé en Schéma I-18. Après addition du carbène (IMes) sur le monomère (M), une espèce zwitterionique est formée puis la propagation est de type anionique.

Les durées d'expériences sont relativement courtes : quelques secondes (25 sec) suffisent pour former les macrocycles avec des conversions élevées. Cependant, le contrôle de la réaction n'est pas parfait. Les dispersités relevées sont supérieures à 1,20. Le caractère vivant de la polymérisation a cependant été démontré par les auteurs. Les calculs de constantes de vitesse de réaction permettent d'estimer k_a = 0,57 L $Mol^{-1}.s^{-1}$ et k_p = 17 L $Mol^{-1}.s^{-1}$). Les études cinétiques et mécanistiques de la polymérisation ont montré que l'étape limitante est l'amorçage et que l'étape la plus rapide est la cyclisation des polylactides. Le mécanisme de cyclisation comprendrait un équilibre de dépolymérisation tant que la réaction n'est pas stoppée avec le disulfure de carbone.

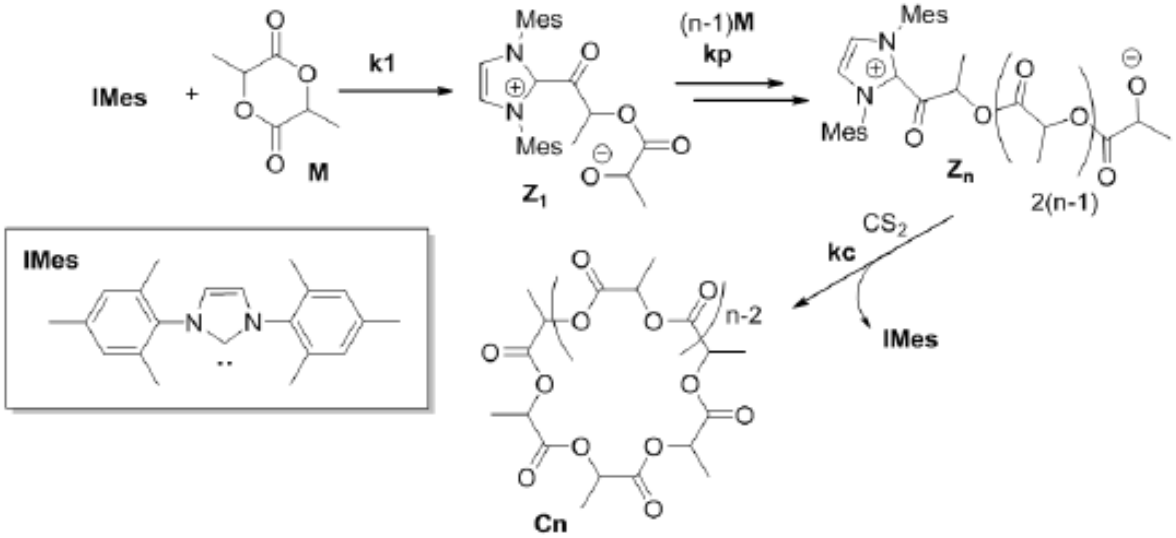


Schéma I-18. Mécanisme proposé pour la POC du lactide en présence de carbène IMes.

II.4.2. L'utilisation de TBD dans la polymérisation des lactones

Le mécanisme de POC des monomères hétérocycliques catalysée par le triazabicyclodécène (TBD) a été décrit dans un premier temps[118,119] via un mécanisme d'addition nucléophile de TBD sur la lactone (Schéma I-19).

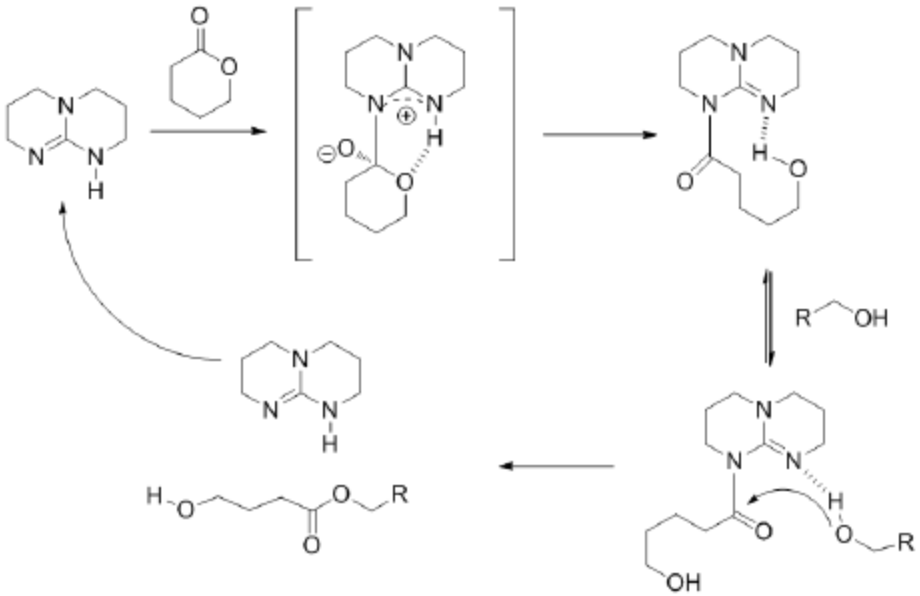


Schéma I-19. Mécanisme de POC de la δ-valérolactone en présence de TBD.

Selon le mécanisme proposé, l'atome d'azote le plus nucléophile du TBD attaque le carbone de la fonction carbonyle de la δ-valérolactone pour former une espèce intermédiaire zwitterionique. La charge positive de cette espèce est stabilisée par mésomérie sur la fonction guanidinium. Cet intermédiaire évolue vers la formation d'un amide stable après l'ouverture de la lactone. L'amorceur (ROH), activé par la liaison hydrogène avec le TBD, attaque le carbonyle de la fonction amide créée par la liaison entre le catalyseur et la lactone

ouverte. Cette liaison amide se brise pour produire un polyester portant une fonction alcool terminale et régénérer le TBD.

Ce catalyseur bifonctionnel est très efficace dans la POC des lactones puisqu'en sa présence la conversion de la δ-valérolactone est rapide (91% en 30 minutes) [à 0,5% molaire (2M en monomère, 1% en amorceur dans le C_6D_6)]. La conversion de l'ε-caprolactone en PCL est de 76% en 5 heures (2M en monomère, 2% en amorceur dans le d_6-benzène). Plusieurs études mécanistiques ont été réalisées sur la POC mettant en jeu le TBD. En effet, il y a deux possibilités : la première implique une attaque nucléophile avec formation d'une espèce zwitterionique et propagation anionique comme décrit par Hedrick et Waymouth[118,119] et la deuxième, thermodynamiquement plus favorable, opérerait uniquement par liaison hydrogène comme postulé par Goodman[120]. A la suite de l'article de Goodman sur la comparaison du coût énergétique de ces deux mécanismes possibles, Hedrick et Waymouth ont publié un mécanisme basé uniquement sur l'interaction supramoléculaire entre le TBD et les lactones[114].

II.4.3. L'utilisation des phosphazènes dans la polymérisation des lactones

Hedrick et Waymouth ont également utilisé les phosphazènes comme catalyseurs pour la POC de la δ-valérolactone et de l'ε-caprolactone en présence d'amorceur ROH[121]. Les phosphazènes ont un pKa de 27 environ dans l'acétonitrile et possédent un fort pouvoir nucléophile qui peut cependant être fortement diminué en cas d'encombrement stérique. D'après les travaux déjà effectués avec le BEMP (2-tert-butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine), le mécanisme de la POC des lactones se ferait exclusivement par liaison hydrogène entre le catalyseur et l'amorceur de type alcool introduit dans le mélange réactionnel (Schéma I-20).

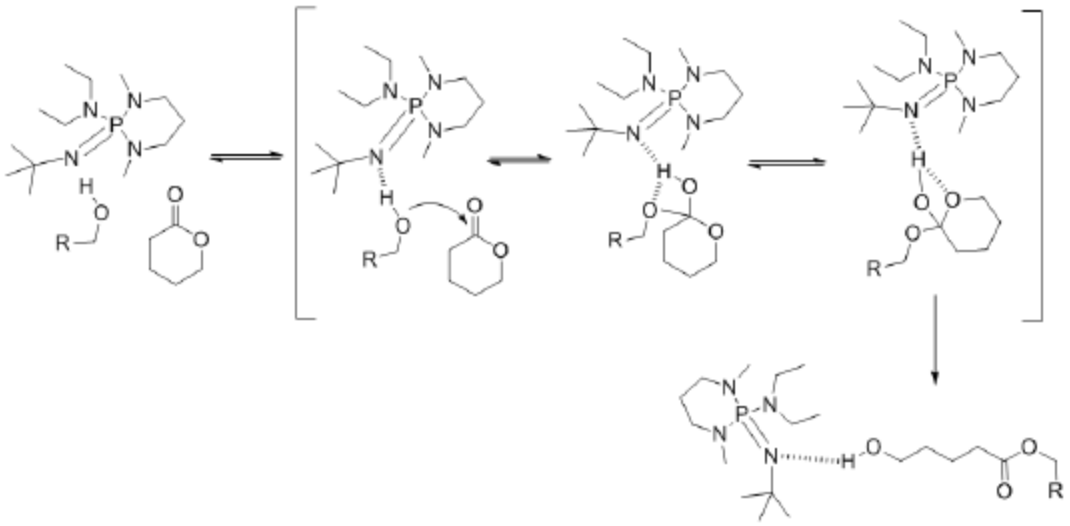


Schéma I-20. Mécanisme postulé pour la POC de la δ-valérolactone en présence du phosphazène BEMP.

L'activation de l'amorceur grâce au phosphazène par l'établissement de liaisons hydrogène entraînerait l'attaque de celui-ci sur la fonction C=O de la lactone. Les états de transition décrits par les auteurs font appel à

plusieurs liaisons hydrogène entre le catalyseur et la lactone substituée par l'amorceur. Après l'ouverture du monomère, une liaison hydrogène subsiste entre le bout de chaîne en croissance et le catalyseur afin de permettre la polymérisation. Les résultats obtenus par cette équipe avec la δ-valérolactone et l'ε-caprolactone montrent que la réaction n'est pas rapide et que le catalyseur n'est pas très efficace[121]. En effet, il faut 45 heures en présence de BEMP à 2% molaire et 1% molaire d'alcool sans solvant pour obtenir 93% de conversion en polyvalérolactone. En ce qui concerne l'ε-caprolactone, il faut 240 heures à 80°C dans le toluène, en présence de 1% molaire de catalyseur et d'amorceur pour obtenir 14% de conversion en PCL. Ces composés ne sont pas non plus efficaces pour la polymérisation du lactide (95% de conversion en 33 heures avec 2% molaire de phosphazène et 1% molaire en amorceur).

II.4.4. L'utilisation de DBU et de MTBD dans la polymérisation des lactones

Hedrick et Waymouth ont aussi été les premiers à utiliser la DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène) et le MTBD (7-Méthyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ène) en organocatalyse supramoléculaire pour la POC de la δ-valérolactone et de l'ε-caprolactone,[118,121] associés à la thiourée. Le mécanisme postulé est sensiblement le même qu'avec le lactide[118] (Schéma I-21).

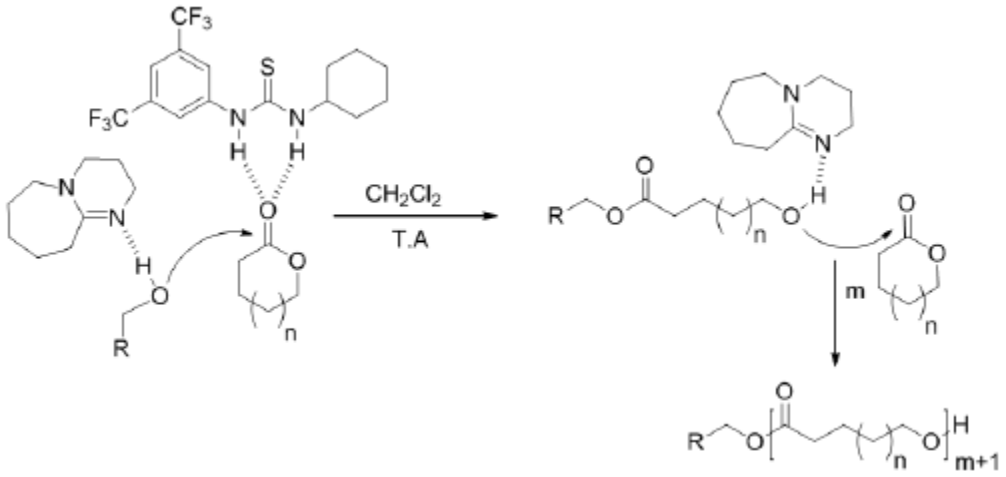


Schéma I-21. Mécanisme de la POC de la δ-valérolactone par voie supramoléculaire.

La thiourée fait une liaison hydrogène avec l'oxygène du carbonyle de la fonction ester du monomère. Cela active l'électrophilie du carbone de cette fonction. Simultanément, la DBU et l'alcool interagissent via une autre liaison hydrogène qui active la nucléophilie de l'amorceur. Ces activations permettent à l'amorceur d'attaquer la lactone. L'espèce propageante est alors un alcool primaire. Lors de l'étape de propagation, la DBU fait une liaison hydrogène avec le bout de chaîne en croissance pour activer la nucléophilie de l'alcool terminal et ainsi permettre la polymérisation. Avec ces systèmes, les temps de polymérisation sont courts : 4 heures pour 95% de conversion en polyvalérolactone (à 2M en monomère, 5% molaire en catalyseur, 1% molaire en amorceur dans C_6D_6). En ce qui concerne la synthèse de la PCL, la vitesse de polymérisation est plus lente : cinq jours sont nécessaires pour atteindre une conversion de 78% dans les mêmes conditions expérimentales que celles décrites pour la formation de la polyvalérolactone. Les dispersités sont inférieures à 1,10. Cela prouve que les POC en présence des systèmes catalytiques thiourée + amidine et thiourée + guanidine sont contrôlées. De

plus, cette équipe de chercheurs a aussi démontré, à l'aide de dosage suivi RMN ^{1}H (dans C_6D_6), l'interaction de type liaison hydrogène entre la thiourée et le monomère (K = 39 M^{-1} avec la δ-VL et K = 42 M^{-1} avec l'ε-CL) mais aussi entre le co-catalyseur et l'amorceur (MTBD en interaction avec le phénylméthanol, K = 14 M-1)[118].

III. Conclusion

Nous avons pu constater tout au long de cette étude bibliographique que les polyesters aliphatiques apparaissent très intéressants. Selon des études précédentes, ces polymères pourraient présenter des propriétés de dégradation en adéquation avec les besoins de notre application. D'autre part, nous avons constaté à travers ce chapitre, que l'utilisation d'une POC pseudo-anionique (coordination-insertion) permet, sous certaines conditions, d'accéder à un contrôle correct des paramètres macromoléculaires. L'étude de la POC de l'ε-caprolactone en utilisant divers catalyseurs sera décrite dans le chapitre II de la seconde partie de ce manuscrit.

Partie I : Chapitre II. Etude Bibliographique sur les $PMEO_nMA$

I. Généralités sur les PMEOnMA

Les premiers oligomères d'éthylène glycol fonctionnalisés à leur extrémité par une fonction méthacrylate (EO_nMA) sont apparus dans la littérature (Figure I-8) au cours des années 1980.[122,123] Ces composés sont appelés macromonomères car la fonction méthacrylate peut polymériser, comme un monomère. La motivation initiale derrière l'utilisation de ces composés était la possibilité de créer de nouvelles architectures macromoléculaires ((co)polymères en peigne / greffé) en utilisant des conditions de synthèse qui permettent d'obtenir le contrôle de la polymérisation.

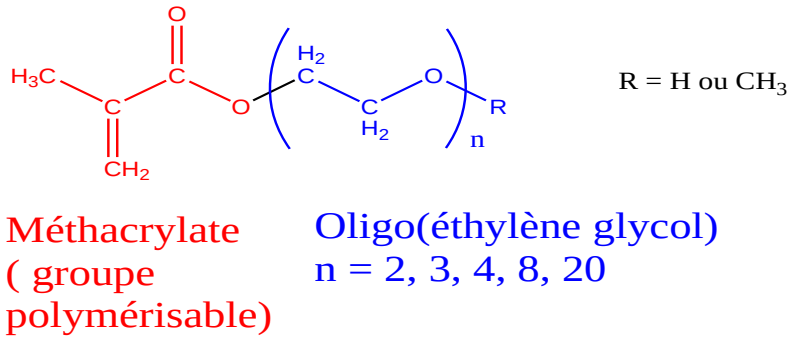


Figure I-8. Formule générale des macromonomères méthacrylates d'oligo(éthylène glycol)

Plusieurs de ces EO_nMA sont commerciaux et leur polymérisation a été étudiée par diverses techniques : polymérisations anionique, radicalaire ou radicalaire par désactivation réversible[‡] comme nous le verrons dans le chapitre suivant. Cette dernière technique permet d'obtenir des homopolymères (poly(EO_nMA) ou PEO_nMA) ou encore des copolymères à blocs amphiphiles ou des copolymères en peigne. De plus, les solutions aqueuses des PEO_nMA présentent des propriétés fascinantes. En effet, en fonction de la structure des chaînes PEO_nMA dont ils sont constitués, les copolymères obtenus peuvent être soit insolubles dans l'eau, soit y être facilement solubles mais jusqu'à une certaine température notée LCST (température critique inférieure de solubilité) dont on reparlera plus tard (paragraphe IV de ce chapitre). On dit alors que ces copolymères sont sensibles à la température ou encore thermosensibles (leurs propriétés sont modifiées sous l'action de la température) [124,125]. Ainsi, les copolymères possédant des parties PEO_nMA peuvent être envisagés pour la construction d'une grande variété de matériaux modernes tels que les

[‡] Polymérisation Radicalaire par Désactivation Réversible (PRDR) remplace désormais la Polymérisation Radicalaire Contrôlée (PRDR), selon les nouvelles règles de nomenclature IUPAC

biocapteurs, les tissus artificiels, les gels intelligents pour la chromatographie et les transporteurs de principes actifs. [126]

Dans la littérature, on rencontre plusieurs types de macromonomères EO_nMA dont la longueur de la chaîne d'oligo(éthylène glycol) varie. n représente alors le degré de polymérisation précis de la chaîne oligo(éthylène glycol). On rencontre également parfois la nomenclature $EOMA_m$ où m est la $\overline{M_n}$ de ces macromonomères lorsque la valeur de n n'est pas bien définie. Outre le groupement polymérisable méthacrylate situé à une extrémité de la chaîne, on trouve dans la plupart des cas un groupe méthoxy à l'autre extrémité (on note plus précisément ces composés MEO_nMA), mais des groupements terminaux éthoxy ou hydroxy sont également fréquents. Parmi les structures possibles, les méthacrylates d'oligo(éthylène glycol) ω-méthoxy (MEO_nMA) (Figure I-9) sont particulièrement intéressants, car la plupart d'entre eux sont commerciaux (Tableau I-5) et produisent des polymères plus ou moins hydrophiles.

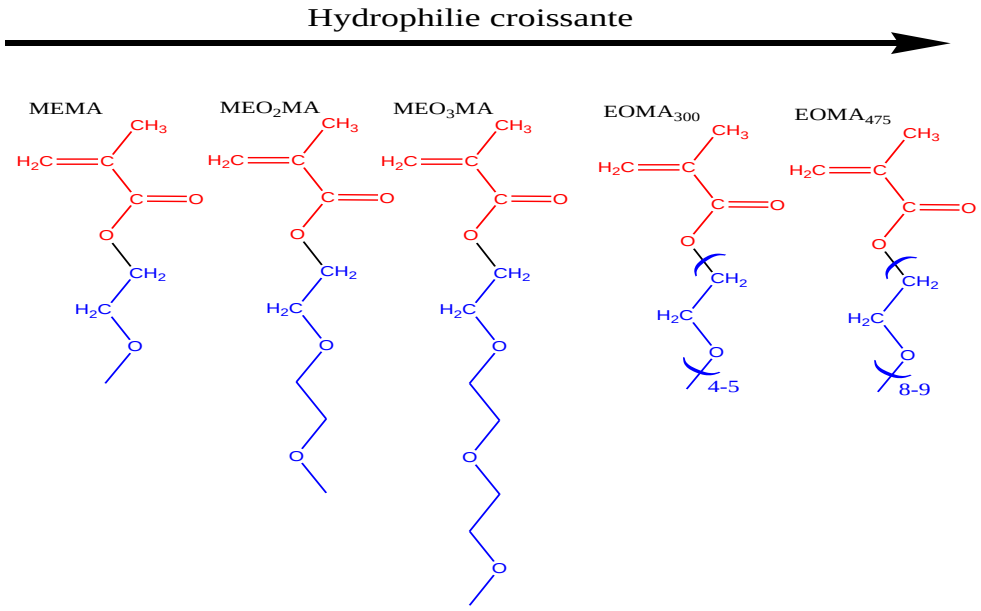


Figure I-9. Structures moléculaires des différents méthacrylates oligo(éthylène glycol) ω-méthoxy. Les parties hydrophobes et hydrophiles de ces produits sont indiquées en rouge et bleu, respectivement.

Tableau I-5. Propriétés des polymères obtenus à partir de divers oligo(éthylène glycol) méthacrylates.

Polymères	Propriétés en milieu Aqueux [a)]	Disponibilité commerciale du monomère	Références
PMMA	Hydrophobe	oui	–
PMEMA [b)]	Non soluble à température ambiante	oui	[127]
$PMEO_2MA$	LCST ~ 26 °C	oui	[128], [129]
$PMEO_3MA$	LCST ~ 52 °C	non	[126],,[130]
$PMEOMA_{300}$	LCST ~ 64 °C	oui	[131,132]
$PMEOMA_{475}$	LCST ~ 90 °C	oui	[133]

a) LCST = température critique inférieure de solubilité
b) PMEMA = Poly(méthacrylate de 2-méthoxyéthyle)

II. Polymérisation des MEOnMA

Les macromonomères MEO_nMA peuvent être polymérisés par plusieurs mécanismes tels que la polymérisation anionique ou polymérisation radicalaire.[134] Cette dernière approche est reconnue comme la méthode la plus simple et la plus polyvalente. En effet, les processus radicalaires sont relativement tolérants vis-à-vis d'une grande variété de groupes fonctionnels. De plus, les découvertes récentes sur les techniques de Polymérisations Radicalaires par Désactivation Réversible (PRDR) telles que la polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP), la polymérisation par les nitroxydes (NMP) et la polymérisation radicalaire par transfert de chaînes réversible par addition-fragmentation (RAFT) ont considérablement élargi les possibilités de synthèse.[135,136,137,138] Dans ce chapitre, nous nous intéresserons uniquement à la polymérisation des MEO_nMA, en prenant soin d'expliquer en détail la technique ATRP puisque c'est celle que nous mettrons en œuvre dans ce doctorat.

II. 1. Polymérisations vivantes et contrôlées

II. 1. 1. Notions

La polymérisation vivante, telle que définie par Szwarc [139], est un processus de croissance des chaînes macromoléculaires sans réactions de transferts et de terminaisons. La concentration en centres actifs est alors constante pendant toute la réaction. Ainsi, il est possible d'obtenir un bon contrôle de la fonctionnalisation des bouts de chaîne ou encore de

synthétiser des copolymères à blocs par addition séquentielle des monomères. Cependant, ceci ne produit pas nécessairement des polymères avec des paramètres macromoléculaires contrôlés. Afin d'observer un bon contrôle des masses molaires moyennes en nombre et en masse (respectivement $\overline{M_n}$ et $\overline{M_w}$) et une faible dispersité (Đ = $\overline{M_w}/\overline{M_n}$), des critères supplémentaires sont requis. L'amorçage de la polymérisation doit notamment être quantitatif et beaucoup plus rapide que la propagation. Dans certains cas, un échange entre des espèces actives et non-actives (espèces dormantes) peut exister, mais il doit alors être au moins aussi rapide que la propagation. De façon analogue à l'appellation « polymérisation vivante », le terme de « polymérisation contrôlée » est recommandé lorsqu'une polymérisation permet d'obtenir le contrôle des masses molaires et des faibles dispersités, alors que les réactions de transferts et de terminaisons ne sont pas totalement éradiquées.

II.1.2. Paramètres à vérifier

Idéalement, un système vivant conduit à l'instant t à un polymère avec un degré de polymérisation moyen en nombre ($\overline{X_n}$) prédéterminé par le rapport de la concentration en monomère consommé à l'instant *t* sur la concentration initiale en amorceur ($\overline{X_n} = \Delta[M]_t/\Delta[A]_0$). La dispersité des chaînes est alors proche d'une distribution de Poisson (Đ ≈ 1+1/$\overline{X_n}$). Expérimentalement, le caractère contrôlé d'un système est évalué en suivant la cinétique de polymérisation ainsi que l'évolution des masses molaires et des dispersités en fonction de la conversion. Les comportements caractéristiques rencontrés lors de diverses polymérisations sont représentés dans la figure I-10.

Un système contrôlé présente plusieurs caractéristiques :

- Une évolution linéaire du ln($[M]_0/[M]_t$) avec le temps est observée (où $[M]_0$ et $[M]_t$ représentent respectivement la concentration initiale et instantanée en monomère) si la réaction est du premier ordre en fonction de la concentration en monomère. Cette évolution témoigne d'une concentration constante en centres actifs . Une accélération de la consommation du monomère ou une période d'inhibition indiqueront un amorçage lent, alors qu'un ralentissement de la cinétique est le signe d'une réduction de la concentration en centres actifs provoquée par des réactions de terminaison. Les étapes de transfert n'ont quant à elles pas d'effet sur la cinétique puisqu'il y a conservation de la concentration en espèces actives.

- Une croissance linéaire des $\overline{M_n}$ avec la conversion indique un nombre constant de chaînes. Des masses plus faibles que les valeurs théoriques traduisent la présence de réactions de transfert, tandis que des valeurs plus élevées témoignent d'un amorçage lent ou d'un couplage des macroradicaux par recombinaison.

- La dispersité doit diminuer avec la conversion pour les systèmes présentant un amorçage instantané et des échanges rapides entre les espèces dormantes et actives. Au contraire, elle doit augmenter quand la contribution des réactions de terminaisons et de transferts devient trop importante.

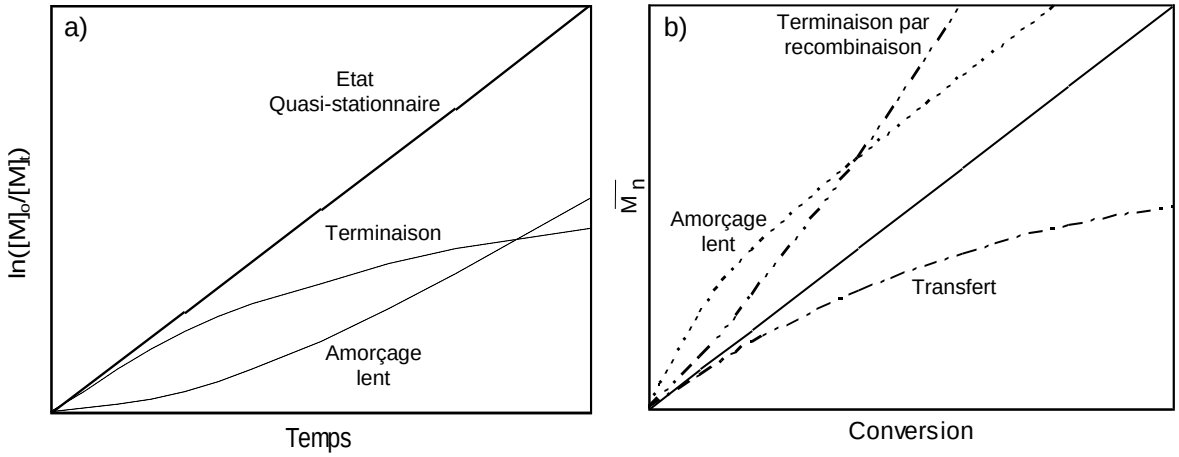


Figure I-10. Effet schématisé de la terminaison, de l'amorçage lent et du transfert au monomère sur

a) la cinétique d'une polymérisation contrôlée et b) sur l'évolution des $\overline{M_n}$.

II. 2. Polymérisation anionique

En 2003, Ishizone et coll. publie la polymérisation anionique vivante du MEO$_2$MA et du MEO$_3$MA et observe un meilleur contrôle de la polymérisation par rapport aux polymérisations radicalaires conventionnelles utilisées jusqu'alors [127]. Ils évaluent ensuite la valeur des LCST des solutions aqueuses de PMEO$_2$MA (26°C) et de PMEO$_3$MA (52°C). La polymérisation anionique du MEO$_4$MA est décrite plus tard[131] et la LCST du PMEO$_4$MA est détectée à 68°C. Même si cette technique de polymérisation est plus ancienne que les PRDR, seuls quelques articles décrivent la polymérisation anionique vivante des MEO$_n$MA. Cela est sans doute lié aux exigences expérimentales pour maîtriser une telle polymérisation. Après plusieurs tests, le meilleur contrôle est observé lorsque la polymérisation anionique est réalisée dans le THF à -78°C, à l'aide diphénylméthylpotassium (CHPh$_2$K) avec un large excès de ZnEt$_2$ (10 à 20 équivalents) utilisé pour son effet "ion commun". Grâce au caractère

vivant de la polymérisation, ces auteurs ont pu former des copolymères à blocs par addition successives des monomères.

Afin d'étudier l'influence de l'architecture macromoléculaire sur le caractère thermosensible du polymère étudié, Deffieux et coll. utilisent les conditions expérimentales précédentes pour obtenir des PEO_2MA vivants, qu'ils désactivent sur un cœur contenant 4 ou 8 bromobenzyles. De cette manière ils synthétisent des $PMEO_2MA$ en étoile à 4 ou 8 branches[140] et prouvent l'influence de l'architecture et du nombre de branches de l'étoile sur la valeur de la LCST (LCST=21°C pour une étoile à 4 branches et LCST=19°C pour une étoile à 8 branches).

II. 3. Polymérisation par Transfert de Groupes (GTP)

Cette technique de polymérisation anionique été découverte au début des années 1980 par DuPont de Nemours. C'est une technique qui permet d'obtenir une polymérisation vivante des (méth)acrylates à température ambiante et dans des conditions expérimentales faciles à mettre en œuvre. L'amorceur (TMS) est un acétal silylé du diméthylcétène qui n'est actif qu'en présence d'un catalyseur nucléophile. HF_2^- ou F^- sont bien adaptés à la polymérisation des méthacrylates alors que les acides de Lewis (halogénures de zinc ou AlR_2Cl) sont adaptés à la polymérisation des acrylates [141,142]. La polymérisation des méthacrylates par GTP peut être résumée par le schéma I-22 :

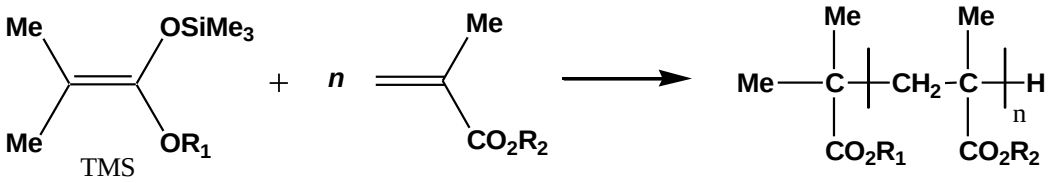


Schéma I-22. GTP des méthacrylates

Bien que plus facile à mettre en œuvre qu'une polymérisation anionique, la GTP requiert toutefois l'absence d'eau et de composés à proton mobile. Les rares articles traitant de la GTP des MEO_nMA portent sur leur homopolymérisation[143] ou leurs copolymérisation et terpolymérisation avec d'autres méthacrylates perfluorés[144] ou non [145,146,147].

Bien que le caractère vivant des chaînes ait été vérifié (formation de copolymère dibloc sans homopolymère résiduel), le caractère contrôlé de la GTP n'est pas indiqué dans ces articles, comme c'est aussi le cas en polymérisation anionique.

II.4. Polymérisation radicalaire conventionnelle

Sans être réellement étudiée sur le plan de la cinétique, la polymérisation radicalaire conventionnelle des MEO$_n$MA a été la première technique utilisée pour polymériser ces macromonomères ou les copolymériser avec d'autres monomères. Elle continue à être régulièrement utilisée dans la littérature pour obtenir facilement des composés à caractériser sur le plan physico-chimique.

Alors que la synthèse des MEO$_n$MA a été décrite en 1982[122, 123], leur première copolymérisation avec le styrène (amorçage par l'AIBN à 60°C dans le THF) est publiée en 1985[2]. Leurs homopolymérisation[148] et copolymérisations avec des monomères tels que le méthacrylate de méthyle (MMA)[149] ou la 2-vinylpyridine (2-VP)[150] paraissent 10 ans plus tard. D'autres azoïques (Figure I-11) ont également été testés comme le VA-061 soluble en solution alcoolique[151] qui permet de mener une copolymérisation des MEO$_n$MA et du styrène en milieu dispersé. Le milieu EtOH/H_2O est d'ailleurs également mis à profit pour copolymériser les MEO$_n$MA en utilisant le persulfate d'ammonium (APS)[152] ou le persulfate de potassium ($K_2S_2O_8$)[153] comme amorceur et obtenir alors des nanoparticules gélifiées de MEO$_n$MA. La photopolymérisation [154] a également été utilisée afin d'obtenir des nanogels.

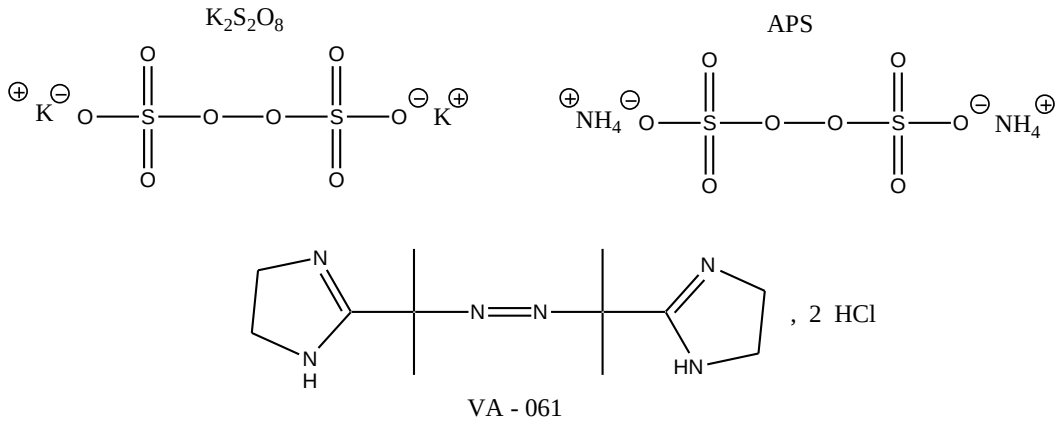


Figure I-11. Quelques amorceurs radicalaires utilisés pour polymériser les MEO$_n$MA

II.5. Principes des polymérisations Radicalaires par Désactivation Réversible (PRDR)

L'établissement d'un équilibre dynamique entre les espèces actives (espèces radicalaires propageantes) et dormantes (espèces non radicalaires, non propageantes) est le principe de base des polymérisations radicalaires par désactivation réversible (PRDR) [155, 156]. Les radicaux alors présents sont soit piégés réversiblement par une terminaison impliquant un

équilibre d'activation/désactivation, soit impliqués dans un « transfert réversible » au cours d'un procédé d'échange dégénératif (Schéma I-23).

Désactivation/Activation

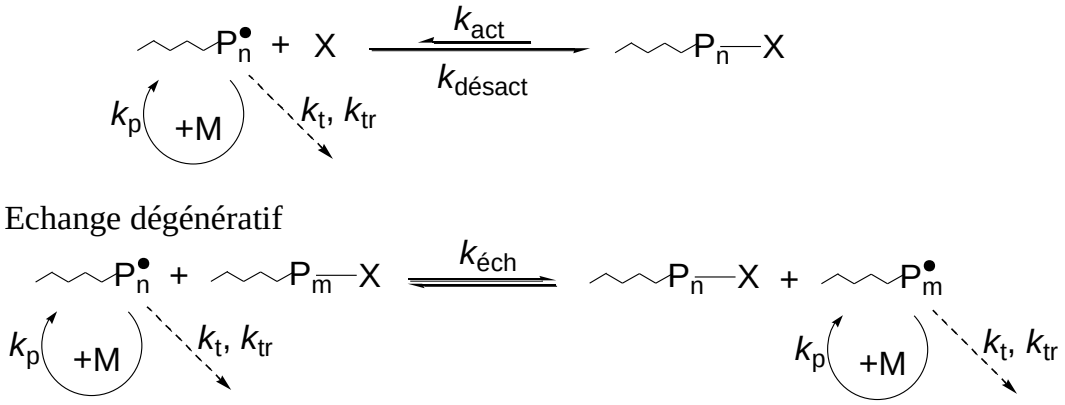


Schéma I-23. Equilibres de désactivation/activation (haut) et d'échange dégénératif (bas) mis en œuvre pour contrôler une polymérisation radicalaire. k_p, k_t, k_{tr}, k_{act}, $k_{désact}$ et $k_{éch}$ sont respectivement les constantes de vitesses de propagation, de terminaison, de transfert, d'activation, de désactivation et d'échange.

Par conséquent, le nombre de radicaux dans le milieu réactionnel à un instant *t* est bien plus faible que dans le cas d'une polymérisation radicalaire conventionnelle. Les espèces actives radicalaires réagissent avec plusieurs monomères pendant quelques millisecondes, avant leur désactivation sous forme d'espèces dormantes qui séjournent pendant plusieurs secondes dans le milieu réactionnel. Cette réduction d'espèces actives ralentit certes la polymérisation, mais permet surtout de limiter les réactions de transfert et de terminaison et d'accroître virtuellement la durée de vie des centres actifs. Si l'échange entre les espèces actives et dormantes est rapide par rapport à la propagation, il permet d'assurer un excellent contrôle de la masse molaire, de la dispersité, et donc de l'architecture du polymère obtenu.

Le développement de plusieurs PRDR a permis de développer au cours des années 90 une technique concurrente aux autres polymérisations contrôlées ou vivantes (anionique, cationique, de coordination et par ouverture de cycle). Trois mécanismes principaux d'activation réversible des centres actifs ont été développés : la dissociation-recombinaison (cas de la NMP), le transfert de chaîne dégénératif (cas de la RAFT) et le transfert d'atome (cas de l'ATRP).

II.6. Polymérisation contrôlée par les nitroxydes (NMP)

L'ère moderne de la PRDR commença en 1993 lorsque M. K. Georges qui utilisa le 2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy (TEMPO) pour polymériser le styrène[157]. Au cours de cette polymérisation, le TEMPO (Figure I-12) était utilisé comme radical libre stable (Stable Free Radical, SFR), permettant de désactiver momentanément les chaînes radicalaires en croissance.

La polymérisation à l'aide de SFR (SFRP) regroupe l'utilisation de radicaux stables tels que les nitroxydes (**N**itroxyde **M**ediated **P**olymerization, NMP)[158, 159, 160, 161, 162] , les Iniferters (**Ini**tiator Trans**fer** Agent **Ter**minator)[163], des radicaux libres dérivés de la triazolinyle[164], d'(arylazo)oxyde[165], du borinate[166] et du verdazyle[167] (Figure I-12). On peut également citer l'utilisation de complexes à base de métaux de transition tels que Mo[168], Os[169], Fe[170] et Co (Figure I-13)[171, 172, 173].

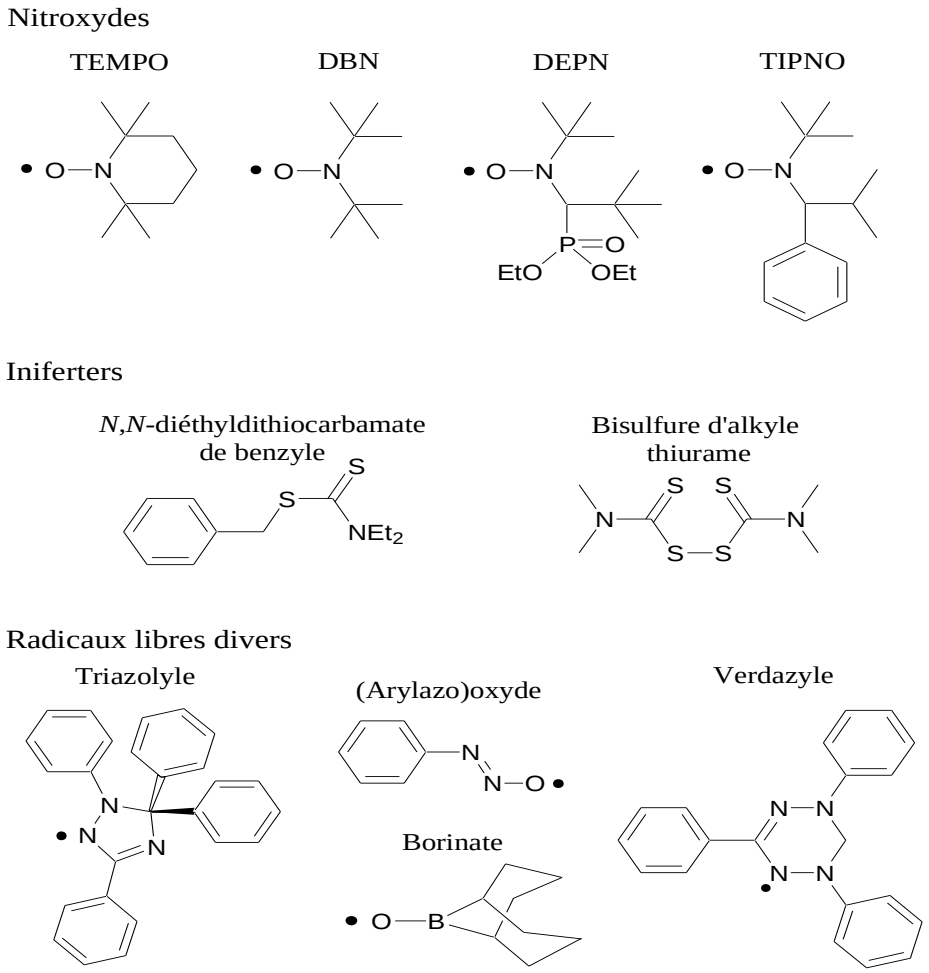


Figure I-12. Exemples de nitroxydes, d'iniferters et divers radicaux libres utilisés comme radicaux libres stables.(DEPN = SG1)

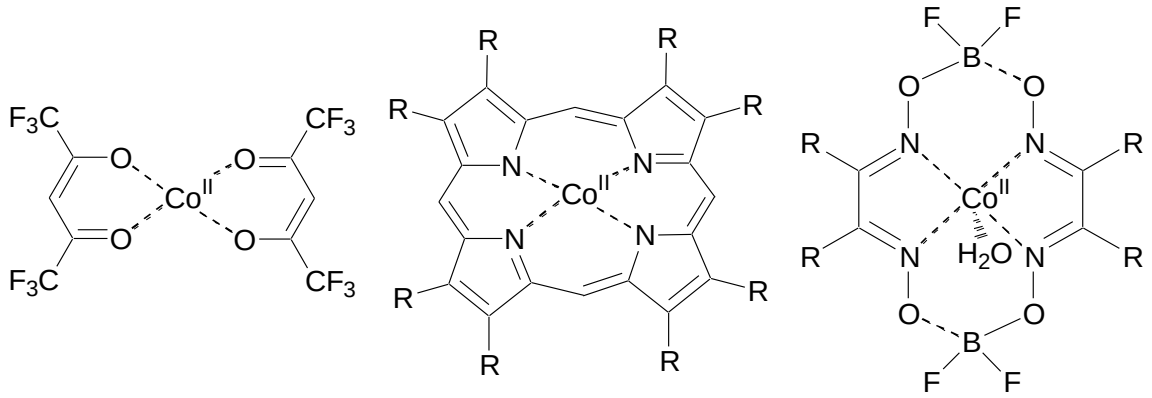


Figure I-13. Complexes à base de cobalt employés en SFRP.

Le contrôle d'une NMP est atteint grâce à un équilibre dynamique entre l'espèce dormante alkoxyamine et le radical libre propageant (Schéma I-24). Dans ce cas, le radical libre stable (par exemple TEMPO) ne doit pas réagir avec lui-même, ni amorcer la polymérisation, ni participer à des réactions secondaires telles que l'abstraction d'un atome d'hydrogène en β. La liaison C-O de l'alkoxyamine est relativement forte. Aussi, la constante d'équilibre (K_{eq}) d'une NMP (rapport des constantes de vitesse de dissociation (k_d) et de recombinaison (k_{rec})) est généralement faible. Par exemple, K_{eq} est proche de 1,5 10^{-11} mol L^{-1} dans le cas de la NMP du styrène en masse à 120°C [154].

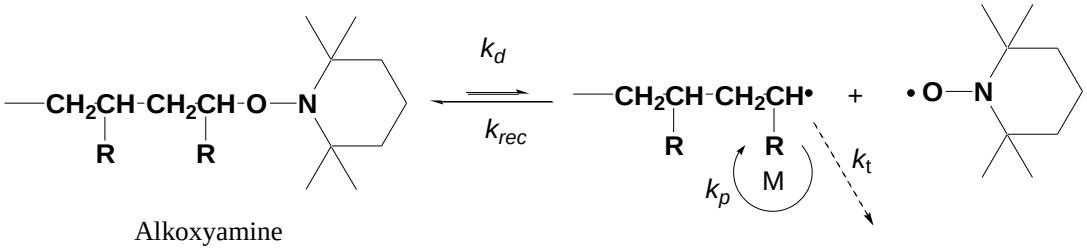


Schéma I-24. Réaction d'équilibre d'une NMP. Cas particulier du TEMPO.

Les NMP utilisant le TEMPO sont efficaces dans le cas des monomères styrèniques. Cependant, elles sont inappropriées dans le cadre de la polymérisation des (méth)acrylates et de plusieurs autres monomères puisque l'équilibre est alors trop fortement déplacé vers les espèces dormantes. La polymérisation peut néanmoins être accélérée si la concentration en TEMPO est diminuée. Cela peut être effectué, par exemple, par une lente auto-destruction du TEMPO grâce à l'ajout progressif d'additifs ou de radicaux[174, 175, 176]. Cette auto-destruction est observée spontanément lors de la polymérisation thermique du styrène, auto-amorcée.

Les effets stériques des nitroxydes et du radical en croissance dérivé du méthacrylate de méthyle (MMA) limitent le contrôle de sa NMP[177, 178, 179]. Une solution proposée pour résoudre ce problème consiste à ajouter une petite quantité de styrène au MMA (environ 10%

molaire)[159] à polymériser. D'autres nitroxydes ont cependant été récemment développés afin de rendre la liaison C-O plus labile. On peut citer le N-*tert*butyl-N-(1-diéthylphosphono-2,2-diméthylpropyl)nitroxyde (DEPN mieux connu sous le nom SG-1)[173, 180] et le 2,2,5-triméthyl-4-phényl-3-azahéxane nitroxyde (TIPNO)[157] (Figure I-12). De tels nitroxydes possèdent un hydrogène sur un des carbones en α de l'azote, ce qui les rend très stables et assurent une décomposition rapide de l'alkoxyamine correspondante. Bien que cette technique de PRDR soit la première à avoir été reportée dans la littérature, elle demeure peu employée pour la polymérisation des méthacrylates et donc des MEO_nMA à cause de la présence de nombreuses réactions secondaires.

L'étude détaillée de la NMP des macromonomères d'oligo(éthylène glycol) de différentes longueurs, et terminés par des groupes polymérisables styrénique[181, 182, 183] ou acrylique[179], est reportée en utilisant le mélange TPPA/TPANO (Figure I-14) à 120°C dans l'anisole. Les EO_nMA ont quant à eux été copolymérisés avec le styrène en employant le système AIBN/TEMPO à 125°C dans le xylène. L'emploi d'un large excès de styrène a ici permis aux auteurs d'observer une polymérisation contrôlée[184]. L'influence de la longueur des EO_nMA sur la copolymérisation a également été étudiée. Leur copolymérisation avec l'hexafluorostyrène à également été reportée en employant le nitroxyde SG1 dans le THF[185] (Figure I-12). Ce dernier radical stable a été employé pour copolymériser, de façon contrôlée, les MEO_nMA avec des comonomères comme le styrène[186], l'acrylonitrile[187] ou le 9-(4-vinyl benzyl)-9H-carbazole[188].

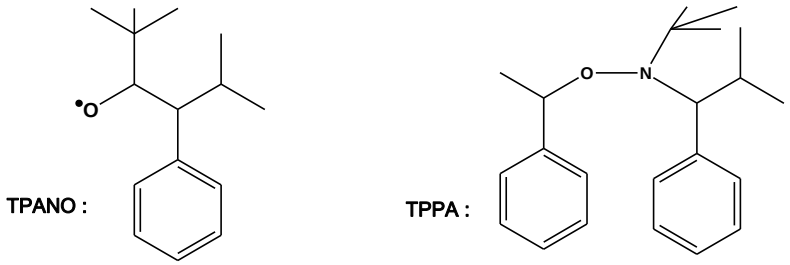


Figure I-14. Couple de nitroxyde/alcoxyamine utilisé dans le cadre de la polymérisation des macromonomères d'oligo(éthylène glycol)

II.7. Polymérisation contrôlée par RAFT

II.7.1. Principe

A l'opposé de la NMP, la polymérisation par RAFT[189,190] (Reversible Addition-Fragmentation Transfer) repose sur un équilibre entre espèces radicalaires actives et espèces dormantes établi grâce à l'utilisation d'agents de transfert (noté CTA pour "Chain Transfer Agent") de type thiocarbonylthio par exemple. Le contrôle de la polymérisation radicalaire est

atteint grâce à un transfert réversible au cours duquel des échanges dits « dégénératifs » se produisent : une chaîne dormante P_m–Z est attaquée par une chaîne en croissance $P_n^{\bullet}$ pour former une nouvelle espèce dormante P_n–Z et une nouvelle espèce active $P_m^{\bullet}$ (Schéma I-25).

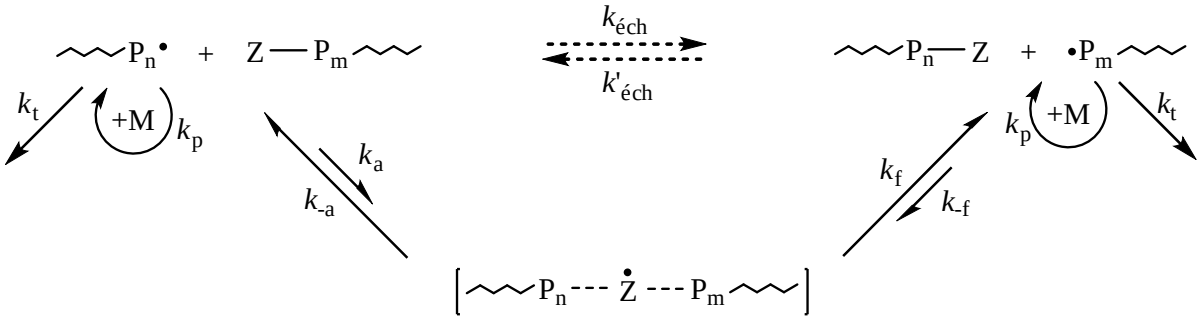


Schéma I-25. Mécanisme d'activation réversible par Transfert Dégénératif. k_p, k_t, k_a, k_f, $k_{éch}$ sont respectivement les constantes de vitesse de propagation, de terminaison, d'addition, de fragmentation et d'échange.

Cet équilibre procède habituellement via la formation d'un intermédiaire à courte durée de vie qui peut être considéré dans certains cas comme un état de transition. Cependant, la durée de vie de cet « intermédiaire » peut être suffisamment longue et retarder la polymérisation ou encore provoquer des réactions secondaires telles que la terminaison irréversible par couplage ou l'amorçage de nouvelles chaînes.

Des amorceurs conventionnels tels que les péroxydes et les diazoïques sont ici utilisés à des températures similaires à celles requises en polymérisation radicalaire conventionnelle. La cinétique de la polymérisation par RAFT est semblable à celle d'une polymérisation radicalaire conventionnelle : la vitesse est proportionnelle à la concentration en amorceur et ne dépend pas de la concentration en agent de transfert. Les contrôles des masses molaires et de la dispersité sont obtenus grâce à l'emploi des CTA. Néanmoins, l'échange du groupe Z du CTA doit être rapide par rapport à la propagation ($k_{éch} > k_p$) si on veut observer ce contrôle. Cet échange dégénératif peut être effectué par transfert d'atomes ou par addition-fragmentation soit d'oligomères méthacryliques, soit de composés de type dithioesters ou analogues de formule générale (**R**-S-C(=S)-**Z**). Ce concept de transfert dégénératif par addition-fragmentation a été appliqué à des agents de transfert comme les dithioesters et leurs dérivés (dithiocarbamates, trithiocarbonates ou encore xanthates (Figure I-15)). Depuis, cette technique fait partie des procédés les plus utilisés en PRDR en raison notamment de son applicabilité à une grande variété de monomères et a conduit à l'obtention d'architectures macromoléculaires complexes[191, 192, 193, 194].

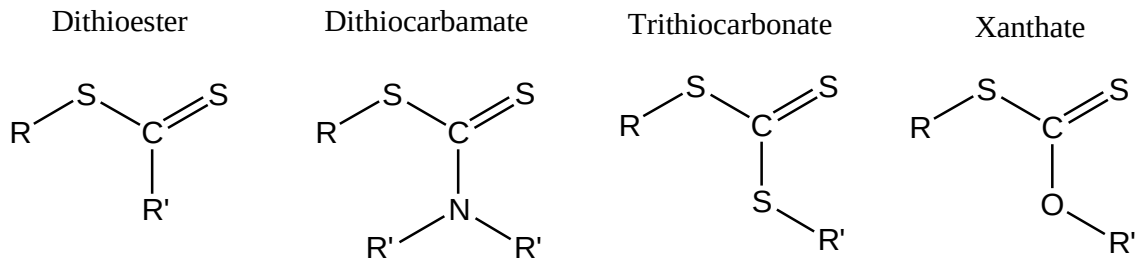


Figure I-15. Structure générale de différents composés utilisés comme agent de transfert RAFT.

Tous ces agents de transfert RAFT présentent une double liaison C=S sur laquelle le macroradical en croissance peut s'additionner avec une constante de vitesse d'addition k_a (Schéma I-26). Le radical intermédiaire alors formé subit soit une β-scission et reforme les réactifs initiaux (constante de vitesse k_{-a}), soit produit un autre radical R$^\bullet$ avec la constante de vitesse k_f. Ce nouveau radical R$^\bullet$ peut alors attaquer le monomère et propager la polymérisation. Grâce à cette stratégie, un équilibre entre les espèces actives (radicalaires) et dormantes, fonctionnalisées par un groupement S-C(=S)-Z, est établi.

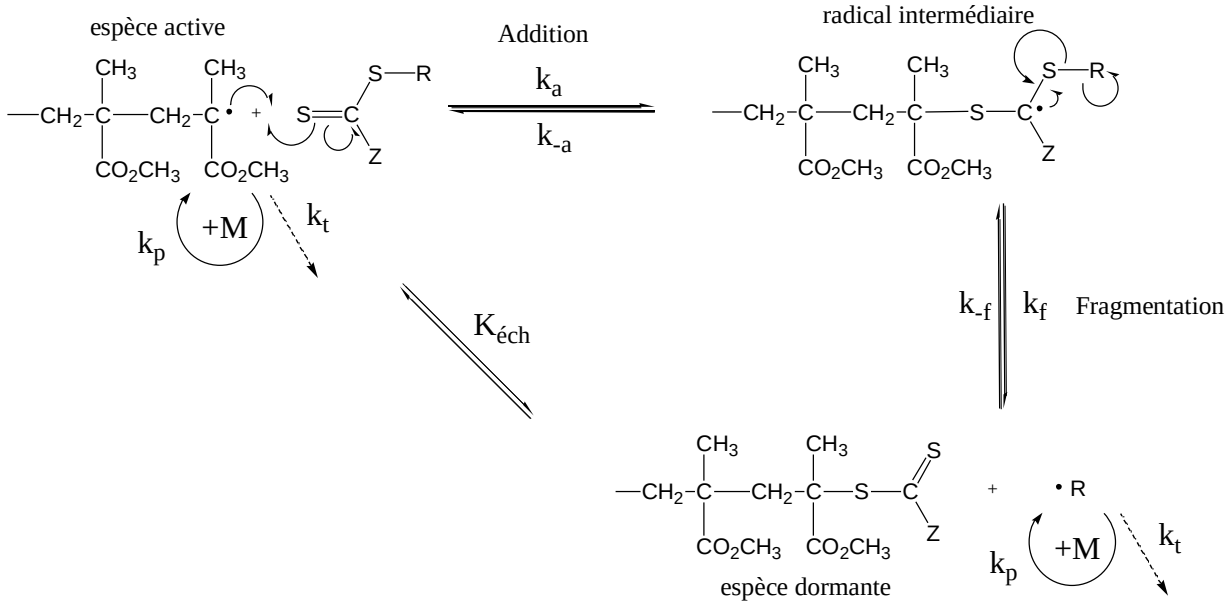


Schéma I-26. Mécanisme d'addition-fragmentation dans le procédé RAFT, cas du MMA.

Néanmoins, le CTA et plus précisément les deux groupes R et Z doivent être judicieusement choisis en fonction du monomère afin d'optimiser au mieux le contrôle de sa polymérisation[195] :

- Afin d'améliorer la fragmentation du CTA et ainsi l'amorçage de la polymérisation, le R$^\bullet$ doit être suffisamment stable pour pouvoir être formé, mais doit également rapidement réagir avec le monomère. L'efficacité des différents groupes R en RAFT est illustrée dans la Figure I-16.

Figure I-16. Classement des groupes R selon leur efficacité comme groupe partant en RAFT.

- La structure du groupe Z est également importante. Des groupes Z stabilisants le radical intermédiaire tels que des cycles aromatiques sont efficaces pour la polymérisation du styrène et des méthacrylates très réactifs. En revanche, ils retardent la polymérisation des acrylates et inhibent celle des esters vinyliques. A l'opposé, des groupes Z faiblement stabilisateurs, tels que les groupes $–NR_2$ dans les dithiocarbamates ou –OR dans les xanthates, sont de bons groupes pour la polymérisation des esters vinyliques. L'efficacité des groupements Z peut alors être hiérarchisée comme le montre la Figure I-17.

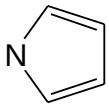
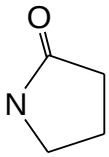
Z : Ph >> CH_3 ~ SCH_3 ~  >>  > OPh > OEt >> $N(Et)_2$

Figure I-17. Ordre d'efficacité du groupe Z, cas de la polymérisation du styrène [196].

Ainsi, dans le cas particulier du MMA, sa polymérisation contrôlée par RAFT n'est décrite que depuis 2004[197] et est obtenue notamment grâce à l'utilisation du dithiobenzoate de S-méthoxycarbonylphénylméthyle (MCPDB, Figure I-18) utilisé comme CTA. On observe alors une concentration constante en centres actifs jusqu'à des taux de conversion proches de 85%.

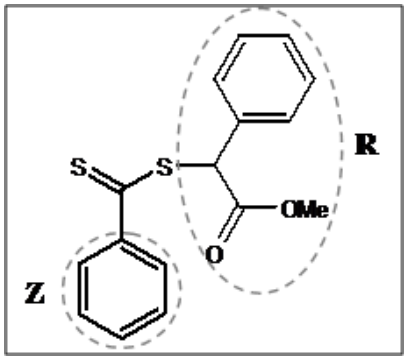


Figure I-18. Structure de la MCPDB.

L'importance des réactions secondaires d'inhibition et de terminaison en polymérisation RAFT dépend également du CTA[198]. Celles-ci deviennent particulièrement importantes à des concentrations élevées en CTA. L'inhibition peut être liée à une trop grande stabilité du radical intermédiaire, lequel se fragmente très lentement et ralentit l'équilibre entre espèces actives et macroradicaux[199, 200]. D'autres modèles ont été proposés et mettent en jeu des mécanismes de terminaison réversible pouvant expliquer les observations expérimentales d'intermédiaires à longue durée de vie[201].

II.7.2. RAFT des MEOnMA

Laschewsky et coll. ont été les premiers à montrer que la technique RAFT permettait d'homopolymériser le $EOMA_{475}$ en milieu aqueux.[202] Amorcée à l'aide d'un azoïque hydrosoluble (V-50) à 55°C, cette polymérisation RAFT est réalisée à l'aide de l'acide 4-thiobenzoyl-4-cyanopentanoique (noté CTA sur la Figure I-19). La masse molaire du polymère obtenu après 15h est évaluée à 15 000g/mol et la dispersité à 1,08 (calibration PS).

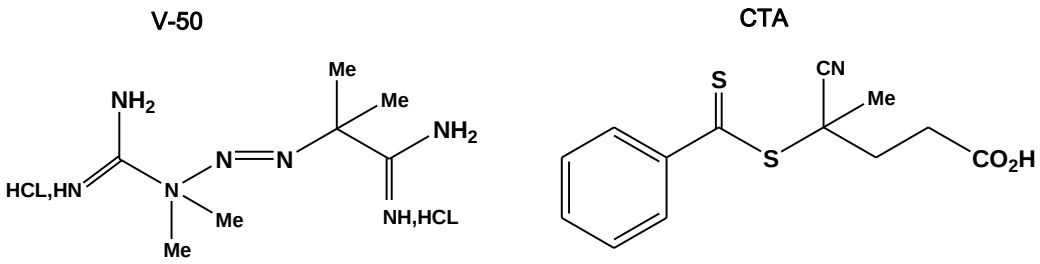


Figure I-19. Formules de V-50 et de l'acide 4-thiobenzoyl-4-cyanopentanoique

A la même époque, Jérome et coll. ont copolymérisé les MEO_nMA avec de l'acide acrylique[203] dans le butanol à 90°C à l'aide du dibenzyltrithiocarbonate (CTA difonctionnel) et ont produit un copolymère tribloc (les blocs sont en fait des blocs progressifs à cause des rapports de réactivité des monomères). Aucune indication sur le contrôle de la polymérisation RAFT n'est malheureusement donné.

La copolymérisation de MEO_nMA avec un méthacrylate porteur de fonctions susceptibles d'amorcer ultérieurement une ATRP a été réalisée dans le p-xylène à 60°C en utilisant le système AIBN/2-cyanoprop-2-yldithiobenzoate, là encore sans preuve du contrôle.[204] En 2008, différents MEO_nMA sont homopolymérisés dans l'éthanol à 70°C pendant 10 heures[205], en utilisant le système AIBN/2-cyano-2-butyldithiobenzoate et en faisant varier le rapport monomère/agent de transfert. Les auteurs observent une évolution linéaire des masses molaires atteintes avec le rapport M/CTA[206]. Sans trop vérifier le contrôle de cette RAFT, ils étudient ensuite l'évolution du point de trouble des $PMEO_nMA$ en fonction

de la longueur de la chaîne oligo(éthylène glycol) et du $\overline{X_n}$ obtenu. Ils ont par exemple montré que le DEGMA s'homopolymérisait moins vite que l'$EOMA_{1100}$; que la polymérisation n'était pas contrôlée dans le cas du DEGMA alors qu'elle l'est (après une période d'induction) pour cet EOMA.

Parallèlement,Theato et coll. produisent un agent de transfert fluoré (figure I-20), qui à l'aide d'AIBN, peut soit disant permettre le contrôle de la polymérisation RAFT de MEO_nMA et du DEGMA. Des $\overline{M_n}$ atteignant 41 000 g/mol et des dispersités inférieures à 1,2 sont décrites[207]. Hélas, aucune indication sur la cinétique et le contrôle n'est donné, ce qui n'empêche pas ces auteurs d'étudier l'influence des extrémités des chaînes $PMEO_nMA$ sur leurs caractéristiques thermosensibles[208]. Enfin, la RAFT de MEO_nMA à l'aide d'un agent de transfert fonctionnalisé par un groupement acétal a été décrite dans le toluène à 70°C par M. Stenzel[209]. Dans ce cas précis, les données cinétiques présentées permettent de valider le contrôle de la polymérisation (90% en 18h).

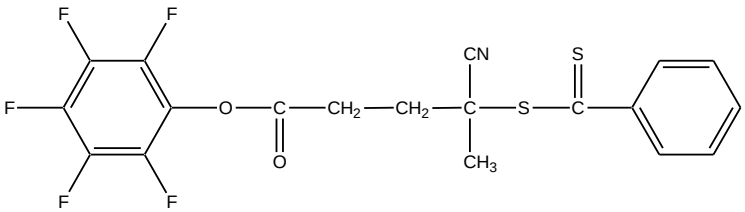


Figure I-20. Formule de l'agent de transfert fluoré

II.8. Polymérisation Radicalaire par Transfert d'Atome (ATRP)

II.8.1. Principe

L'ATRP est basée sur une réaction de synthèse organique : l'Addition Radicalaire par Transfert d'Atome (ATRA) ou addition de Kharasch[210]. Elle met en jeu le transfert d'un atome d'halogène (X) sur un complexe métallique (Mt^n) pour produire une espèce radicalaire ($R^{\bullet}$) pouvant réagir avec une double liaison (monomère vinylique). Le radical libre formé après cette addition est rapidement désactivé par transfert inverse de l'halogène alors porté par le complexe métallique ($Mt^{n+1}X$) (Schéma I-27). L'ATRP a été mise au point indépendamment par Sawamoto [211] et Matyjaszewski [212, 213] en 1995. Son mécanisme est proche de celui de l'ATRA, mais les conditions de réactions sont modifiées dans le but de réaliser plusieurs additions successives de monomères vinyliques avant la désactivation des radicaux par transfert inverse, ce qui permet la croissance de chaînes macromoléculaires.

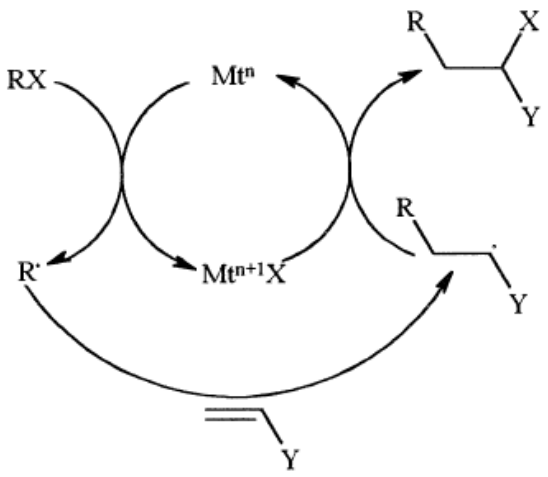


Schéma I-27. Mécanisme de l'ATRP

II.8.2. Mécanisme de l'ATRP

Outre le monomère, l'amorceur (RX) et le solvant, une ATRP[214,215] met en jeu un métal de transition (Mt^n) capable d'étendre sa sphère de coordination et d'augmenter son degré d'oxydation (n). Un contre-ion Y est lié au métal par une liaison ionique ou covalente (Mt^n-Y). Ce métal est complexé par un ou plusieurs ligands (L). Le complexe métallique alors obtenu (Mt^n-Y/L^m) permet la coupure homolytique de la liaison alkyle-halogène (R-X) de l'amorceur, générant un nouveau complexe métallique halogéné avec un état d'oxydation supérieur (X-Mt^{n+1}-Y/L^m) et une espèce radicalaire (R$^\bullet$)[134,135]. La constante de vitesse de cette réaction est appelée constante cinétique d'activation (k_{act}). R$^\bullet$ amorce alors et propage la polymérisation d'un monomère vinylique, subit éventuellement des réactions de terminaison par couplage ou dismutation (comme dans le cas d'une polymérisation radicalaire conventionnelle), ou est réversiblement désactivé par X-Mt^{n+1}-Y/L^m pour former une chaîne dormante (R-X) fonctionnalisée par un atome d'halogène (Schéma I-28). Le composé RX de ce schéma correspond donc soit à l'amorceur de la polymérisation, soit à une chaîne macromoléculaire dormante (souvent notée Pn-X). Par conséquent, R$^\bullet$ peut être une chaîne en croissance (aussi notée Pn$^\bullet$).

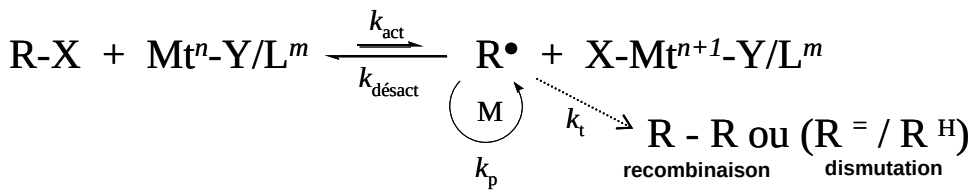


Schéma I-28. Mécanisme général de l'ATRP. k_p, k_t, k_{act} et $k_{désact}$ sont respectivement les constantes de vitesse de propagation, de terminaison, d'activation et de désactivation.

Les cinétiques et le contrôle de l'ATRP ne dépendent pas seulement du complexe au degré d'oxydation n+1, noté par la suite Mt^{n+1} (appelé abusivement dans la littérature radical persistant), mais également du complexe au degré n qui sera abrégé Mt^n. Ainsi, la concentration en $[Mt^n]$ interviendra dans la vitesse de polymérisation (Rp) et dans l'expression de la dispersité Đ. Plus exactement, la vitesse de polymérisation augmente avec la concentration initiale en amorceur $[R\text{-}X]_0$ et dépend du rapport des concentrations en Mt^n et en Mt^{n+1} (Equation 1).

$$Rp = -d[M]/dt = k_p[M][R^\bullet] = k_p[M]K_{ATRP}[RX]_0\left(\frac{[Mt^n]}{[Mt^{n+1}]}\right)$$

Équation 1

Le produit de k_p et de la constante d'équilibre entre espèces actives et espèces dormantes ($K_{ATRP} = k_{act}/k_{désact}$) détermine essentiellement la vitesse de polymérisation (Equation 1). En ATRP, les réactions de terminaisons radicalaires sont diminuées comme décrit par l'effet du radical persistant [175, 216] (voir paragraphe suivant). De ce fait, l'équilibre est très fortement déplacé vers la formation d'espèces dormantes ($k_{act} << k_{désact}$). L'ATRP se produit lentement si la constante d'équilibre K_{ATRP} est trop faible. Cependant, une constante d'équilibre trop importante produit une très forte concentration en radicaux aux premiers instants de la polymérisation, ce qui favorise les réactions de terminaison. De façon concomitante, ces réactions de terminaison s'accompagnent d'une accumulation de Mt^{n+1}. Ceci induit alors le déplacement de l'équilibre vers les espèces dormantes R-X. On observera ainsi une polymérisation apparemment plus lente [217].

La dispersité (Đ) dépend également de la concentration en Mt^{n+1} mais aussi du rapport $k_p/k_{désact}$ en accord avec l'équation 2.

$$Đ = \frac{\overline{M_w}}{\overline{M_n}} = 1 + \left(\frac{[RX]_0 k_p}{k_{désact}\cdot[Mt^{n+1}]}\right)\left(\frac{2}{\text{Conversion}} - 1\right)$$

Équation 2

Comme pour toute polymérisation contrôlée, les masses molaires peuvent toujours être évaluées par le rapport des concentrations $\Delta[M]_t/[RX]_0$, et ne sont donc pas affectées par la concentration en métal de transition.

II.8.3. Effet du Radical Persistant (PRE)

L'effet du radical persistant est un concept qui concerne les PRDR tels que la NMP et l'ATRP. Il a été expliqué par Hanns Fischer [218,175]. Dans le cas particulier de l'ATRP catalysée par un complexe à base de cuivre, l'étape de transfert d'halogène génère un composé radicalaire ($R^{\bullet}$ ou $P_n^{\bullet}$) et une espèce stable (Cu^{II}) qui peut être considérée par abus de langage comme un « radical persistant ». Si la concentration initiale en Cu^{II} n'est pas suffisante pour assurer une désactivation rapide des espèces radicalaires, des réactions de terminaison se produisent et détruisent ces radicaux. Ceci conduit donc à une augmentation progressive de la concentration en Cu^{II} dans le milieu et une diminution de celle en Cu^{I}. Ces réactions de terminaison irréversibles se produisent rapidement tant que la quantité de Cu^{II} n'est pas suffisante pour contrebalancer l'équilibre vers les espèces dormantes et tant que la concentration en radicaux est trop élevée. Au contraire, à partir d'une certaine concentration en $R^{\bullet}$ et en Cu^{II}, la vitesse de terminaison irréversible ($k_t[R^{\bullet}]^2$) devient plus faible que la vitesse de désactivation du radical par le complexe Cu^{II} ($k_{désact}[R^{\bullet}][Cu^{II}]$). Les réactions de terminaisons sont alors limitées voire négligeables vis-à-vis de la propagation. Il est alors possible d'obtenir le contrôle de la polymérisation. Fischer a représenté l'évolution des concentrations des radicaux libres ($R^{\bullet}$) et persistants ($Cu^{II}Br_2$), ainsi que celle de l'espèce dormante (R-Br) afin de faciliter la compréhension de l'effet du radical persistant (Figure I-21). Généralement, une faible proportion (~5%) des chaînes en croissance participeront à une réaction de terminaison irréversible aux premiers instants de la polymérisation, mais la majorité des chaînes (>90%) continueront leur croissance.

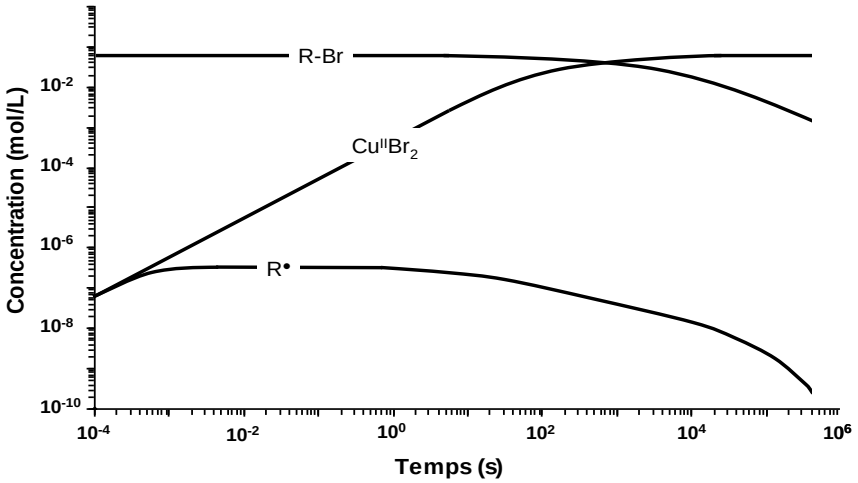


Figure I-21. Evolution des concentrations des radicaux libres ($R^{\bullet}$), persistants ($Cu^{II}Br_2$) et de l'espèce dormante (R-Br) dans le cas de l'effet du radical persistant.

Fisher a également proposé une équation (Equation 3) décrivant la cinétique d'ATRP tant que la concentration en Cu^{II} n'est pas constante, dû à cet effet du radical persistant.

$$\ln\left(\frac{[M]_0}{[M]_t}\right) = \frac{3}{2} k_p ([RX]_0 [Cu^I]_0)^{1/3} \left(\frac{K_{ATRP}}{3k_t}\right)^{1/3} t^{2/3}$$

Équation 3

Afin de limiter les réactions de terminaison irréversibles aux premiers instants de la polymérisation, il suffit d'ajouter une faible quantité de Cu^{II} au début de la polymérisation (5 ou 10% molaire par rapport à Cu^I suffisent dans de nombreux cas)[219, 220, 221, 222]. Ainsi, si la concentration initiale de Cu^{II} est suffisante, c'est-à-dire supérieure à une concentration minimale appelée $[Cu^{II}]_{seuil}$ [223], elle permet une désactivation rapide des espèces radicalaires, ce qui limite les réactions de terminaison. Si la concentration initiale en Cu^{II} ajouté au début de la polymérisation ($[Cu^{II}]_0$) est égale à $[Cu]_{seuil}$, les concentrations en Cu^I et Cu^{II} demeurent constantes pendant la polymérisation. En revanche, si $[Cu^{II}]_0$ est supérieure à $[Cu^{II}]_{seuil}$, $[Cu^{II}]$ diminuera tandis que $[Cu^I]$ augmentera jusqu'à atteindre le rapport $[Cu^{II}]/[Cu^I]$ à l'équilibre.

Dans le cas où les concentrations en Cu^I et Cu^{II} sont constantes tout au long de la polymérisation, l'équation de Matyjaszewski (Equation 4) est alors utilisée pour décrire la cinétique de l'ATRP.

$$\ln\left(\frac{[M]_0}{[M]_t}\right) = k_p K_{ATRP} \frac{[RX]_0 [Cu^I]_0}{[Cu^{II}]_0} t$$

Équation 4

II.8.4. Composants principaux d'une ATRP

✓ ***Monomères***

L'ATRP peut être employée avec une grande variété de monomères incluant le styrène, les (méth)acrylates, les (méth)acrylamides, l'acrylonitrile et les acides (méth)acryliques (Figure I-22). Les valeurs de la constante d'équilibre K_{ATRP} sont plus faibles pour les alcènes monosubstitués que pour les alcènes disubstitués ($K_{ATRP}^{MMA} >> K_{ATRP}^{MA}$). La constante d'équilibre décroît selon la fonction chimique en α de la double liaison du monomère suivant l'ordre : CN > Ph > C(O)OR > $C(O)NR_2$> OC(O)R [224].

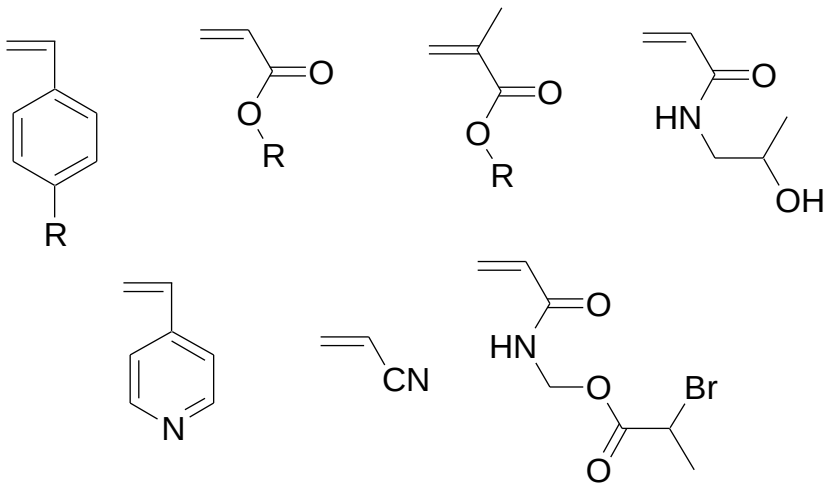


Figure I-22. Exemples de monomères vinyliques utilisés en ATRP.

✓ ***Catalyseurs métalliques***

Le composant le plus important en ATRP est très certainement le catalyseur métallique. Il est la clé du contrôle de la polymérisation puisqu'il détermine l'équilibre d'échange espèce dormante/espèce active qui doit être approprié pour chaque système. Ainsi, le métal de transition au degré d'oxydation (n+1) doit rapidement désactiver la chaîne macromoléculaire en croissance et former une espèce dormante. Plusieurs prérequis sont nécessaires pour qu'un catalyseur soit efficace :

- Le centre métallique doit avoir au moins deux états d'oxydation facilement accessibles et séparés par un seul électron.
- Le métal doit avoir une affinité particulière envers un atome d'halogène.
- La sphère de coordination autour du métal doit être expansible afin d'accueillir un halogène.
- Le ligand doit complexer fortement le métal.

Ainsi, une variété de complexes métalliques de transition à base de métaux tels que Ti (groupe 4), Mo (groupe 6), Re (groupe7), Fe, Ru et Os (groupe 8), Rh et Co (groupe 9), Ni et Pb (groupe 10), et Cu (groupe 11), a été étudiée comme catalyseurs d'ATRP [225]. Les complexes à base de cuivre sont actuellement les catalyseurs les plus efficaces pour observer le contrôle de l'ATRP d'une large gamme de monomère tels que le styrène, les (méth)acrylates et les acrylamides. La première ATRP catalysée par un complexe métallique à

base de cuivre (CuCl/2,2'-bipyridine) avait été réalisée par Matyjaszewski et coll. dans le cadre de la polymérisation du styrène en masse amorçée par le chlorure de 1-phényléthyle [207]. L'ATRP contrôlée du styrène, des (méth)acrylates de méthyle ou l'acrylate de butyle a été ensuite rapidement publiée[214].

✓ ***Ligands***

Les ligands jouent trois rôles principaux en ATRP : solubiliser le métal de transition dans le milieu organique et ajuster à la fois le potentiel redox du métal et le caractère halogénophile du centre métallique. Le complexe alors obtenu présente une réactivité appropriée pour permettre l'équilibre réversible entre espèces dormantes et réactives. Les ligands les plus utilisés en ATRP contiennent soit des atomes d'azote qui assureront la complexation des catalyseurs cuivrés ou ferriques [226], soit des atomes de phosphore qui se complexent sur la plupart des métaux de transition [217].

D'ordre général, l'activité du complexe métallique (Mt^n/L) dépend de la structure du ligand associé[215] et suit l'ordre : tétradentate (cyclique et ponté) > tétradentate (ramifié) > tétradentate (cyclique) > tridentate > tétradentate (linéaire) > bidentate. La nature des atomes N est également importante. L'activité suit donc l'ordre pyridine ≥ amine aliphatique > imine. Un ligand dont les atomes N sont reliés par une liaison éthylène possède un k_{act} plus élevé que lors de la présence d'une liaison propylène. L'encombrement stérique autour du métal peut également modifier l'équilibre activation/désactivation (par exemple, le Me_6TREN est ~1000 fois plus actif que le Et_6TREN [227]). Ainsi, selon le ligand utilisé, k_{act} peut couvrir une gamme de 100 000 unités dans les mêmes conditions de polymérisation. Les constantes de vitesse d'activation de certains ligands sont rassemblées dans la Figure I-23[228].

✓ ***Amorceurs***

Le rôle principal de l'amorceur est de fixer le nombre de chaînes macromoléculaires en croissance. En ATRP, les dérivés halogénés (RX) sont généralement utilisés comme amorceur. Dans le but d'obtenir un polymère correctement défini avec une dispersité faible, l'atome d'halogène doit rapidement et sélectivement migrer entre les chaînes dormantes et le complexe métallique. Quand X est un brome ou un chlore, un excellent contrôle des masses molaires est observé. Des amorceurs iodés ont également été testés pour l'ATRP d'acrylates à l'aide d'un complexe métallique à base de cuivre [229] et pour l'ATRP du styrène en utilisant un complexe ruthénium [230, 231].

L'amorçage doit être rapide et quantitatif, ce qui nécessite également le choix approprié du groupe R. Tous les dérivés halogénés avec un substituant activateur sur le carbone en α de l'halogène tels que les groupes aryles, carbonyles ou allyles peuvent potentiellement être utilisés comme amorceurs d'ATRP. C'est également le cas avec les composés multi-halogénés (CCl_4 et $CHCl_3$) et les composés possédant une liaison faible telle que N-X, S-X et O-X.

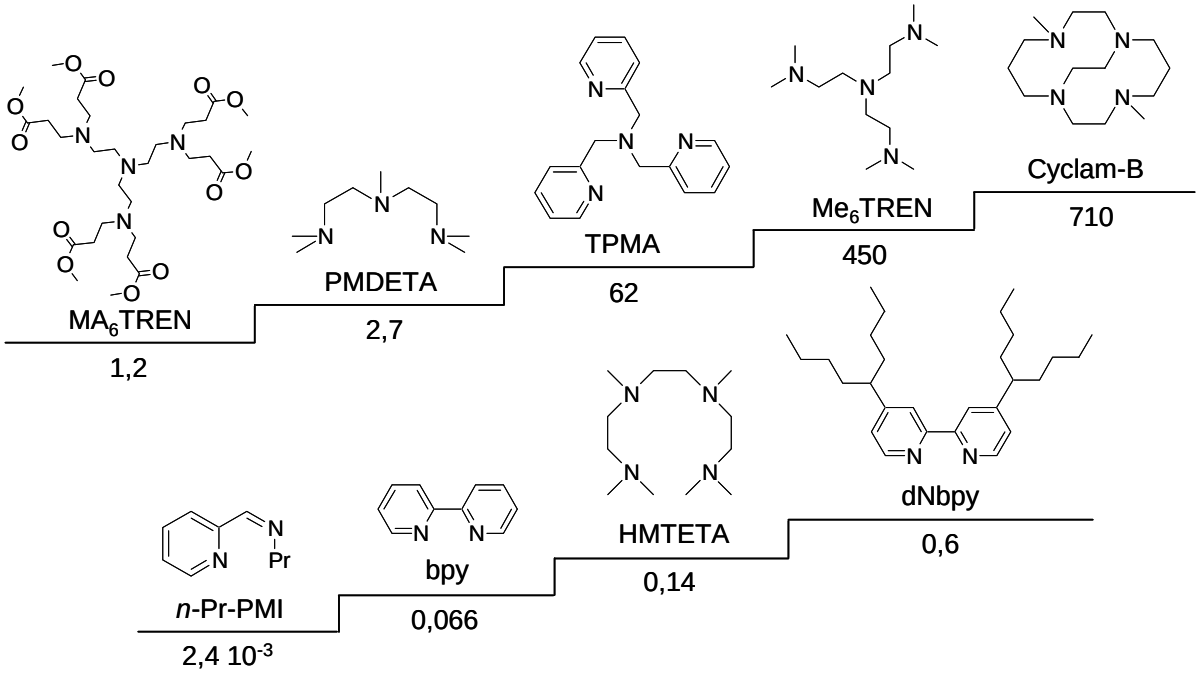


Figure I-23 : Constantes de vitesse d'activation k_{act} (en $M^{-1}s^{-1}$) pour une variété de ligands. Cas des polymérisations amorcées par l'EiBr en présence de $Cu^{I}Br$ dans l'acétonitrile à 35°C [232]. Cyclam-B : 4,11-diméthyl-1,4,8,11-tétraazabicyclo[6.6.2]héxadécane ; Me_6TREN : tris(2-(diméthylamino)éthyl)amine ; TPMA : tris-[(2-pyridyl)méthyl]amine ; PMDETA : N,N,N',N',N''-pentaméthyldiéthylènetriamine ; MA_6TREN = tris(2-(di(2-méthoxycarbonyl)-éthyl)amino)éthyl)amine ; dNbpy : 4,4'-di(5-nonyl)-2,2'-bipyridine ; HMTETA : 1,1,4,7,10,10-héxaméthyltriéthylènetétramine ; bpy : 2,2'bipyridine ; n-Pr-PMI : N-(n-propyl)pyridylméthanimine.

- ***<u>Halogénoalcanes et aromatiques halogénés</u>***

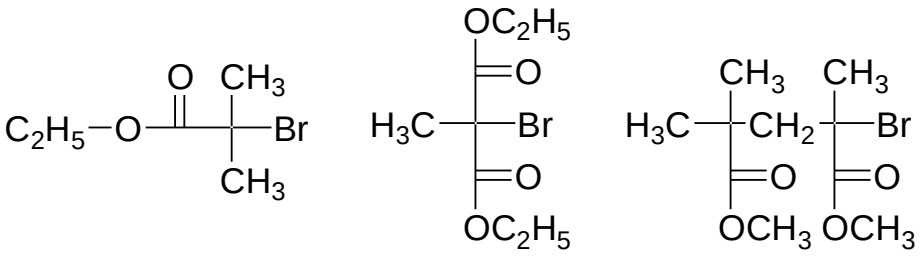
Les multihalogénoalcanes tels que $CHCl_3$ ou CCl_4 sont régulièrement utilisés pour l'addition radicalaire par transfert d'atome et étaient parmi les premiers composés étudiés comme amorceurs d'ATRP [206,208]. L'ATRP du MMA catalysée par un complexe à base de ruthénium et amorcée par CCl_4 est contrôlée. Cependant les masses molaires expérimentales dévient des valeurs théoriques à haut taux de conversion [233]. Les aromatiques halogénés sont

quant à eux des amorceurs très efficaces pour l'ATRP du styrène et de ses dérivés grâce à leur ressemblance structurale.

- ***α-Halogénoesters***

Une grande variété d'α-halogénoesters a été utilisée avec succès. En général, les α-halogénoisobutanoates produisent plus rapidement des radicaux libres que les α-halogénopropanoates correspondants. Ceci est dû à une meilleure stabilité des radicaux générés. Ainsi, un amorçage lent est généralement observé lorsque les α-halogénopropanoates sont utilisés pour l'ATRP de méthacrylates, alors qu'ils sont de bons amorceurs pour celles des acrylates grâce à leur ressemblance structurale avec le monomère.

Sawamoto et coll. ont comparé trois α-bromoesters (Figure I-24) pour amorcer l'ATRP du MMA catalysée par un complexe à base de ruthénium[217]. Ils ont observé que les α-bromoesters (**2**) et (**3**) amorcent plus rapidement l'ATRP du MMA et conduisent à un polymère avec une dispersité plus faible que lorsque le 2-bromoisobutyrate d'éthyle (E*i*Br -**1**) est utilisé. Il a alors été proposé que le relâchement de l'encombrement stérique (décompression stérique) de l'espèce dormante lors de l'abstraction de l'halogène (passage de la configuration sp^3 à sp^2) conduit à une constante d'équilibre plus élevée [219, 234, 235].



(1) **(2)** **(3)**

Figure I-24. Exemples d'α-bromoesters utilisés en ATRP.

Des α-halogénoesters présentant divers groupements fonctionnels peuvent facilement être préparés via l'estérification de l'halogénure d'acide correspondant. Ces groupements se retrouveront alors aux extrémités des chaînes macromoléculaires. Puisque l'ATRP peut tolérer beaucoup de groupements fonctionnels, des polymères avec des fonctions à l'extrémité α des chaînes telles que des hydroxyles, époxydes, allyles, vinyles, γ-lactone, et acides carboxyliques peuvent ainsi être synthétisés [221, 225 ,236].

- ***α-halogénocétones***

Des α-bromocétones ont été utilisées pour amorcer l'ATRP du MMA avec un complexe à base de nickel [237,238]. Des α-multihalogénocétones telles que CCl_3COCH_3 et $CHCl_2COPh$ sont parmi les meilleurs amorceurs d'ATRP du MMA catalysée par des complexes de ruthénium [206,239,240]. Enfin, on peut noter que l'amorçage par les α-halogénocétones est plus rapide que par les α-halogénoesters correspondants. Ceci est attribué à un effet électroattracteur plus prononcé des groupements carbonyle des cétones qui induit une meilleure polarisation de la liaison C-X.

- ***Halogénure sulfoniques***

Les chlorures sulfoniques (Figure I-25) peuvent être employés comme amorceurs d'ATRP. Dans ce cas, la vitesse d'amorçage est supérieure à la vitesse de propagation [241]. Ainsi, les ATRP contrôlées d'une large gamme de monomères comme le styrène et les (métha)crylates ont été observées[232,242]. La fonctionnalisation des bouts de chaîne peut également être réalisée en utilisant ce type d'amorceur. En effet, l'introduction de différentes fonctions chimiques peut être réalisée sur le cycle aromatique du chlorure sulfonique et celles-ci n'ont qu'une faible influence sur la constante de vitesse d'amorçage.

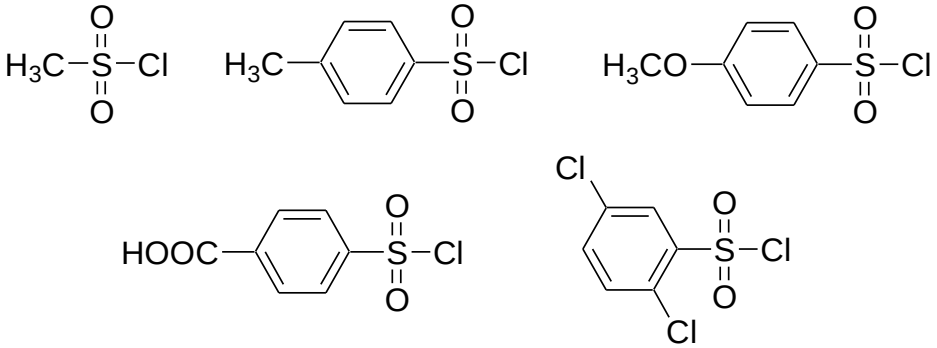


Figure I-25. Exemples de chlorure sulfoniques utilisés en ATRP.

- ***α-halogénonitriles***

En ATRP, ces amorceurs génèrent très rapidement des radicaux en raison du caractère très électroattracteur du groupement nitrile. Le radical formé est très réactif et conduit à un amorçage rapide. Dans le cas de l'ATRP de l'acrylonitrile, il a été observé que le 2-bromopropionitrile permettait d'obtenir des polymères ayant de très faibles dispersités

(Đ<1,05) [243]. Cet amorceur est également le plus approprié pour l'ATRP du MMA catalysée par un complexe ferrique [229].

✓ ***Importance du système d'amorçage***

Deux paramètres importants influencent l'efficacité d'un système d'amorçage d'ATRP : (1) l'amorçage doit être bien plus rapide que la propagation ; et (2) la probabilité des réactions secondaires doit être minimisée. Cependant, les constantes de vitesse d'activation (k_{act}) dépendent de la structure de l'amorceur (Figure I-26). Aussi, quelques règles sont à prendre en considération avant de choisir le système d'amorçage [244]:

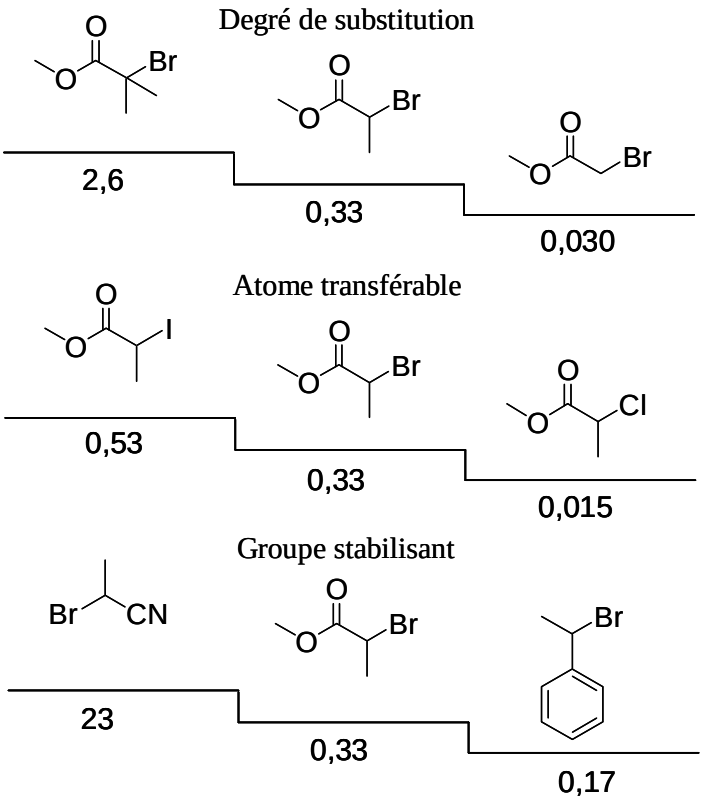


Figure I-26. Influence de certains effets sur les valeurs de k_{act} (en $M^{-1}s^{-1}$) de différents amorceurs. Cas d'ATRP menées avec CuBr/PMDETA dans l'acétonitrile à 35°C [245].

- L'ordre croissant des constantes d'activation est relié à l'effet stabilisant des groupements en α de l'halogène de l'amorceur (CN > C(O)R > Phényle > C(O)OR > Cl > Méthyle). Les halogénures d'alkyles tertiaires sont d'ailleurs de meilleurs amorceurs que les secondaires, eux-mêmes plus efficaces que les halogénures d'alkyles primaires[246, 247]. Ceci est expliqué par l'effet stabilisant par hyperconjugaison des groupes alkyle.

- L'ordre général des énergies de liaison des composés halogénés est C-Cl > C-Br > C-I [248]. Ainsi, les chlorures d'alkyles sont les amorceurs les moins efficaces et les iodures d'alkyles les plus efficaces. Cependant, l'utilisation de composés iodés demande des précautions particulières puisqu'ils sont photosensibles et peuvent former un complexe métallique iodé instable. Par exemple, CuI_2 est thermodynamiquement instable et ne peut pas être isolé. De plus, la liaison C-I peut être coupée hétérolytiquement ce qui induit alors un transfert dégénératif au cours de l'ATRP. De ce fait, le chlore et le brome sont les halogènes les plus employés. En général, le même atome d'halogène est utilisé dans l'amorceur et dans le sel métallique (ex. R-Br/Mt-Br). Cependant, le procédé d'échange d'halogène peut parfois être utilisé pour améliorer le contrôle de la polymérisation [249]. En effet, l'énergie de liaison de C-Br est plus faible que celle de C-Cl. Aussi, le système E*i*Br/CuCl conduit à une meilleure efficacité d'amorçage de l'ATRP du MMA par rapport au système d'amorçage E*i*Br/CuBr [250]. Dans un tel système d'amorçage (ex. R-Br/Mt-Cl), les radicaux ou les chaînes en croissance captent préférentiellement un atome de chlore et donnent au final des chaînes macromoléculaires ω-chlorées, conformément à la plus forte énergie de liaison.
- L'efficacité et la réussite de l'amorçage dépend fortement du choix du complexe métallique. Par exemple, la 2-bromoisobutyrophénone permet d'obtenir une ATRP contrôlée du MMA avec des complexes de ruthénium ou de nickel, ce qui n'est pas le cas avec un complexe à base de cuivre [251].

✓ ***Solvants***

Une ATRP peut être effectuée aussi bien en masse, en solution ou en système hétérogène (en émulsion ou en suspension). Une large variété de solvants a été utilisée comme le toluène, l'anisole, l'acétate d'éthyle, le DMF, le DMSO ou encore l'eau[213] . Cependant certains solvants peuvent être néfastes pour une ATRP. C'est le cas des acides carboxyliques ou des phosphines (ex : PPh_3). En effet, ceux-ci interagissent fortement avec les complexes cuivres, perturbent la complexation métal/ligand et limitent ainsi l'activité[214] du complexe métallique. Dans le cas d'un polystyrène ω-halogéné, il a été montré que certains solvants favorisent des réactions secondaires telle que l'élimination de HX[252].

- ***Effet de polarité***

Plusieurs facteurs affectent le choix du solvant. Le transfert au solvant doit être minimal et les interactions entre le solvant et le système catalytique doivent être prises en compte. Ainsi, la polarité du solvant influence la vitesse d'une ATRP. La polymérisation du méthacrylate de 2,2'-diméthylaminoéthyle (DMAEMA) a été effectuée à 60°C avec plusieurs systèmes catalytiques et dans différents solvants tels que l'éthylène glycol, le méthanol, le DMSO, l'acétate d'éthyle ou encore le THF. Les résultats obtenus ont démontré une accélération de la vitesse de polymérisation avec la polarité du solvant[114]. Ce phénomène a également été observé lors de l'ATRP du MMA catalysée par *n*-Pr-PMI/Cu^IBr dans le toluène et dans le DMSO. Ainsi, au bout de 6h de polymérisation respectivement à 90°C et 60°C, la conversion est de 27% dans le toluène contre 51% dans le DMSO [253]. De ce fait, il semblerait que les solvants polaires augmentent la constante de vitesse d'activation tout en diminuant la constante de vitesse de désactivation, ce qui induit une augmentation de K_{ATRP}.

- ***Modification de la structure du système catalytique***

La modification de la vitesse globale de polymérisation peut s'expliquer en outre par le changement de la structure du système catalytique, elle-même influencée par la polarité du solvant. Ceci a été observé pour des systèmes catalytiques tels que bpy/Cu^IBr [254], *n*-Pr-PMI/Cu^IBr [238] et PMDETA/Cu^IBr [255]. Dans le cas de Cu^IBr/bpy et selon la polarité du milieu, un ou deux équivalents de bipyridine sont indispensables pour atteindre les valeurs maximales de k_{act}. Ainsi, dans le cas d'un solvant très polaire, deux équivalents sont nécessaires. Pour expliquer ceci, Matyjaszewski et coll. ont proposé la formation de structure $[Cu^I/bpy_2]^+Br^-$ où l'ion bromure est stabilisé par le solvant. Au contraire, dans un solvant faiblement polaire, l'anion Br^- n'est pas assez stabilisé si bien que la structure $[Cu^I/bpy_2]^+$,$[Cu^{II}Br_2]^-$ est créée (ce qui correspond à un équivalent de ligand par atome de cuivre). L'anion $[Cu^{II}Br_2]^-$ est inactif et ne peut participer à un processus d'ATRP [214, 256]. Par conséquent, dans ce dernier cas, seule la moitié des espèces cuivrées sont ainsi impliquées dans l'activateur Cu^IBr [257]. Les valeurs de k_{app} (constante de vitesse apparente de propagation) sont de ce fait plus élevées dans des solvants polaires que dans des solvants moins polaires. Les mêmes observations ont été rapportées dans le cas du système Cu^IBr/n-Pr-PMI[258].

- ***Dismutation des complexes métalliques***

L'utilisation en ATRP de solvants polaires tels que l'eau et le DMSO peuvent entrainer une dismutation du complexe métallique Mt^n/L^m en composés plus stables Mt^{n-1}/L^m et Mt^{n+1}/L^m. La stabilité du complexe Mt^n/L^m vis-à-vis de la dismutation en milieu polaire dépend de la nature du solvant, mais aussi du ligand utilisé. Ainsi, l'utilisation de nombreux ligands tels que le Me_6TREN, la bpy ou encore la PMDETA entraîne la dismutation de Cu^IX non seulement dans l'eau mais également dans des solvants protiques (MeOH, EtOH, éthylène glycol, …), dans des solvants aprotiques dipolaires (DMSO, DMF, …) ou encore dans les liquides ioniques. Cependant, il a été démontré que le complexe CuBr/*n*-Pr-PMI ne subissait pas de dismutation dans les solvants polaires et apolaires [259].

II.8.5. Elimination du système catalytique

Après toute polymérisation, l'extraction des impuretés issues du milieu réactionnel peut être cruciale, particulièrement si les polymères sont destinés à des applications électroniques, biomédicales ou respectueuses de l'environnement. Une quantité importante de catalyseur est utilisée en ATRP, typiquement de l'ordre de 0,1 à 1 % molaire par rapport au monomère. Aussi, le produit final contient une quantité significative de complexe métallique à éliminer. La toxicité du polymère synthétisé dépend du métal utilisé. Le fer est considéré comme le moins toxique et le cuivre comme ayant une toxicité moyenne. Le nickel ou le platine sont quant à eux hautement toxiques ou carcinogènes [243]. De ce fait, plusieurs stratégies ont été développées dans le but d'éliminer ces catalyseurs [260].

- ✓ ***Séparation de catalyseurs solubles***

Souvent, un simple passage du milieu réactionnel sur une colonne contenant une résine échangeuse d'ions [261, 262] ou un absorbant tel que l'alumine ou de la silice [263] est suffisant pour éliminer la majeur partie du catalyseur métallique. Des ligands d'ATRP porteurs de groupes alkoxysilyle ont également été développés [250] pour interagir avec la silice, ce qui permet une élimination encore plus aisée du métal.

L'utilisation de certains ligands linéaires aliphatiques tels que la PMDETA ou l'HMTETA permettent la précipitation du complexe cuivré dans le toluène après ajout d'une quantité suffisante du $Cu^{II}Br_2$ (jusqu'à atteindre un rapport molaire Cu/L égal à 4). L'élimination du complexe se fait alors par simple filtration[251].

D'autres formes d'extractions de type liquide/liquide sont également efficaces. Elles ont recours à l'eau, à des solutions de ligands qui se lient à l'ion cuivré, ou à des liquides ioniques [264].

Une ou plusieurs précipitations du polymère obtenu par ATRP peuvent éliminer le système catalytique. Pour cela, le non-solvant utilisé peut contenir un composé capable de complexer le catalyseur métallique afin de l'extraire. Un mélange de méthanol et d'eau saturée en NH_4Cl a ainsi été utilisé avec succès [265]. Un autre moyen est d'utiliser un non-solvant du polymère qui solubilisera parfaitement le complexe métallique. Par exemple, l'ATRP du MMA dans le perfluorométhylcyclohexane a pu être contrôlée avec un catalyseur composé de CuBr et d'un ligand azoté substitué par des groupes fluoroalkyle assurant alors la parfaite solubilité du complexe métallique. Bien que la polymérisation à 90°C ne soit pas entièrement homogène et que l'efficacité d'amorçage soit relativement faible, le complexe métallique a pu être séparé du polymère par un simple refroidissement du milieu réactionnel à température ambiante [266].

La modification chimique du ligand peut également permettre une élimination plus aisée du complexe métallique en modifiant sa solubilité dans le solvant de réaction. Ainsi, la synthèse d'un ligand tétramine héxasubstitué (Figure I-27) a permis de retirer 95% du cuivre par simple refroidissement après l'ATRP du MMA dans le dioxane à 70°C [267]. De façon semblable, la synthèse de ligand porteur du groupement stilbène (Figure I-27) a également été développée [268]. Ce groupe est connu pour son équilibre entre les configurations trans et cis qui modifie sa polarité et donc sa stabilité. Le passage d'une configuration à l'autre peut dans ce cas précis être obtenu réversiblement par simple irradiation à une longueur d'onde appropriée ou par chauffage en présence de disulfure de diphényle [269].

Plus récemment, Sawamoto et *al.* ont utilisé le caractère thermosensible du poly(oxyde d'éthylène) (POE) pour éliminer un complexe métallique en fin d'ATRP[270]. Après avoir préparé un ligand constitué de POE (Ph_2P-p-C_6H_4-$O(CH_2CH_2O)_{45}$-CH_3), l'ATRP du MMA a été réalisée en suspension dans un mélange eau/toluène. Après polymérisation à 80°C, un simple refroidissement à température ambiante permet de transférer le complexe métallique de la phase organique à la phase aqueuse et d'éliminer ainsi plus de 97% du système catalytique.

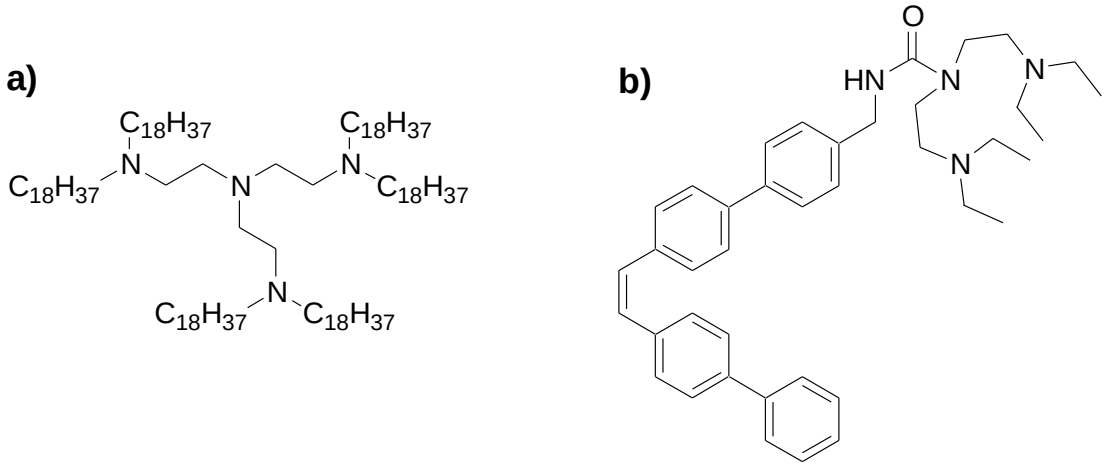


Figure I-27. Ligands utilisés pour complexer des catalyseurs cuivrés dont la solubilité dépend a) de la température ou b) peut être altérée par irradiation.

✓ ***Utilisation de supports catalytiques***

Une grande variété de catalyseurs supportés pour l'ATRP a été testée afin de pouvoir récupérer plus facilement le complexe métallique et ainsi pouvoir le recycler. Le métal complexé est alors situé en surface des supports généralement composés de silice ou de polystyrène réticulé avec du divinylbenzène (poly(S-co-DVB)). Par exemple, Fournier et al. ont élaboré des systèmes catalytiques supportés à partir de résine de Wang par fixation de la N,N,N',N'-tétradiéthylènetriamine en surface [271]. Ces supports ont été testés pour l'ATRP du MMA. On peut également citer la résine « JandaJel » composée de polystyrène réticulé par des ponts oligo-THF qui a été utilisée dans le cas de l'ATRP du styrène, du MMA et du DMAEMA [263]. Cette dernière résine possède une capacité de gonflement et donc une accessibilité aux sites métalliques accrue par rapport aux résines poly(S-co-DVB) [272]. De façon similaire, des espaceurs d'oligo(oxyde d'éthylène) peuvent aussi être utilisés [273]. Cependant, l'accessibilité des centres catalytiques à la surface de ces supports est cruciale pour obtenir un bon contrôle de la polymérisation. En général, le contrôle d'une ATRP employant des supports catalytiques est plus difficile à obtenir que dans le cas des ATRP utilisant des systèmes catalytiques solubles. Ceci est principalement dû à la faible efficacité de la réaction entre la chaîne en croissance et l'halogène situé alors en surface du support. L'utilisation d'une faible quantité d'agent désactivant soluble en solution tel que CuX_2/Me_6TREN peut permettre d'améliorer le contrôle de la polymérisation [274].

II.8.6. Vers une diminution de la quantité de catalyseur cuivré

Bien que les méthodes précédentes d'extraction du complexe métallique aient prouvé leurs efficacités à l'échelle du laboratoire, celles-ci ne sont pas transposables à une échelle industrielle. Par exemple, dans le cas de l'élimination par absorption/filtration, ceci est lié à la difficulté de filtrer de larges volumes de solutions polymères visqueuses et au problème que posent les absorbants contaminés par les complexes métalliques. Dans le cas où la synthèse de ligands appropriés est requise, ceci peut devenir trop difficile et coûteux à l'échelle industrielle. Ainsi, de nouvelles méthodologies, basées sur l'ATRP et permettant de diminuer la quantité de catalyseur métallique à employer, ont été développées [275, 276].

✓ ***L'ATRP inverse***

L'ATRP inverse permet d'éviter les problèmes de stabilité de l'espèce métallique au degré d'oxydation *n* (ex : $Cu^{I}Br$) notamment vis-à-vis de l'oxydation à l'air et à l'eau. Dans ce cas, l'amorceur d'ATRP et le métal de transition au degré d'oxydation *n* sont générés *in situ* à partir d'un amorceur conventionnel (ex : l'azobisisobutyronitrile, AIBN) et de l'espèce métallique au degré d'oxydation *n*+1 (par exemple $Cu^{II}Br_2$) (Schéma I-29) [277]. Le complexe Mt^{n+1}/L^{m} étant moins sensible à l'oxygène, il peut être facilement préparé, stocké puis expédié pour une utilisation commerciale. Cependant, puisque l'halogène nécessaire à l'ATRP est introduit dans le milieu réactionnel sous la forme du complexe Mt^{n+1}/L^{m}, la concentration en système catalytique doit être comparable à celle de l'amorceur conventionnel.

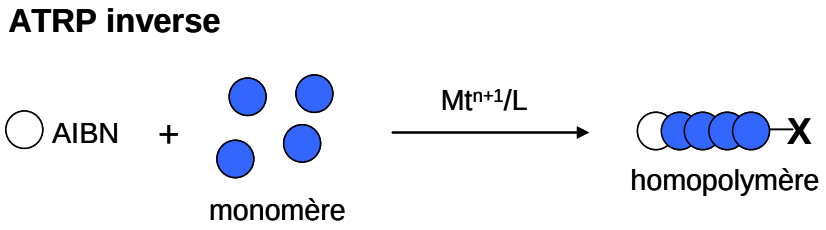


Schéma I-29. Principe de l'ATRP inverse.

✓ ***L'ATRP SR/NI***

Cette technique combine les ATRP normales et inverses. Elle est nommée « amorçage simultanés normal et inverse » (SR&NI pour « Simultaneous Reverse and Normal Initiator »). L'ATRP SR&NI génère simultanément des radicaux à la fois à partir de l'amorceur conventionnel, mais également de l'amorceur d'ATRP, porteur d'halogène (Schéma I-30). Cette technique, contrairement à l'ATRP inverse, permet de préparer des copolymères à blocs

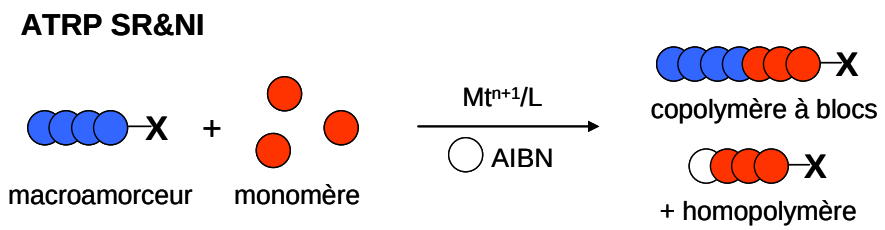


Schéma I-30. Principe de l'ATRP SR&NI.

✓ *L'AGET-ATRP*

L'avancée majeure qui a contribué à réduire la quantité de système catalytique a été le développement de la technique AGET (Activateurs Générés par Transfert d'Electron) [278, 279]. Cette technique est une conséquence logique des travaux qui portaient sur la capacité des métaux au degré d'oxydation (n-1) à réduire les métaux du degré d'oxydation n+1 accumulés dans le système [280] . Ainsi, l'AGET-ATRP met en jeu des amorceurs halogénés (RX), un catalyseur d'ATRP à son degré d'oxydation n+1 (ex : Cu^{II}) et un agent réducteur. L'agent réducteur, incapable d'amorcer l'ATRP, réduit le catalyseur métallique Cu^{II} initialement introduit, en une espèce au degré d'oxydation inférieur (ex : Cu^{I}) qui peut alors arracher l'atome halogéne situé sur les amorceurs. Cet agent réducteur peut être le métal au degré d'oxydation n-1 (ex : Cu^{0}), le 2-éthylhéxanoate d'étain (II) ($Sn(oct)_2$) [281], l'acide ascorbique [282]ou la triéthylamine [283] (Schéma I-31). L'AGET-ATRP peut être efficacement menée en présence d'une faible quantité d'air ainsi qu'en masse ou en miniémulsion [284].

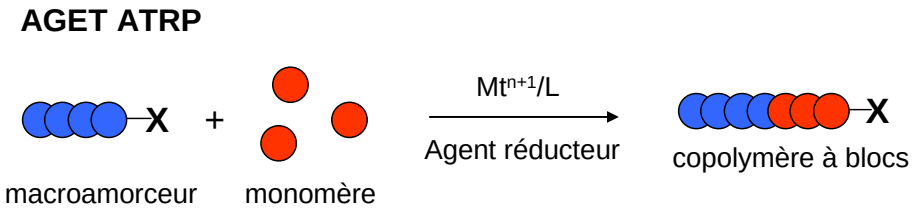


Schéma I-31. Principe de l'AGET, cas d'un macroamorceur halogéné.

✓ *L'ATRP-ARGET*

Le principe de l'ATRP-ARGET (Activateurs RéGénérés par Transfert d'Electron) est similaire à l'AGET-ATRP, toutefois les quantités de système catalytique et d'agent réducteur à introduire sont moindres[285, 286, 287]. Le Mt^{n+1} introduit en début de polymérisation, et continuellement régénéré par le mécanisme d'ATRP, est constamment réduit en une faible

proportion de Mt^n correspondant, via l'utilisation de l'agent réducteur (Schéma 32). Ceci permet de diminuer la concentration en système catalytique entre 1 et 50 ppm. Généralement, on utilise un excès de ligand par rapport au métal, ce qui permet de limiter les complexations compétitives du métal de transition par le monomère, le solvant et/ou par l'agent réducteur [288]. Ainsi, ce type d'ATRP peut être contrôlé jusqu'à des taux de conversion plus élevés et permet de préparer des copolymères avec de très fortes masses molaires, tout en conservant les fonctionnalités des bouts de chaîne [289,274].

✓ ***L'ATRP-ICAR***

Une nouvelle technique dénommée ATRP-ICAR (ICAR signifie Amorceur pour la Régénération Continue de l'Activateur) est relativement similaire à l'ATRP SR&NI, cependant les quantités en amorceur conventionnel et en métal au degré d'oxydation n+1 (respectivement AIBN et $Cu^{II}X_2$) sont nettement inférieures. Au cours d'une ATRP-ICAR, des radicaux libres sont continuellement générés en faible quantité (par exemple 0,1 eq/RX) par la décomposition de l'amorceur radicalaire conventionnel introduit. Ces radicaux libres réduisent le métal du degré d'oxydation n+1 au degré n [275]. Le Mt^n alors produit réagit avec l'amorceur d'ATRP (Schéma I-32). Les résultats obtenus lors de l'ATRP-ICAR du styrène ont démontré que la vitesse de polymérisation et la concentration en radicaux sont directement influencées par la vitesse de décomposition de l'amorceur conventionnel et non plus par la valeur de K_{ATRP}. Contrairement à l'ATRP, une valeur élevée de K_{ATRP} [280] est nécessaire au contrôle de la polymérisation par ATRP-ICAR. L'ATRP-ICAR du MMA a également été effectuée et s'est révélée contrôlée [290]. Cependant, et tout comme l'ATRP SR&NI, la limitation de l'ATRP-ICAR devient évidente lors de la synthèse de copolymères à blocs, puisque les radicaux générés par l'amorceur conventionnel peuvent eux-mêmes amorcer la polymérisation et produire des homopolymères indésirables.

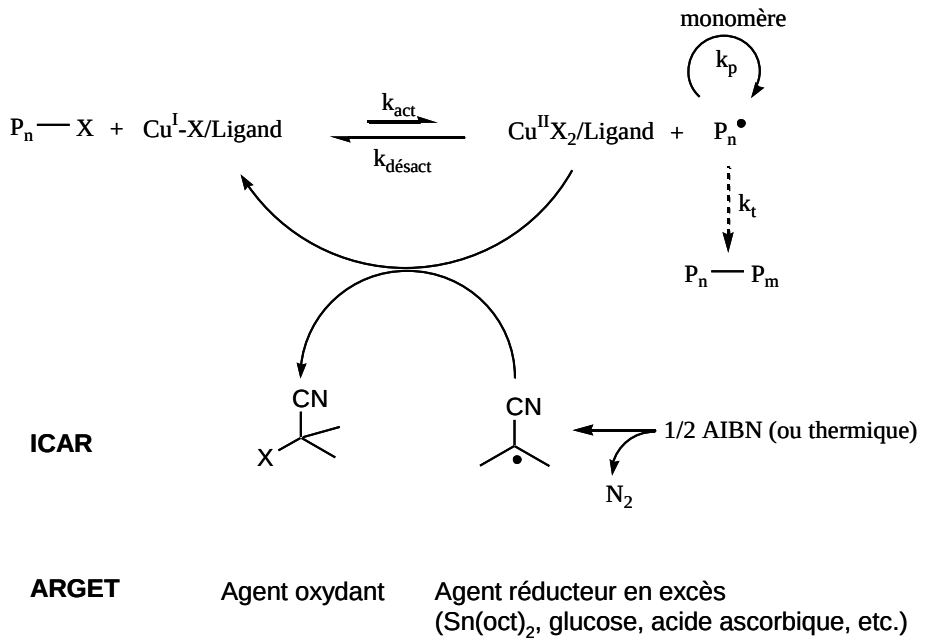


Schéma I-32. Mécanisme proposé pour la régénération des activateurs par transfert d'électron.
Cas de l'ATRP ARGET et ICAR [159].

✓ ***Polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'électron (SET)***

La méthodologie SET (Single Electron Transfer) est basée sur les propriétés des solvants polaires à favoriser la dismutation du métal au degré d'oxydation *n* en métaux de degrés d'oxydation *n*-1 et *n*+1. Dans le cas du cuivre par exemple, la polymérisation met en jeu du Cu^0 qui peut être soit initialement introduit dans le milieu réactionnel, soit généré *in situ* par dismutation du composé Cu^I. Les espèces Cu^0 agissent comme des donneurs d'électrons alors que l'amorceur et les espèces dormantes sont considérés comme des accepteurs d'électrons. Un mécanisme régit par le Cu^0 et comportant plusieurs phases a été proposé (Schéma I-33) : (1) activation exclusive de l'amorceur halogéné (R-X) par le Cu^0 produisant un radical propageant ($R^{\bullet}$) et une espèce Cu^IX, (2) dismutation instantanée du Cu^IX en Cu^0 et $Cu^{II}X_2$ dans des solvants dits « catalytiques » tels que le DMSO, et (3) désactivation réversible des radicaux par les espèces Cu^{II} (équilibre entre espèces actives et dormantes) [252,291, 292].

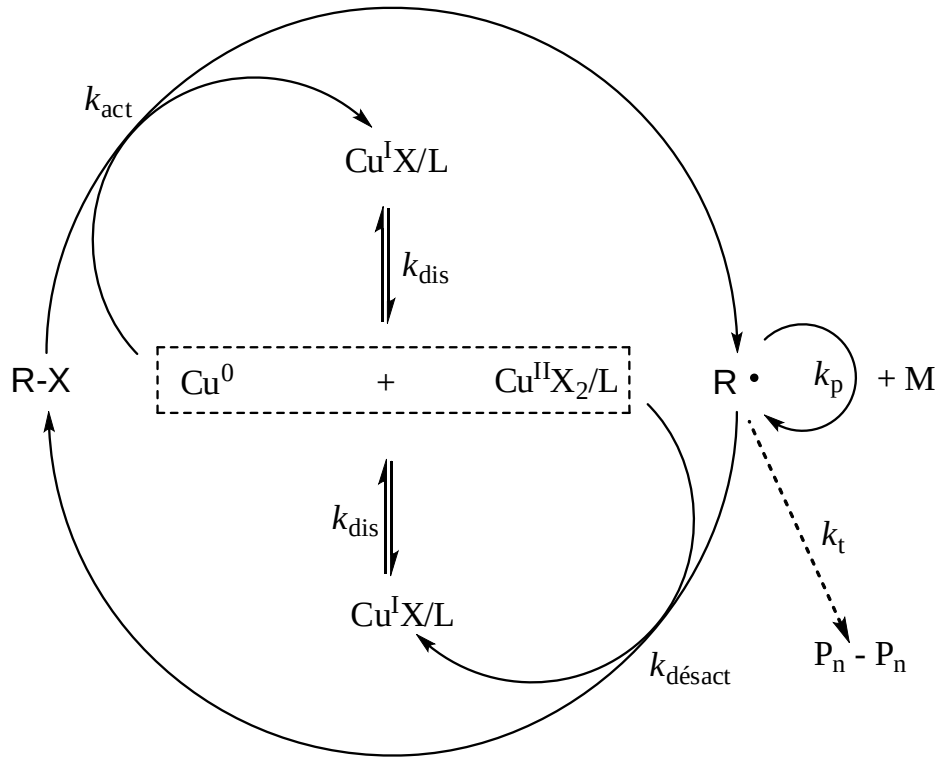


Schéma I-33. Mécanisme réactionnel de la SET. k_{dis} : constante de vitesse de dismutation.

Cette proposition de mécanisme est actuellement soumise à controverse. En effet, des études récentes concernant la polymérisation de l'acrylate de méthyle catalysée par du Cu^0 ont démontré la similitude des mécanismes SET et ARGET [293]. Ainsi, l'activation semblerait être effectuée prioritairement avec l'espèce Cu^I, alors que Cu^0 ne contribuerait qu'à un moindre degré. Cependant, quel que soit son mécanisme exact, la technologie SET utilise Cu^0 comme seul catalyseur. La SET a permis la synthèse de poly(acrylate de méthyle) (PMA) de très hautes masses molaires ($\overline{X_n}$ = 1 420 000 g/mol) dans le DMSO à 25°C avec un excellent contrôle de la polymérisation (Đ = 1,15) [294].

II.8.7. ATRP des MEOnMA

L'ATRP des MEO$_n$MA avec une chaine latérale de 7/8 unités d'éthylène glycol a été décrite pour la première fois par Armes.[295,296] La polymérisation radicalaire contrôlée de ce macromonomère en milieu aqueux a été démontrée à température ambiante et a conduit très rapidement (90 % de conversion en moins de 30 min) à la formation d'un polymère avec une distribution massique étroite. Cependant les $\overline{X_n}$ obtenus n'excédent pas 40. Progressivement Armes a réalisé cette ATRP en solution propanol/H_2O (70/30). La présence de l'alcool ralentit alors la polymérisation et 95% de conversion sont observés après 16h à 20°C, ce qui permet

de mieux contrôler les masses molaires[297]. A l'échelle du laboratoire, l'ATRP dans les solvants organiques est fortement préférable pour accéder à des chaînes bien définies de $PMEO_nMA$. Aussi, Lutz et al. ont montré que l'ATRP de méthacrylate de 2-(2-méthoxyéthoxy) éthyle (MEO_2MA) ou de méthacrylate d'oligo(éthylène glycol) méthyle éther avec 9/8 unités de l'éthylène glycol ($MEOMA_{475}$, $\overline{M_n}$ = 475 g mol^{-1}) est bien contrôlée dans éthanol à 60°C, tout en étant moins rapide que dans l'eau par exemple (sans toutefois donner des détails suffisants sur la cinétique)[7].

Les milieux apolaires peuvent également être utilisés pour la polymérisation de MEO_nMA plus longs. Ainsi, Matyjaszewski reporte l'ATRP des MEO_nMA en utilisant dNbpy comme ligand dans le toluène (60°C) ou le THF (50°C). Bien qu'il ne détaille pas la cinétique, il montre l'intérêt d'employer $CuBr_2$ pour atteindre un meilleur contrôle de la polymérisation[298]. Plus tard, il copolymérise le MEO_2MA et MEO_3MA en utilisant EiBr comme amorceur, la dNbpy (4,4'-di(5-nonyl)-2,2'-bipyridine) comme ligand dans l'anisole à 60°C[299]. Ce système anisole/dNbpy est ensuite employé par son équipe pour obtenir des copolymères statistiques avec d'autres méthacrylates[300] en amorçant l'ATRP à partir de sites régulièrement répartis sur une chaine macromoléculaire[301]. Pendant la même période, Haddelton publie l'ATRP dans le toluène à 80°C en utilisant le ligand nPr-PMI (80% conversion en 6h et Đ<1,2).

L'obtention de copolymères diblocs en amorçant l'ATRP des MEO_nMA à partir de chaines macromoléculaires α-bromée est régulièrement décrite. Les premiers articles datent de 2003-2004 à partir de polysilane[302,303]. De même, l'ATRP est régulièrement employée à partir d'une surface plane ou sphérique [304, 305]. En 2006, Matyjaszewski revisite leur ATRP en phase aqueuse et atteint alors un $\overline{X_n}$ =300 à température ambiante en utilisant le concept d'AGET-ATRP [306, 307].

II.9. Conclusion

Comme nous l'avons vu, et même si les paragraphes précédents ne détaillent pas la totalité des articles utilisant une polymérisation radicalaire contrôlée ou non des MEO_nMA, ces polymérisations sont largement décrites. Toutefois, certains articles ne prouvent pas réellement le contrôle de la polymérisation, ce que n'empêche pas les auteurs de produire des copolymères ou des objets à caractériser de façon physico-chimique. C'est notamment au

contrôle de la cinétique de trois MEO_nMA différents que nous nous sommes intéressés (voir partie II de ce manuscrit). Nous comparerons les cinétiques de ces 3 composés pour tenter d'appréhender leur incorporation dans des chaînes macromoléculaires lors d'une copolymérisation par exemple. Un article[308] fort intéressant a toutefois comparé, grâce à l'utilisation de la DSC, les cinétiques des copolymérisations radicalaires conventionnelles, par ATRP et par polymérisation RAFT, des MEO_nMA avec leurs oligo(éthylène glycol)s diméthacrylates. Dans chaque cas, une auto-accélération est observée qui s'explique par une étape de terminaison (cas de polymérisation radicalaire classique) ou des étapes d'addition (RAFT) et désactivation (ATRP) ralenties.

III. Intérêts du contrôle des PRDR des MEOnMA

Comme nous venons de le voir dans les pages précédentes, les techniques de PRDR comme l'ATRP, la RAFT, ou la NMP permettent de multiplier les possibilités de l'ingénierie macromoléculaire.[138],[291,309,310,311] et permettent d'obtenir des architectures tels que des polymères téléchéliques,[312] des copolymères à bloc amphiphiles[292, 295], statistiques [294 ,313] ou encore en peigne [129, 294, 306]. En outre, les techniques de PRDR peuvent être exploitées pour modifier des surfaces organiques ou inorganiques.[314,315] Ainsi, les $PMEO_nMA$ peuvent être facilement connectés à une grande variété de matériaux, de surfaces inorganiques (par exemple, des surfaces d'or ou de verre),[316,317,318] de nanoparticules (par exemple, nanovecteurs ou les agents de contraste),[319,320] ou des structures biologiques (par exemple, protéines).[321,322,323]

Un autre intérêt est de pouvoir produire des chaînes de $PMEO_nMA$ correctement fonctionnalisées. Ainsi, les $PMEO_nMA$ préparés par PRDR possèdent des groupements terminaux réactifs qui peuvent subir des modifications après polymérisation.[324] Par exemple, après obtention de $PMEO_nMA$ par ATRP, le cuivre présent dans le milieu réactionnel peut servir comme catalyseur de la cycloaddition 1,3-dipolaire entre des azotures et des alcynes (CuAAC).[192] Cette réaction particulière est un exemple bien connu de chimie click.[325,326,327,328] Dans cette approche, le brome situé à l'extrémité des chaînes $PMEO_nMA$ ($\overline{M_n}$ = 6850 g mol^{-1}, Đ= 1,21) est tout d'abord transformé en fonction azide par substitution nucléophile du brome avec l'azoture de sodium. La seconde étape consiste ensuite faire réagir cet azoture avec divers alcynes (schéma I-34).[313,329] Dans tous les cas, les deux étapes de substitution et de cycloaddition se sont révélées quantitatives. [313,330] Cependant, l'introduction

de la fonction azide sur des polyméthacrylates par substitution nucléophile nécessite généralement très grand excès d'azide de sodium[331], ce qui peut être un inconvénient.[317]

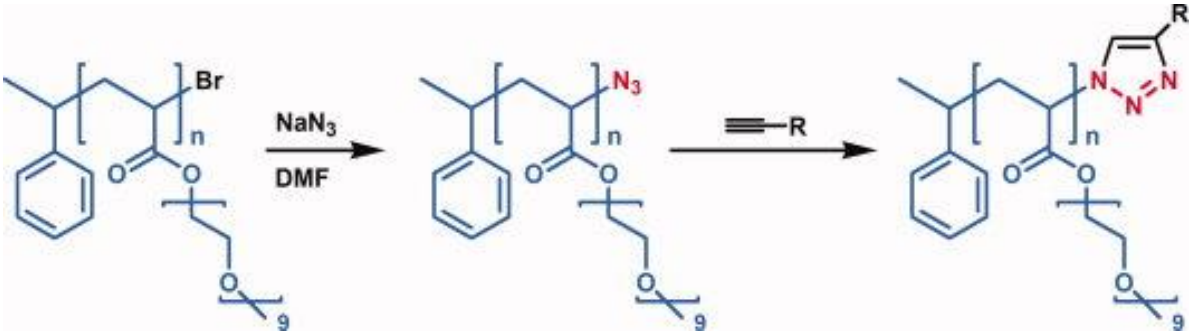


Schéma I-34. Stratégie générale de "click" pour fonctionnaliser des PMEO$_n$MA obtenus par ATRP.[332]

IV. Etudes des propriétés des PMEOnMA

IV.1 . Solubilité dans un milieu aqueux

Les polymères possédant des parties poly(oxyde d'éthylène) présentent des propriétés intéressantes en milieu aqueux, c'est donc aussi le cas pour les PMEO$_n$MA. En fonction de la longueur de leur chaîne latérale et de la nature du groupement terminal, les PMEO$_n$MA peuvent être insolubles dans l'eau ou à l'opposé facilement soluble en phase aqueuse. Ils sont dit thermosensibles.

Ainsi, les PMEO$_n$MA à très courtes chaînes latérales ne sont pas solubles dans l'eau ou sont faiblement hydrophiles. Par exemple, les poly(méthacrylate de 2-méthoxyéthyle) (1 unité EO, Figure I-9) ne sont pas solubles dans l'eau à température ambiante (tableau I-5).[333] En revanche, les PMEO$_n$MA à longues chaînes latérales (soit 10 unités d'EO et plus) sont solubles dans l'eau, même à des températures élevées. Entre ces deux extrêmes, les PEO$_n$MA présentent généralement une température critique inférieure de solubilité (LCST) en solution aqueuse. En d'autres termes, ces polymères sont solubles dans l'eau en dessous de la LCST mais précipitent dans l'eau à des températures supérieures à LCST. Par exemple, des monomères tels que les MEO$_2$MA (2 unités d'EO) ou MEO$_3$MA (3 unités d'EO) conduisent à des polymères hydrosolubles thermosensibles ayant une LCST de 26 et 52 °C, respectivement. (Tableau I-5).[6]

Ce comportement thermosensible est relié à l'amphiphilicité des chaînes de PMEO$_n$MA.[204, 334] En effet, la proportion entre les parties hydrophobes et hydrophiles dans ces polymères est le paramètre qui détermine leurs propriétés en solution. Dans le cas des MEO$_n$MA, les atomes d'oxygène des parties oligo(éthylène glycol) forment des liaisons

hydrogène stables avec de l'eau, [325,335] alors que le squelette carbone-carbone apolaire conduit à un effet hydrophobe concurrentiel (schéma I-35). [126,302] A température ambiante, la solubilité dans l'eau est favorisée par la formation de liaisons hydrogène entre les oxygènes des fonctions éther des chaînes oligo(éthylène glycol) et les hydrogènes de l'eau. Au dessus de la LCST, cet équilibre est perturbé et des interactions polymère-polymère deviennent thermodynamiquement favorisées par rapport aux interactions polymère-eau (Schéma I-35), ce qui provoque la précipitation du polymère en phase aqueuse.

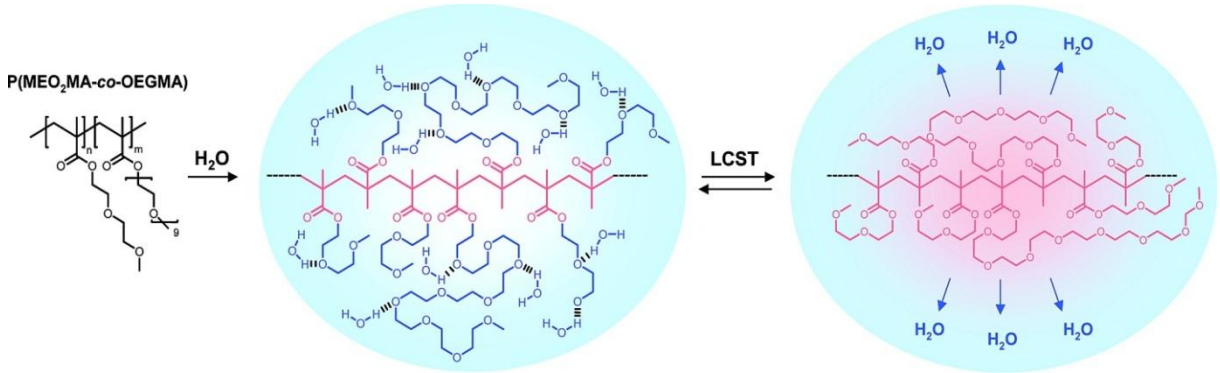


Schéma I-35 : Mécanisme proposé pour expliquer la thermosensibilité des PMEO$_n$MA.[4]

Le phénomène d'hystérèse important présenté par le poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAM) a été expliqué par Wu et al. [324] Au dessus de la LCST, les chaînes de PNIPAM deviennent partiellement déshydratées et forment des globules. Dans cet état, les groupements amide du PNIPAM conduisent à la formation des liaisons hydrogène intra- et intermoléculaires NH…O=C. Au cours du processus de refroidissement, la réhydratation du PNIPAM est entravée par ces interactions intra- et intermoléculaires fortes conduisant à une hystérèse bien marquée. A l'opposé, les PMEO$_n$MA présentent une déshydratation réversible car il n'y pas de possibilité de créer des liaisons hydrogène fortes entre les chaînes oligo(éthylène glycol). [336] Aussi, les transitions de phase des PMEO$_n$MA sont généralement réversibles (les comportements au chauffage et au refroidissement sont presque similaires). Les transitions observées pour les PMEO$_n$MA sont donc relativement insensibles aux conditions physiques externes. En fait, pour un type donné de polymère, le point de trouble dépendent de certains paramètres tel que la masse molaire, les groupements terminaux de la chaîne, la tacticité, la concentration et la force ionique [128, 337].

Le comportement thermosensible des PMEO$_n$MA peut être ajusté avec précision en utilisant une stratégie de copolymérisation aléatoire. Ainsi, des MEO$_n$MA de différentes longueurs de chaîne latérale ont été copolymérisés par ATRP. Par exemple, des copolymères

statistiques de MEO_2MA et $MEOMA_{475}$ donnent des valeurs de LCST comprises entre 26 et 90 °C, qui peuvent être ajustées avec précision en faisant varier la composition du copolymère obtenu (Figure I-28). Des points troubles de 32 °C (comparable à la LCST standard du PNIPAM), 37 °C (température du corps) ou 39-40 °C (température de la fièvre) ont été observées dans de l'eau pure pour des copolymères possédant en moyenne 5, 8, ou 10%, respectivement, d'unités $MEOMA_{475}$ par chaine.[128]

Ainsi, les $P(MEO_2MA\text{-co-}MEOMA_{475})$ peuvent présenter différentes valeurs de LCST. Mais le système $MEO_2MA/MEOMA_{475}$ n'est pas le seul a avoir été exploité pour la préparation des polymères thermosensibles bien définis. En fait, presque toutes les structures représentées sur la figure I-9 peuvent être utilisées. Par exemple, Matyjaszewski et al, ont préparé des polymères par copolymérisation statistique de MEO_2MA et MEO_3MA.[292]

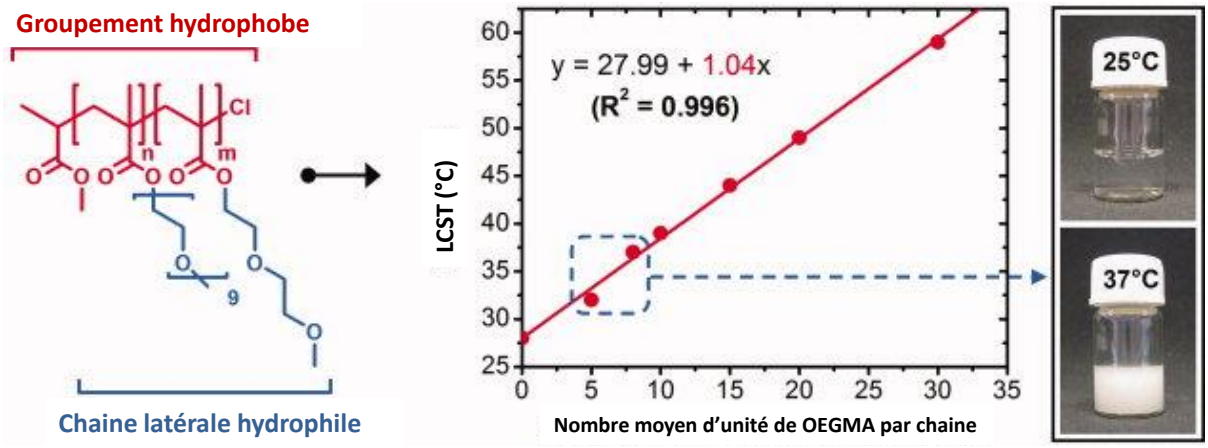


Figure I-28. Mesure de la température critique inférieure de solution (LCST), en fonction de la moyenne en nombre théorique d'unités d'$MEOMA_{475}$ par chaîne pour une série de $P(MEO_2MA\text{-co-}MEONMA_{475})$ les copolymères de composition différentes. Les régions moléculaires hydrophobes et hydrophiles du copolymère sont indiquées en rouge et bleu, respectivement.[7]

Cependant, il est très important de préciser que les transitions de phase bien définies ne peuvent être observées que pour les copolymères statistiques préparés par l'une des techniques de polymérisations vivantes ou contrôlée. En effet, si la fraction molaire des constituants des copolymères est le facteur principal qui influence la LCST[128], il est néanmoins essentiel de préparer des copolymères avec une composition uniforme d'une chaîne à l'autre, ce qui est impossible à obtenir dans le cas d'une polymérisation radicalaire conventionnelle. De plus, il existe toujours des écarts de composition qui bien que légères, ont une influence sur les transitions de phase. Cela permet d'expliquer pourquoi les transitions de phase observées dans le cas des copolymères aléatoires sont généralement un peu plus larges que celles observées pour les homopolymères.

IV.2. Biocompatibilité des PMEOnMA

Comme mentionné plus tôt, les polymères construits à partir des MEO_nMA peuvent être particulièrement utiles pour les applications dans le domaine biomédical. Les $PMEO_nMA$ présentent également un certain degré de biocompatibilité assez élevé car ils sont composés principalement de segments oligo(éthylène glycol). En effet, ces segments sont largement utilisés dans le domaine des biotechnologies car ils sont non chargés, solubles dans l'eau, non toxiques, non immunogènes et approuvés par la FDA comme polymère. Les premiers exemples d'applications biomédicales des poly(éthylène glycol)s ont été signalés dès 1940.[338]

La biocompatibilité des polymères de $PMEO_nMA$ est régulièrement démontrée. Par exemple, la figure I-29 présente une comparaison de la cytotoxicité de divers $PMEO_nMA$ et du poly(éthylène glycol) commercial.[339] Dans tous les cas, les essais cellulaires *in vitro* montrent une excellente biocompatibilité. Ainsi, le $PMEOMA_{475}$ et le copolymère $P(MEO_2MA\text{-co-}MEOMA_{475})$ ne conduisent pas à la mort cellulaire, même lorsqu'ils sont présents à des concentrations aussi élevées que 10 $mg.ml^{-1}$. Cependant, pour observer de tels résultats, les polymères doivent être soigneusement purifiés. En effet, certains résidus de polymérisation peuvent être très cytotoxiques; c'est par exemple le cas pour les polymères préparés par ATRP où les traces de catalyseur de cuivre peuvent induire une mort cellulaire importante.

IV.3. Applications biomédicales des PMEOnMA

IV.3.1. Modification des propriétés de surface

Amorcer une polymérisation de MEO_nMA à partir d'une surface permet d'y fixer des chaînes oligo(éthylène glycol) ce qui rend la surface hydrophile, mais qui gène aussi l'adsorption de protéines sur cette même surface. Les groupes de recherche de Mayes et Chilkoti ont démontré par exemple que le revêtement à base de $PMEO_nMA$ empêche efficacement l'adsorption des protéines et l'adhésion des cellules.[309 ,340,341] Ces propriétés intéressantes ont été récemment exploitées pour des applications telles que la fabrication des matériaux compatibles avec le sang.[342,327, 333] De plus, les extrémités des chaînes PEO_nMA peuvent être facilement modifiées et par conséquent, les propriétés des surfaces ainsi recouvertes peuvent également être modifiées, selon le besoin, de repoussante à bioadhésive.

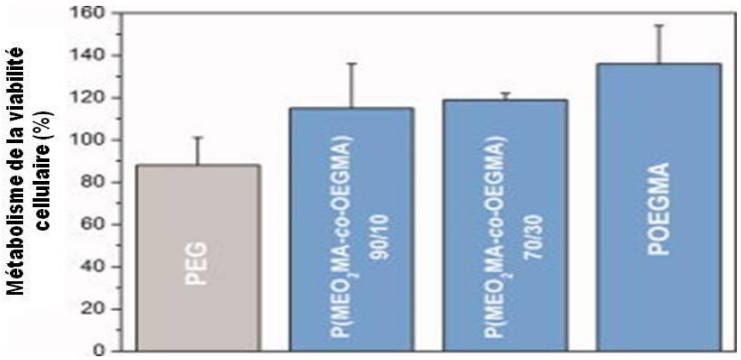


Figure I-29. Métabolisme de la viabilité cellulaire mesurée pour le carcinome hépatocellulaire humain (HepG2) des rangées des cellules incubées à 37 °C en présence de poly (éthylène glycol) linéaire (PEG, Mn = 20 000 g. mol^{-1}), un copolymère P(MEO$_2$MA-co-MEOMA$_{475}$) contenant 10% en moles d'unités MEOMA$_{475}$ ($\overline{M}_n$ = 21,400 g mol-1, Đ= 1,35), un copolymère P(MEO$_2$MA-co-MEOMA$_{475}$) contenant 30% en moles d'unités MEOMA$_{475}$ ($\overline{M}_n$ = 21 500 g mol^{-1}, Đ= 1,27) ou d'un homopolymère PMEOMA$_{475}$ ($\overline{M}_n$ = 26 200 g. mol^{-1}, Đ = 1,22).[211]

IV.3.2. Délivrance de médicaments

La PEGylation conventionnelle a été considérée depuis de nombreuses années comme la méthode la plus efficace pour stabiliser et protéger les vecteurs de principes actifs dans un environnement *in vivo*.[343,344] Le revêtement poly(éthylène glycol) à la surface d'un vecteur empêche l'adsorption des protéines circulantes (opsonines) qui stimule la phagocytose du vecteur, permettant généralement d'améliorer le temps de circulation des vecteurs injectés dans la circulation sanguine (caractère furtif).[345] Des propriétés comparables peuvent également être obtenues avec des revêtements à base de $PMEO_nMA$. Par exemple, la figure I-30 montre le comportement *in vivo* de nanoparticules d'oxyde de fer enrobées par une couronne $PMEOMA_{475}$[346]. Ces particules superparamagnétiques ont été injectées chez les rats et étudiées par imagerie par résonance magnétique. Le revêtement par $PMEOMA_{475}$ conduit effectivement à une certaine furtivité. Ainsi, les nanoparticules s'accumulent dans le foie (phagocytose par les cellules du foie) après plusieurs heures de circulation *in vivo* (Figure I-30C). En outre, ces particules s'avèrent être parfaitement biocompatibles *in vivo* et ne sont pas mortelles pour les rats.

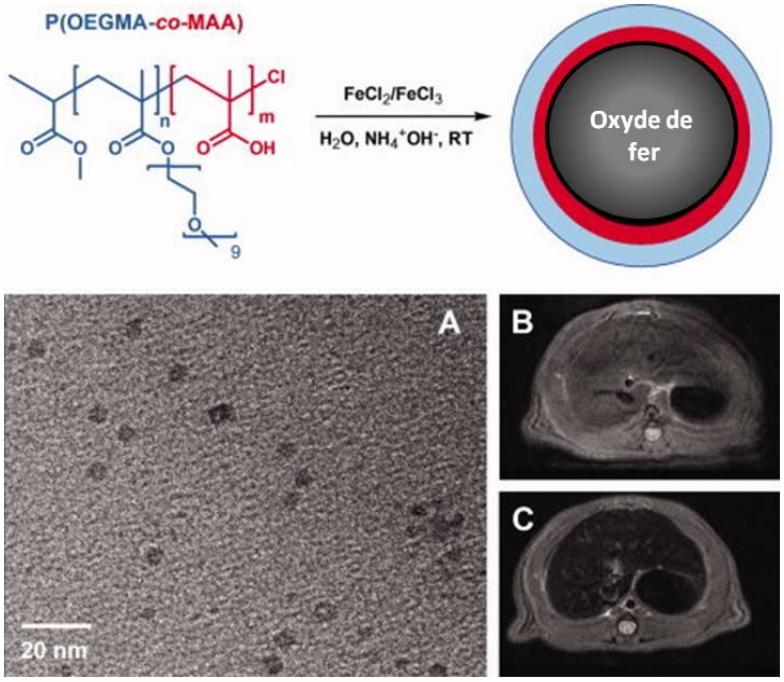


Figure I-30. Utilisation d'un copolymère de poly(MEOMA$_{475}$-co-MAA) pour la fabrication d'agents de contraste biocompatible pour l'imagerie par résonance magnétique. En bas à gauche (A): microscopie électronique à transmission d'oxyde de fer des nanoparticules superparamagnétiques préparées en présence de P(MEOMA$_{475}$-co-MAA). En bas à droite (B et C): images de coupes de foie de rat obtenues par tomographie par résonance magnétique après injection (B = t_0 et C= 6 h) de la solution physiologique de nanoparticules contenant des l'oxyde de fer[218]

IV.3. 3. Inconvénient de l'utilisation des PMEOnMA dans ce type d'applications

Une limitation potentielle de l'utilisation des PMEO$_n$MA est la non-dégradabilité de chaîne principale polyméthacrylate. Cet aspect pourrait entraver l'utilisation des PMEO$_n$MA dans le domaine biomédical, en particulier pour des applications *in vivo*. Cependant, il ne faut pas oublier que beaucoup de polyméthacrylates non biodégradables sont biocompatibles. Récemment la préparation de PMEO$_n$MA dégradables à été décrite dans la littérature.[332] Ces polymères ont été synthétisés par copolymérisation radicalaire contrôlée de MEO$_n$MA avec du 5,6-benzo-2-méthylène-1,3-dioxépanne (BMDO). Ce dernier est un acétal de cétène cyclique qui se polymérise par le mécanisme radicalaire par ouverture de cycle. Les copolymères obtenus présentent une LCST bien nette en solution aqueuse, possèdent une très faible cytotoxicité et peuvent être dégradés en oligomères par voie hydrolytique ou enzymatique (Figure I-31).[332]

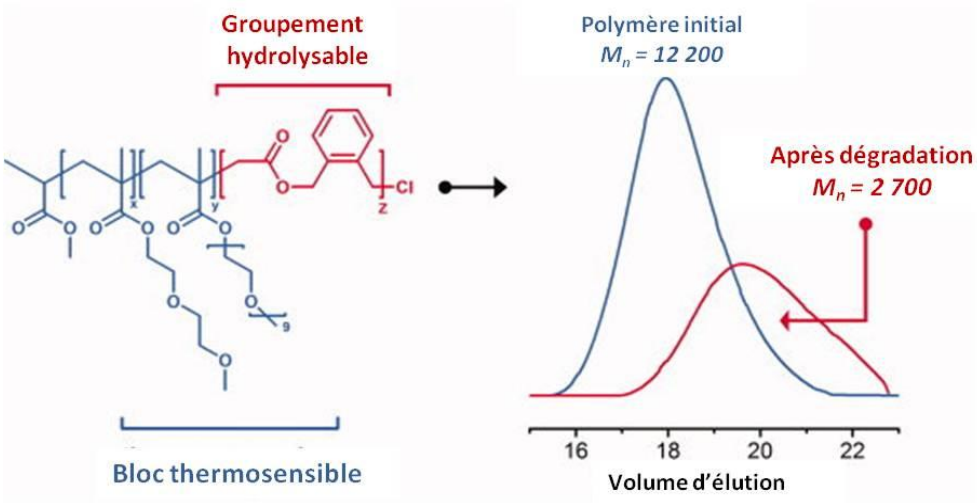


Figure I-31. Chromatogrammes d'exclusion stérique du terpolymère biodégradable P(MEO_2MA-co-$MEOMA_{475}$-co-BMDO) dans le THF, avant (ligne bleue) et après (ligne rouge) la dégradation chimique.[332]

V. Conclusions et Perspectives

Les propriétés thermosensibles des $PMEO_nMA$ sont très intéressantes pour un large domaine d'applications. Par exemple, les polymères qui présentent une LCST en milieu aqueux sont des matériaux très prometteurs pour des bioapplications telles que le recyclage des enzymes, la chromatographie de protéines, le contrôle de la bioadhésion, l'administration de médicaments ou l'ingénierie textile.[347,348,349,350] Ces $PMEO_nMA$ ont aussi un intérêt pour véhiculer une substance dans l'eau et la libérer par changement de température.

L'objectif de cette partie bibliographique était de démontrer que les $PMEO_nMA$ combinent un ensemble d'avantages:

- Ils peuvent être obtenus par polymérisations contrôlées et notamment par ATRP.
- Ils présentent des propriétés en phase aqueuse intéressantes (biocompatibilité, thermoréversibilité).

Partie II : Synthèse des copolymères à blocs amphiphiles et stimulables

L'objectif principal de ce travail consiste à obtenir de nouveaux copolymères dibloc biodégradables, amphiphiles et stimulables, susceptibles d'être employés dans des applications respectueuses de l'environnement comme le traitement des eaux usées par exemple (élimination des polluants organiques). La particularité des copolymères envisagés provient d'une part de la différence de solubilité des deux blocs et d'autre part de l'association d'un bloc hydrophobe biodégradable à un bloc stimulable hydrosoluble. Leur synthèse sera décrite dans les trois premiers chapitres de cette partie, puis, dans un deuxième temps, l'étude préliminaire de l'auto-organisation de ces copolymères en solution aqueuse sera menée.

Le schéma synthétique proposé pour obtenir de tels copolymères est décrit dans la Figure II-1. Une combinaison de deux techniques de polymérisation contrôlée a été envisagée à partir d'un amorceur difonctionnel présentant deux fonctions chimiques différentes (OH et Br). La synthèse des produits est alors réalisée en 2 étapes, via deux stratégies complémentaires qui ont été menées afin de, in fine, pouvoir les comparer et sélectionner celle qui permet un meilleur contrôle des paramètres des copolymères finaux:

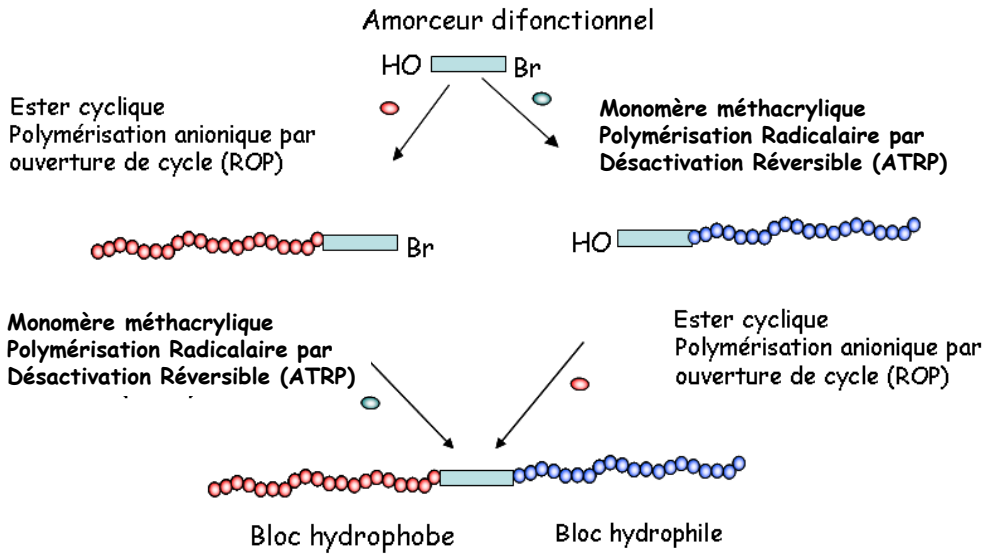


Figure II-1 : Stratégies de synthèse des copolymères diblocs

- ✓ soit par croissance du bloc hydrophobe, en amorçant une polymérisation par ouverture de cycles contrôlée (POC) à partir de la fonction alcool de l'amorceur, puis l'élaboration du deuxième bloc thermostimulable grâce à une polymérisation radicalaire par désactivation réversible telle que l'ATRP (Atom Transfer Radical Polymerization) à partir de la fonction halogène alors située à l'extrémité de la chaine

polymère intermédiaire (ils agissent alors comme des macroamorceurs). Selon la longueur respective de chaque bloc, il devrait alors être possible de moduler les caractères stimulables et amphiphiles des copolymères finaux.

- ✓ soit par utilisation de la fonction Br dans un premier temps, puis de la fonction OH.

Afin d'obtenir des copolymères respectueux de l'environnement, biodégradables et susceptibles d'être employés dans le traitement des eaux usées, il a été nécessaire de sélectionner au préalable les monomères à polymériser (Figure II-2). La poly(ε-caprolactone) (PCL), obtenue par polymérisation de l'ε-caprolactone (ε-CL), a été sélectionnée pour constituer le bloc hydrophobe. Ce polymère présente actuellement un potentiel croissant pour des applications environnementales (et biomédicales) compte-tenu de son caractère entièrement biodégradable, notamment en milieu naturel. Il est possible d'obtenir la PCL par POC dans des conditions expérimentales qui permettent de la contrôler, c'est-à-dire de limiter les réactions secondaires de transestérification qui peuvent survenir au cours de cette polymérisation.

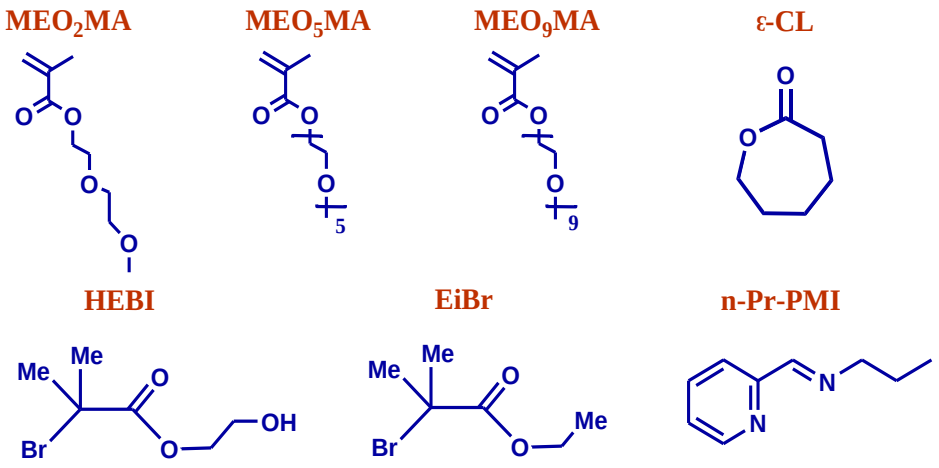


Figure II-2 : Formules des amorceurs, monomères et ligands utilisés dans cette étude

Les méthacrylates d'oligo(éthylène glycol) dont le bras éthylène glycol est un dimère, pentamère, nanomère (MEO_2MA, MEO_5MA et MEO_9MA)) ont quant à eux été présélectionnés pour donner naissance au bloc thermostimulable ($PMEO_2MA$, $PMEO_5MA$ ou $PMEO_9MA$) par ATRP. La fonction OH de ces méthacrylates est protégée sous forme de méthoxy. Ce dernier bloc présente un changement brutal de ses propriétés sous l'action de la température. Il a la particularité d'être soluble en solution aqueuse jusqu'à une certaine

température, nommée Température Critique Basse de Solubilité (LCST), et devient insoluble dans l'eau lorsque la température dépasse cette valeur. Par conséquent, lorsque ces $PMEO_nMA$ seront associés à un bloc PCL par exemple, la température peut être utilisée comme un simple déclencheur externe pour contrôler leur organisation en solution (T<LCST) ou leur précipitation (T>LCST). Ce comportement présente un fort potentiel pour des applications de traitement des eaux usées (Figure II-3) puisqu'il laisse envisager de pouvoir piéger certains polluants organiques lors de la précipitation de ces « tensioactifs respectueux de l'environnement » par simple élévation de la température des eaux.

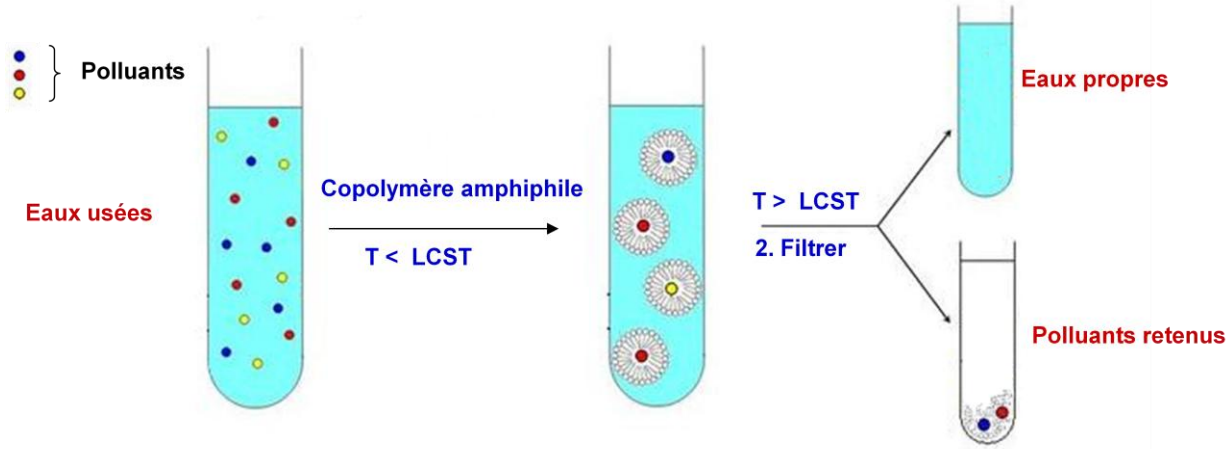


Figure II-3 : Principe d'applications des copolymères pour le traitement des eaux usées

Partie II, Chapitre I : Homopolymérisation par ATRP des MEO_nMA

Les homopolymères synthétisés dans ce chapitre sont obtenus à partir des MEO_nMA et subissent un brutal changement de conformation en répondant à un stimulus externe qui est la température. Ces polymères thermosensibles[351,352,353,354] présentent des températures critiques inférieures de solubilité (LCST) dans un milieu aqueux. Par conséquent, la température pourrait être utilisée comme un simple déclencheur externe pour contrôler le caractère hydrophile de ces homopolymères et donc l'organisation de futurs copolymères en solution aqueuse.

I. Introduction

Dans un premier temps, nous nous intéresserons à la synthèse des polymères à base de MEO_nMA par la technique de polymérisation radicalaire par désactivation réversible appelée ATRP (Atom Transfer Radical Polymerization), laquelle permet d'obtenir des chaînes macromoléculaires bien définies. Il était nécessaire tout d'abord de mettre au point les conditions expérimentales permettant de contrôler l'ATRP d'un premier monomère sélectionné (MEO_2MA) à partir d'un amorceur modèle (le 2-bromoisobutanoate d'éthyle, EiBr). Puis, après avoir trouvé les conditions permettant d'obtenir des homopolymères bien contrôlés, celles-ci seront transposées à un amorceur bifonctionnel HEBI (2-bromoisobutanoate de 2-hydroxyéthyle). Une variété d'homopolymères $PMEO_nMA$ avec des masses molaires variables sera ensuite présentée. Enfin, l'étude de leurs propriétés physiques, et plus particulièrement de leur organisation en milieu aqueux, sera exposée à la fin de cette partie.

II. Synthèse de l'amorceur bifonctionnel

Les premières expériences conduites ont consisté à synthétiser l'amorceur bifonctionnel (2-bromoisobutanoate de 2-hydroxyéthyle, (HEBI), Schéma II-1) présentant deux fonctions OH et Br. En s'inspirant des protocoles issus de la littérature[355,356], la réaction du bromure de 2-bromoisobutanoyle avec un excès d'éthylène glycol en présence de triéthylamine (NEt_3) (Schéma II-1) a certes conduit à la formation du produit désiré, mais un produit secondaire résultant à la double substitution de l'éthylène glycol a également été identifié.

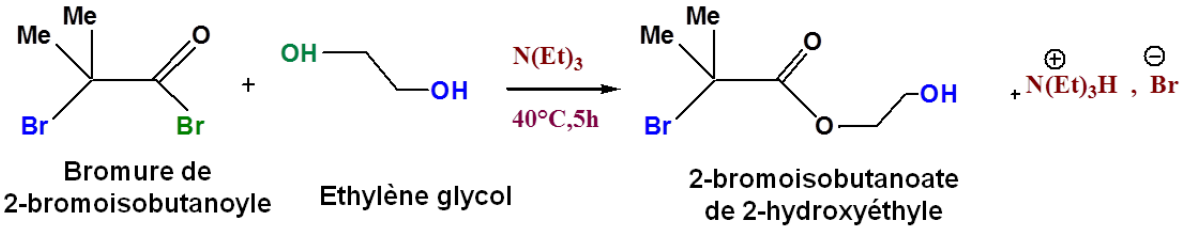


Schéma II-1. Synthèse de l'HEBI

Les deux produits de la réaction ont facilement été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : 90/10 éther de pétrole/acétate d'éthyle), grâce à leur différence de polarité. L'HEBI a été obtenu avec un rendement de 65% après séchage et a été caractérisé par RMN ^{1}H (figure II-4).

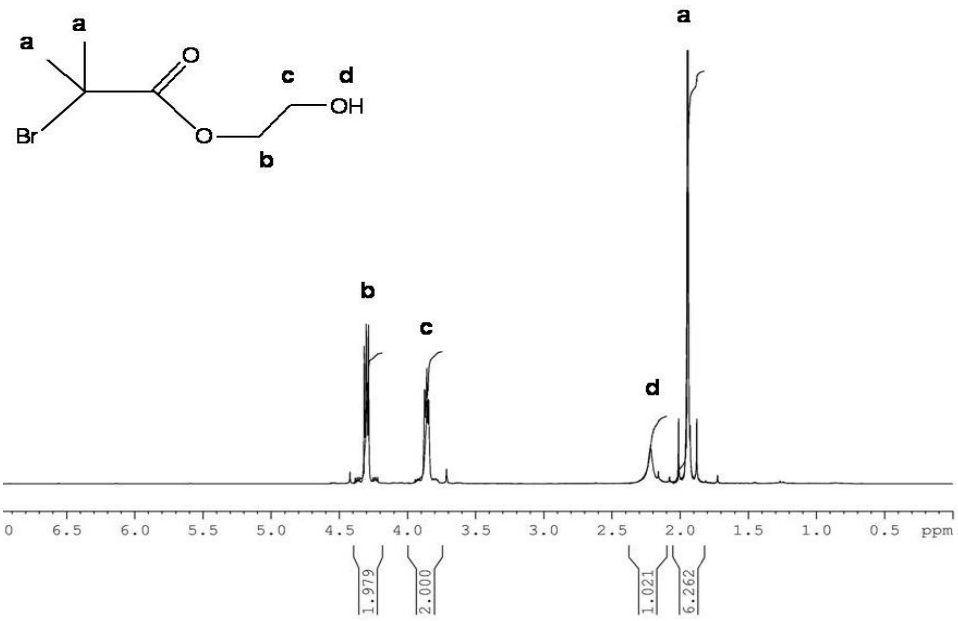


Figure II-4. Spectre RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ de l'HEBI

Ce composé est en fait l'amorceur bifonctionnel recherché qui sera utilisé par la suite. Il présente d'une part un atome de brome qui permettra de faire croître un premier bloc du copolymère final par la technique ATRP. D'autre part, il présente également une fonction alcool qui permettra la croissance du deuxième bloc via la polymérisation par ouverture de cycles par coordination-insertion de l'ε-caprolactone (Schéma II-2).

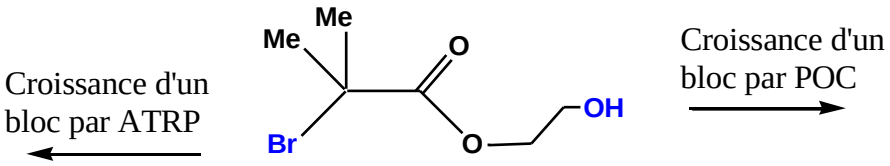


Schéma II-2. Principe de l'utilisation de l'HEBI

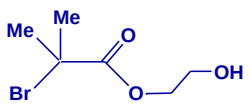
Afin de contrôler les paramètres des copolymères diblocs PCL-b-PMEO$_n$MA désirés, il faut préalablement mettre au point les conditions expérimentales qui permettent de contrôler chacune des polymérisations mises en œuvre (POC et ATRP). Nous nous intéresserons dans ce chapitre à l'ATRP des MEO$_n$MA.

III. Homopolymérisation par ATRP du MEO2MA

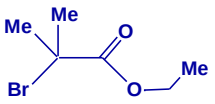
III. 1. Choix des constituants de l'ATRP

Le MEO$_2$MA est l'un des monomères qui a été récemment étudié par ATRP du fait de sa réactivité et ses propriétés[357,358]. Cette ATRP a été décrite avec différents catalyseurs tels que le bromure ou chlorure de cuivre[359,360,361,362]. Aussi nous avons proposé de réaliser l'ATRP de ce monomère MEO$_2$MA avec un catalyseur à base de cuivre ($Cu^{I}Br$) et un ligand azoté déjà développé dans la littérature : le N-(n-propyl)-2-pyridylméthanimine (n-Pr-PMI)[363] (Figure II-5). Le toluène a été choisi pour cette étude car il solubilise à la fois le monomère MEO$_2$MA et son polymère; mais aussi le complexe catalyseur/ligand. Enfin, la température de polymérisation a été fixée à 70°C afin d'éviter des réactions secondaires de terminaison irréversibles dues à des constantes cinétiques potentiellement trop élevées.

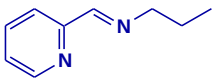
Pour étudier l'ATRP du MEO$_2$MA et trouver les conditions expérimentales qui permettent de contrôler cette polymérisation, nous avons sélectionné un amorceur modèle (2-bromoisobutanoate d'éthyle, EiBr) puisqu'il présente une structure chimique identique à celle des sites amorceurs présents sur HEBI (Figure II-5).



2-bromoisobutanoate de 2-hydroxyéthyle (HEBI)



2-bromoisobutanoate d'éthyle (EiBr)



N-(n-propyl)-2-pyridylméthanimine (N-Pr-PMI)

Figure II-5. Formules des amorceurs et ligand utilisés dans cette étude

Afin d'obtenir les conditions idéales au contrôle de l'ATRP du MEO$_2$MA dans le toluène, il a été nécessaire d'étudier l'effet de différents paramètres tels que la température, le choix du ligand et la quantité initiale de $Cu^{II}Br_2$. Pour cela, des études cinétiques ont été

réalisées afin de suivre la conversion du monomère au cours du temps. Dans chaque cas, le mélange brut obtenu à un temps t a été analysé par RMN ^{1}H dans le $CDCl_3$. Ainsi, pour chaque prélèvement, le taux de conversion a pu être déterminé par comparaison entre les protons du polymère formé et du monomère résiduel. De plus, les échantillons obtenus ont été purifiés sur colonne de gel de silice afin d'éliminer le catalyseur puis analysés par SEC-MALLS (THF) afin de suivre l'évolution des masses molaires et des dispersités pendant la polymérisation.

III. 2. Homopolymérisation à partir d'un amorceur modèle EiBr

Cette polymérisation par ATRP a été effectuée dans le toluène (50% v/v) à une température de 70°C, en présence de Cu^IBr comme catalyseur et de n-Pr-PMI (Figure II-5) comme ligand, avec ou sans ajout d'une faible quantité de $Cu^{II}Br_2$. Le toluène a été sélectionné comme solvant car il permet à la fois de solubiliser les parties PCL et $PMEO_nMA$ de copolymères visés mais également de mener des polymérisations à hautes températures.

Les analyses RMN ^{1}H des prélèvements bruts dans le $CDCl_3$ nous permettent d'évaluer la conversion en suivant la diminution de l'aire des signaux des protons vinyliques de monomères **a** (5,54 et 6,11ppm) notée A_a par rapport à celles des protons c et c' ($A_{c+c'}$) de la chaine latérale (4,13 et 4,32) (Figure II-6) selon la formule Conv(%)= [1-Aa/A(c_+c')]*100.

Les produits purifiés ont été analysés par SEC/MALLS dans le THF avec un dn/dc= 0,083.

Deux essais de polymérisation ont été effectués en employant différents rapports monomère/amorceur/catalyseur. Ainsi, nous avons tout d'abord montré que dans le cas d'un rapport molaire monomère/amorceur/CuBr/n-Pr-PMI/$CuBr_2$ égal à 100/1/1/2,2/0,1, l'ATRP du monomère MEO_2MA était contrôlée mais sa cinétique était lente (40% de conversion après 20h de polymérisation) et présente une période d'induction. En revanche, la polymérisation effectuée sans ajout de $CuBr_2$ est toujours contrôlée et conduit à une cinétique 7 fois plus rapide sans période d'inhibition (70% de conversion après seulement 8h) (Figure II-7). Dans le cas de polymérisation menée sans ajout de $CuBr_2$, nous avons également représenté l'évolution des masses molaires ($\overline{M_n}$) en fonction de la conversion. Comme on peut l'observer sur la Figure II-8, la masse molaire augmente linéairement avec la conversion et la dispersité reste toujours faible Đ <1,2 jusqu'à 60% de conversion.

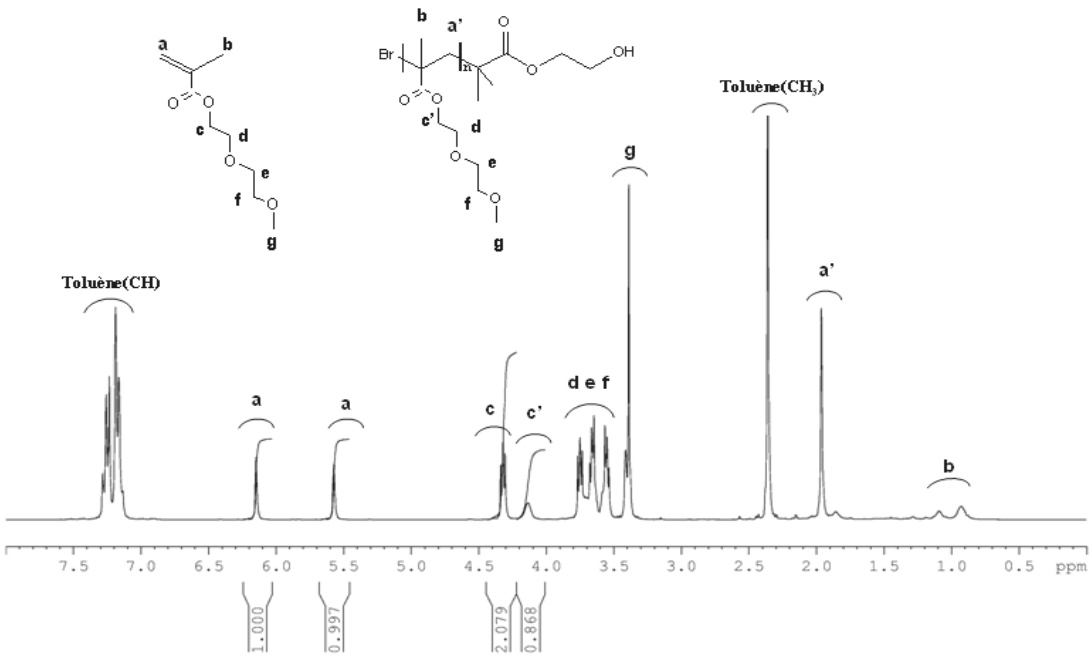


Figure II-6. Spectre RMN ^1H ($CDCl_3$) du milieu réactionnel brut lors d'ATRP du MEO_2MA.

III. 3. Polymérisation de MEO2MA avec HEBI, sans CuIIBr2 initial

La polymérisation du MEO_2MA par ATRP a été effectuée dans les mêmes conditions précédemment décrites, mais en employant cette fois-ci l'HEBI comme amorceur bifonctionnel. Cette ATRP a été effectuée dans le toluène (50% v/v) à une température de 70°C, en présence de Cu^IBr comme catalyseur et de n-Pr-PMI comme ligand, sans ajout d'une faible quantité de $Cu^{II}Br_2$. Le tableau II-1 donne le taux de conversion et la masse molaire des polymères de chaque prélèvement.

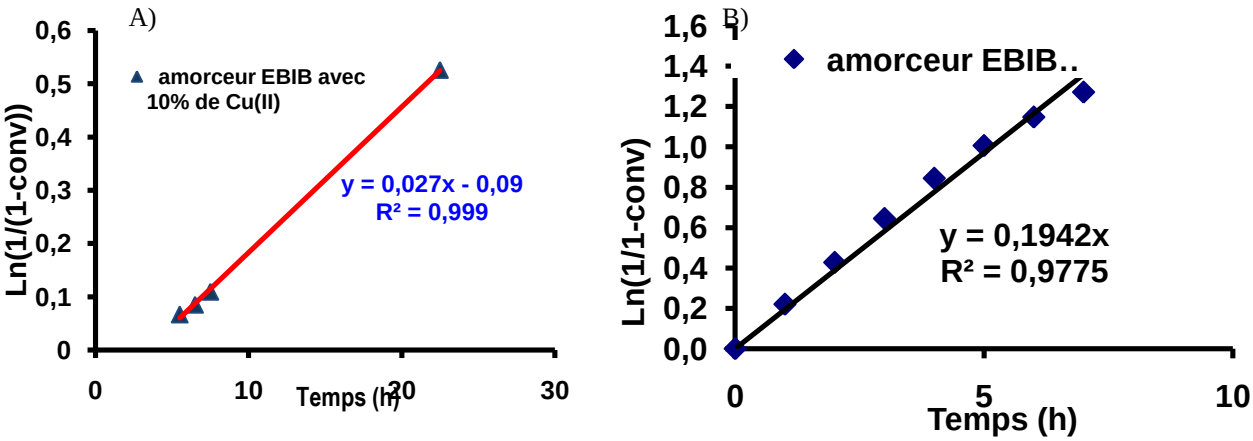


Figure II-7. Evolution de Ln(1/(1-conv)) en fonction du temps lors d'ATRP du MEO_2MA menée dans le toluène à 70°C, amorcée par EiBr avec Cu^IBr comme catalyseur et n-Pr-PMI comme ligand (A) avec ajout initial de 10% du $Cu^{II}Br_2$ et (B) sans ajout initial de $Cu^{II}Br_2$. $[MEO_2MA]_0/[HEBI]_0/[Cu^IBr]_0/[n\text{-}Pr\text{-}PMI]_0$ = 100/1/1/2.

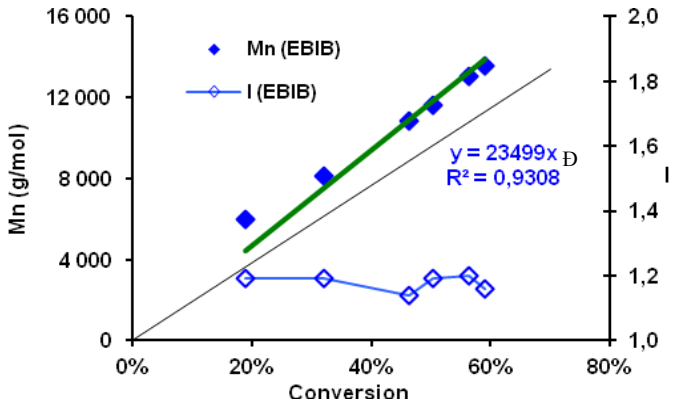


Figure II-8. Evolutions des $\overline{M_n}$ et de Đ en fonction de la conversion (SEC/MALLS dans THF dn/dc = 0,083) lors d'ATRP du MEO_2MA menée dans le toluène à 70°C, amorcée par EiBr avec Cu^IBr comme catalyseur et n-Pr-PMI comme ligand sans ajout initial de $Cu^{II}Br_2$.

$[MEO_2MA]_0/[HEBI]_0/[Cu^IBr]_0/[n\text{-}Pr\text{-}PMI]_0$ = 100/1/1/2.

Tableau II-1. Taux de conversion et la masse molaire de polymères dans chaque prélèvement. $[MEO_2MA]_0/[HEBI]_0/[Cu^IBr]_0/[n\text{-}Pr\text{-}PMI]_0$ = 100/1/1/2.

Temps (h)	Conversion (%)	Ln(1/1-conv)	$\overline{M_n}$ (g/mol) [a]	$\overline{M_n}$ (g/mol) [b]	Đ
1	14,0	0,15	2 850	2 800	1,33
2	32,0	0,39	7 600	6 250	1,17
3	48,0	0,65	11 800	9 200	1,15
4	56,5	0,83	14 000	10 850	1,16
5	64,5	1,03	15 700	12 300	1,17
6	68,5	1,15	17 450	13 100	1,16
7	72,0	1,27	17 800	13 700	1,18
8	74,5	1,37	18 800	14 200	1,20

[a] *Mesurées par SEC/MALLS dans le THF dn/dc = 0,083,*
[b] *Estimées à partir de la conversion déterminée par RMN ^1H du brut*

L'analyse des figures II-9 et II-10 montrent que la cinétique de polymérisation de MEO_2MA avec l'amorceur HEBI est globalement bien contrôlée. L'évolution des $\overline{M_n}$ est bien linéaire avec la conversion mais les masses molaires déterminées expérimentalement par SEC/MALLS sont supérieures à celles prévues par la théorie (Tableau II-1). Cette différence observée est expliquée par le fait que les amorceurs de polymérisation radicalaire ne présentent pas une efficacité totale. Cette efficacité peut ici être estimée à 76% (Figure II-11). Enfin, la dispersité Đ reste inferieure à 1,2 tout au long de la polymérisation, sauf la valeur du premier échantillon (après 1h de polymérisation on a Đ= 1,33) qui est due à la période d'établissement de l'équilibre d'ATRP entre le Cu^IBr et le $Cu^{II}Br_2$.

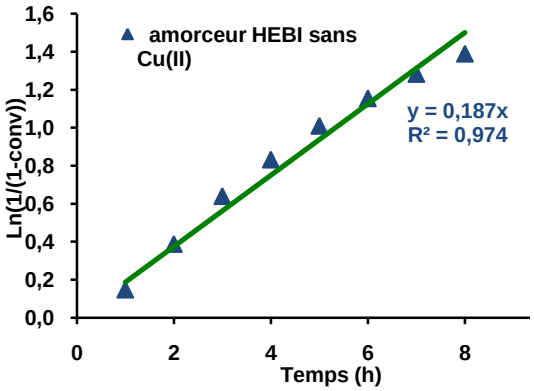


Figure II-9. Evolution de Ln(1/(1-conv)) en fonction du temps lors d'ATRP du MEO_2MA menée dans le toluène à 70°C, amorcée par HEBI avec Cu^IBr comme catalyseur et n-Pr-PMI comme liguand sans ajout initial de $Cu^{II}Br_2$. $[MEO_2MA]_0/[HEBI]_0/[Cu^IBr]_0/[n\text{-}Pr\text{-}PMI]_0$ = 100/1/1/2.

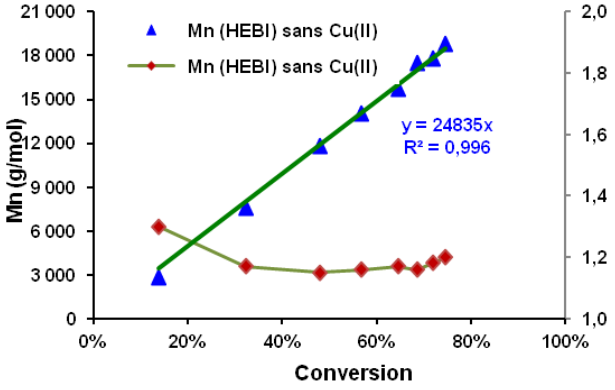


Figure II-10. Evolutions des $\overline{M_n}$ et de Đ en fonction de la conversion (SEC/MALLS dans THF dn/dc = 0,083) lors d'ATRP du MEO_2MA menée dans le toluène à 70°C, amorcée par HEBI avec Cu^IBr comme catalyseur et n-Pr-PMI comme liguand sans ajout initial de $Cu^{II}Br_2$. $[MEO_2MA]_0/[HEBI]_0/[Cu^IBr]_0/[n\text{-}Pr\text{-}PMI]_0$ = 100/1/1/2.

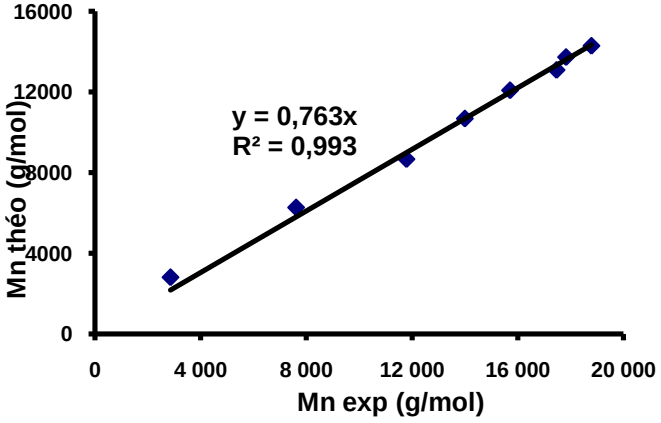


Figure II-11. Représentation des $\overline{M_n}$ prévues par la théorie en fonction des $\overline{M_n}$ estimées par SEC-MALLS. Cas de l'ATRP du MEO_2MA menée dans le toluène à 70°C, amorcée par HEBI *avec Cu^IBr comme catalyseur et n-Pr-PMI comme ligand sans ajout initial de $Cu^{II}Br_2$. $[MEO_2MA]_0/[HEBI]_0/[Cu^IBr]_0/[n\text{-}Pr\text{-}PMI]_0$ = 100/1/1/2.*

III. 4. Comparaison des amorceurs EIBR/HEBI

Dans le cas des 2 polymérisations du MEO_2MA menées sans ajout de $CuBr_2$, en utilisant l'EiBr ou l'HEBI, nous avons représenté l'évolution des masses molaires ($\overline{M_n}$) en fonction de la conversion. Comme on peut l'observer sur la Figure II-12, les évolutions sont strictement identiques. Les masses molaires augmentent linéairement avec la conversion et la dispersité (Đ) reste toujours faible (Đ<1,2, figure II-13). De ces résultats, on peut conclure

que la présence de la fonction OH sur l'amorceur HEBI n'influence ni la cinétique ni le contrôle de l'ATRP du MEO_2MA.

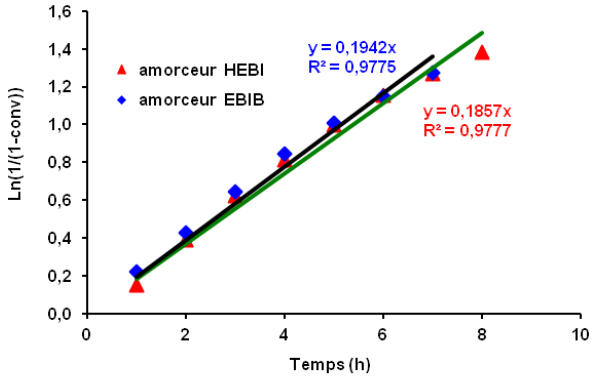


Figure II-12. Evolution de Ln(1/(1-conv)) en fonction du temps lors d'ATRP du MEO_2MA menée dans le toluène à 70°C, amorcée par ▲ HEBI ◆ EiBr avec Cu^IBr comme catalyseur et n-Pr-PMI comme ligand sans ajout initial de $Cu^{II}Br_2$ $[MEO_2MA]_0/[Amorceur]_0/[Cu^IBr]_0/[n\text{-}Pr\text{-}PMI]_0$ = 100/1/1/2.

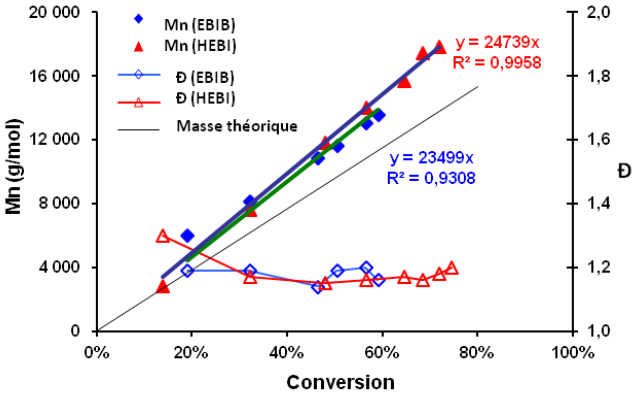


Figure II-13. Evolutions des $\overline{M}_n$ et de Đ en fonction de la conversion (SEC/MALLS dans THF dn/dc = 0,083) lors d'ATRP du MEO_2MA menée dans le toluène à 70°C, amorcée par ▲ HEBI ◆ EiBr avec Cu^IBr comme catalyseur et n-Pr-PMI comme ligand sans ajout initial de $Cu^{II}Br_2$. $[MEO_2MA]_0/[HEBI]_0/[Cu^IBr]_0/[n\text{-}Pr\text{-}PMI]_0$ = 100/1/1/2.

Dans le cas HEBI, on observe une évolution linéaire de $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction du temps jusqu'à 6h de polymérisation ce qui traduit une concentration constante des centres actifs pendant cette période. Puis, la légère perte de linéarité observée après 6h de polymérisation (Figure II-12) pourrait être attribuée à l'existence d'une « auto-régulation » causée par « l'effet de radical persistant » en ATRP[364] (voir partie I - chapitre II). Comme expliqué précédemment, les terminaisons irréversibles dès les premiers instants de la polymérisation conduisent rapidement à une augmentation de la concentration en $Cu^{II}Br_2$ dans le milieu réactionnel. Cet effet du radical persistant, décrit par l'équation de Fischer (Equation 5), conduit au fait que le $\ln([M]_0/[M]_t)$ soit proportionnel à $t^{2/3}$. Nos résultats précédemment obtenus lors de la polymérisation du MEO_2MA dans le toluène à 70°C avec Cu^IBr/*n*-Pr-PMI comme système catalytique ont été étudiés selon le modèle de Fischer. Comme le montre la figure II-14, l'évolution du $\ln([M]_0/[M]_t)$ est bien linéaire avec $t^{2/3}$. Cette proportionnalité en $t^{2/3}$ et non en t témoigne bien de l'effet du radical persistant. En d'autres termes, cela démontre l'existence de réactions de terminaisons dès le début de polymérisation qui restreignent le contrôle de la polymérisation.

$$\ln\left(\frac{[M]_0}{[M]_t}\right) = \frac{3}{2} k_p ([RX]_0 [Cu^I]_0)^{1/3} \left(\frac{K_{ATRP}}{3k_t}\right)^{1/3} t^{2/3} = k_{Fischer} \times t^{2/3}$$ **Équation 5**

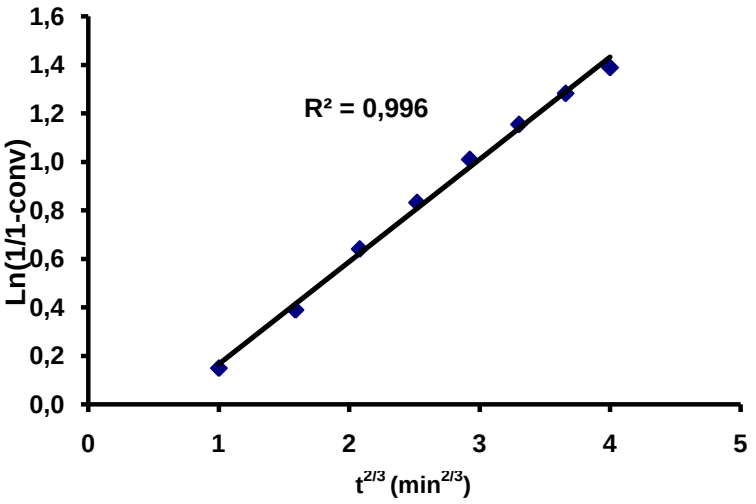
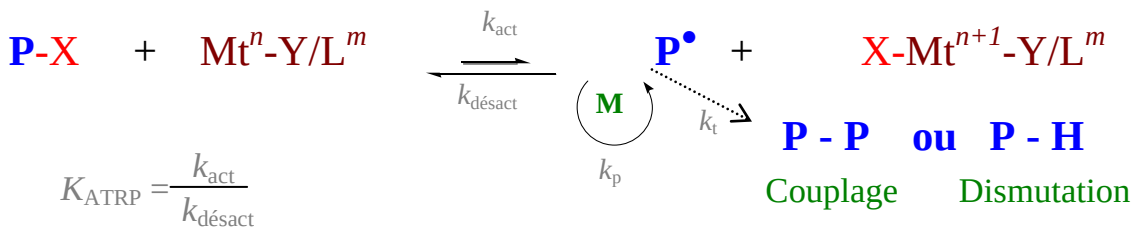


Figure II-14. Evolution du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction de $t^{2/3}$ pour l'ATRP du MEO_2MA dans le Toluène à 70°C amorcée par HEBI. $[MEO_2MA]_0/[HEBI]_0/[Cu^IBr]_0/[n\text{-}Pr\text{-}PMI]_0$ = 100/1/1/2.

Les courbes de distributions massiques obtenues par SEC/Malls (Figure II-15) présentent une trainée dans les volumes d'élution élevés au début de la polymérisation (1h de polymérisation, 19% de conversion) qui traduit un amorçage lent. Après 3h de polymérisation (46% de conversion), on remarque l'apparition d'un faible épaulement dans les faibles volumes d'élution qui traduit l'apparition des réactions secondaires de couplage intermoléculaires (Schéma II-3). En conclusion, pour limiter ces réactions de couplage dans les conditions opératoires et contrôler l'ATRP, il faut stopper l'expérience avant 3h de polymérisation.



X : Halogène (généralement Cl ou Br) *L : ligand*
Mt^n : Métal de transition au degré d'oxydation n *Y : contre-ion*

Schéma II-3. Principe de l'ATRP

III. 5. Effet de la présence initiale de CuIIBr2

En ATRP, la présence du complexe $Cu^{II}X_2$/ligand dans le milieu réactionnel initial permet de réduire la concentration en radicaux *via* le processus de désactivation de l'équilibre activation-désactivation (Schéma II-3), assurant le contrôle de la croissance des chaînes polymères[364,365,366]. Ainsi, l'équilibre activation/désactivation peut être établi dès les premiers instants si la concentration initiale en Cu^{II} est suffisante. Les réactions de terminaisons irréversibles qui perturbent le contrôle de l'ATRP peuvent alors être rendues négligeables. En parallèle, la présence de Cu^{II} favorise la transformation des radicaux sous leur forme dormante[366,367,368] ce qui contribue aux réductions de la concentration en $R^{\bullet}$ (Schéma II-3) et de la vitesse générale d'ATRP (Equation 6).

$$\mathrm{Rp} = -\,\mathrm{d[M]/dt} = k_{\mathrm{p}}[\mathrm{M}][\mathrm{R}^{\bullet}] = k_{\mathrm{p}}[\mathrm{M}]K_{\mathrm{ATRP}}[\mathrm{RX}]_0\left(\frac{[\mathrm{Mt}^{n}/\mathrm{L}^{\mathrm{m}}]}{[\mathrm{Mt}^{n+1}/\mathrm{L}^{\mathrm{m}}]}\right) \quad \textbf{Equation 6}$$

Dans le cas d'un rapport molaire monomère/amorceur/ligand/CuBr/$CuBr_2$ égal à 100/1/2,2/1/0,1, l'ATRP de MEO_2MA à 70°C présente une période d'induction d'environ 3 h (Figure II-16) Au-delà de cette période, l'évolution de $Ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction du temps est linéaire jusqu'à 9h de polymérisation (59% de conversion) (Figure II-16), ce qui indique que la concentration en centres actifs est constante. En comparant les pentes des droites de la figure II-16, on peut remarquer que la présence initiale de $CuBr_2$ inhibe la polymérisation au début, mais continue à la retarder (conversion plus lente que sans ajout initial de $CuBr_2$). L'évolution des masses molaires et des dispersités des échantillons en fonction de la conversion est représentée sur la figure II-17. Dans les deux cas (avec ou sans $CuBr_2$ initial), l'évolution des $\overline{M_n}$ est bien linéaire avec la conversion et les masses molaires déterminées expérimentalement sont supérieures aux valeurs théoriques, ce qui permet d'estimer une efficacité de l'amorçage de 68% dans le cas où la polymérisation est effectuée avec un ajout initial de $CuBr_2$. Cette efficacité légèrement plus faible que dans le cas de la polymérisation menée sans $Cu^{II}Br_2$ (76%) permet d'expliquer le ralentissement de la polymérisation observé dans le cas de l'ajout initial de $CuBr_2$ (figure II-16). Cependant, le ralentissement de cinétique observé ici dans le cas de l'ATRP menée avec 10% de $Cu^{II}Br_2$ est également caractéristique d'un apport initial de $Cu^{II}Br_2$ en quantité supérieure à celle nécessaire à l'établissement de l'équilibre. Enfin la dispersité Đ reste inferieure à 1,2 tout au long de la polymérisation. Tout ceci traduit néanmoins un bon contrôle de la polymérisation.

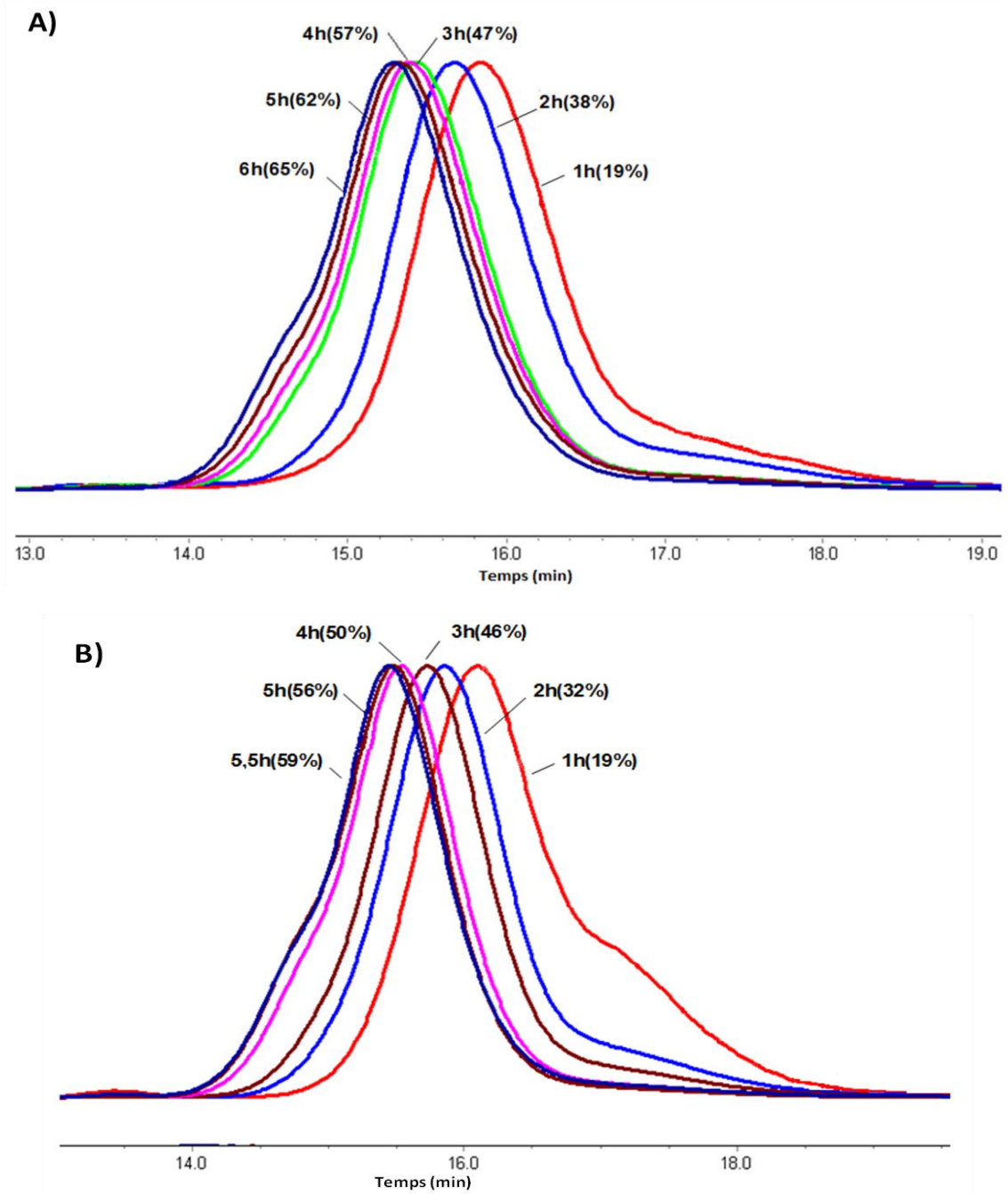


Figure II-15. Suivi de l'ATRP du MEO_2MA par SEC/MALLS effectuée avec le complexe $Cu^{I}Br$/n-Pr-PMI à 70°C dans toluène. A) : EIBR B) : HEBI, Courbes de distribution massique obtenues par le détecteur diffusion de la lumière dn/dc=0,083.

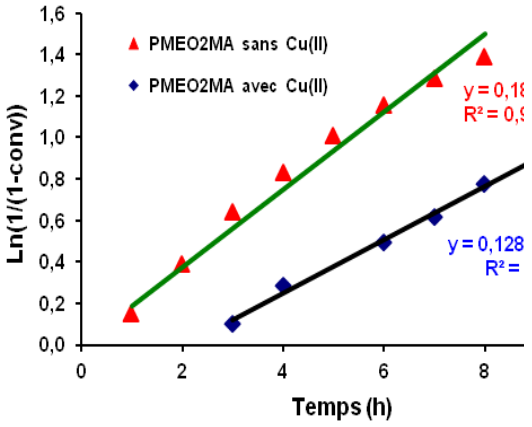


Figure II-16. Evolution de Ln(1/(1-conv)) en fonction du temps lors d'ATRP du MEO_2MA menée dans le toluène à 70°C, amorcée par HEBI, *Cu^IBr comme catalyseur et n-Pr-PMI comme ligand* ▲ sans $Cu^{II}Br_2$ ◆ *avec 10% de $Cu^{II}Br_2$ introduit à t_0.*
$[MEO_2MA]_0/[HEBI]_0/[Cu^IBr]_0/[n\text{-}Pr\text{-}PMI]_0$ = 100/1/1/2.

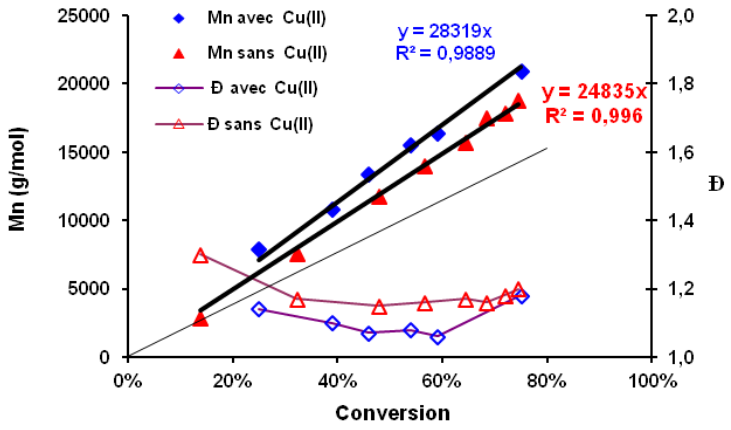


Figure II-17. Evolutions des $\overline{M_n}$ et de Đ en fonction de la conversion (SEC/MALLS dans THF dn/dc = 0,083) lors d'ATRP du MEO_2MA menée dans le toluène à 70°C, amorcée par HEBI, *Cu^IBr comme catalyseur et n-Pr-PMI comme ligand* ▲ sans $Cu^{II}Br_2$ ◆ *avec 10% de $Cu^{II}Br_2$ introduit à t_0.*
$[MEO_2MA]_0/[HEBI]_0/[Cu^IBr]_0/[n\text{-}Pr\text{-}PMI]_0$ = 100/1/1/2.

III. 6. Evaluation de l'influence de la concentration initiale en MEO2MA

Dans le but de trouver les meilleures conditions de polymérisation par ATRP nous avons décidé de tester la polymérisation par ATRP de MEO_2MA dans différentes conditions : concentration variable du MEO_2MA, ajout ou non d'une faible quantité de $Cu^{II}Br_2$ (10%), tout en gardant le rapport $MEO_2MA/HEBI/Cu^IBr/n\text{-}Pr\text{-}PMI$ =100/1/1/2 constant et la température de la réaction à 70°C (Tableau II-2). Des échantillons sont prélevés sous azote après 4h et 7h de réaction et subissent immédiatement une trempe dans l'azote liquide afin d'arrêter la polymérisation. Les échantillons sont ensuite purifiés comme précédemment et analysés par SEC/MALLS dans le THF (10 g/l avec un dn/dc= 0,083).

D'après le tableau II-2 on remarque que la vitesse de polymérisation augmente notablement lorsqu'on concentre le milieu réactionnel (86% de conversion au bout de 7h pour la polymérisation en masse). Hélas, cette augmentation est accompagnée par un manque de contrôle en favorisant les réactions de terminaison (couplage intermoléculaire) et certainement de nombreux transferts (Schéma II-3) comme nous pouvons constater sur la figure II-18 où l'on peut observer plusieurs populations dans ce cas. La figure II-18 représentent les superpositions des courbes de distribution massique des $PMEO_2MA$ au bout

de 4h (Figure II-18A) et 7h (Figure II-18B) de polymérisation. En revanche, l'ATRP menée avec 10% de $Cu^{II}Br_2$ ou dans un milieu moins concentré présentent une distribution massique plus étroite avec un faible épaulement.

Tableau II-2. Taux de conversion et $\overline{M_n}$ des polymères produits pendant l'ATRP du MEO_2MA en utilisant différentes concentrations du milieu réactionnel ou par l'ajout de10% de $Cu^{II}Br_2$.

Conditions	Temps (h)	Conversion (%)	$\overline{M_n}$ (g/mol) [a]	$\overline{M_n}$ (g/mol) [b]	Đ
Polymérisation de MEO_2MA avec une concentration de 2.7 mol/L	4	56,5	10 850	14 000	1,16
	7	72,0	13 700	17 800	1,18
Polymérisation de MEO_2MA avec une concentration de 3,6 mol/L	4	66,5	12 550	17 700	1,21
	7	69,0	12 900	20 100	1,24
Polymérisation en masse du MEO_2MA (5,4 mol/L)	4	77,5	14 800	24 400	1,31
	7	86,0	16 400	26 500	1,48
Polymérisation de MEO_2MA avec concentration de 2.7 mol/l et avec l'ajout de 10% de Cu(II)	4	25,0	4 900	10 250	1,07
	7	39,5	7 650	14 000	1,06

[a] *Calculées à partir de la conversion déterminée par RMN ^1H du brut*
[b] *Mesurées par SEC/MALLS dans THF dn/dc = 0,083*

III. 7. Synthèse des macroamorceurs $PMEO_2MA$

Après avoir vérifié le contrôle de l'ATRP du MEO_2MA, nous avons préparé 4 polymères ($PMEO_2MA$) de $\overline{M_n}$ différentes en grande quantité. Ces copolymères obtenus à partir de l'HEBI sont donc α-hydroxylés. Cette fonction OH sera ultérieurement mise à contribution pour amorcer la polymérisation par ouverture de cycles de l'ε-caprolactone et ainsi obtenir les copolymères dibloc désirés (Schéma II-2). Ces 4 $PMEO_2MA$ ont été caractérisés par RMN ^1H et SEC/MALLS dans le THF (dn/dc= 0,083). Des analyses préliminaires par Calorimétrie Différentielle à Balayage (DSC) de ces polymères ont également été effectuées. (Tableau II-3). La SEC-MALLS de l'échantillon D du tableau II-3 est donnée dans la figure II-19 où on remarque que la population est monomodale.

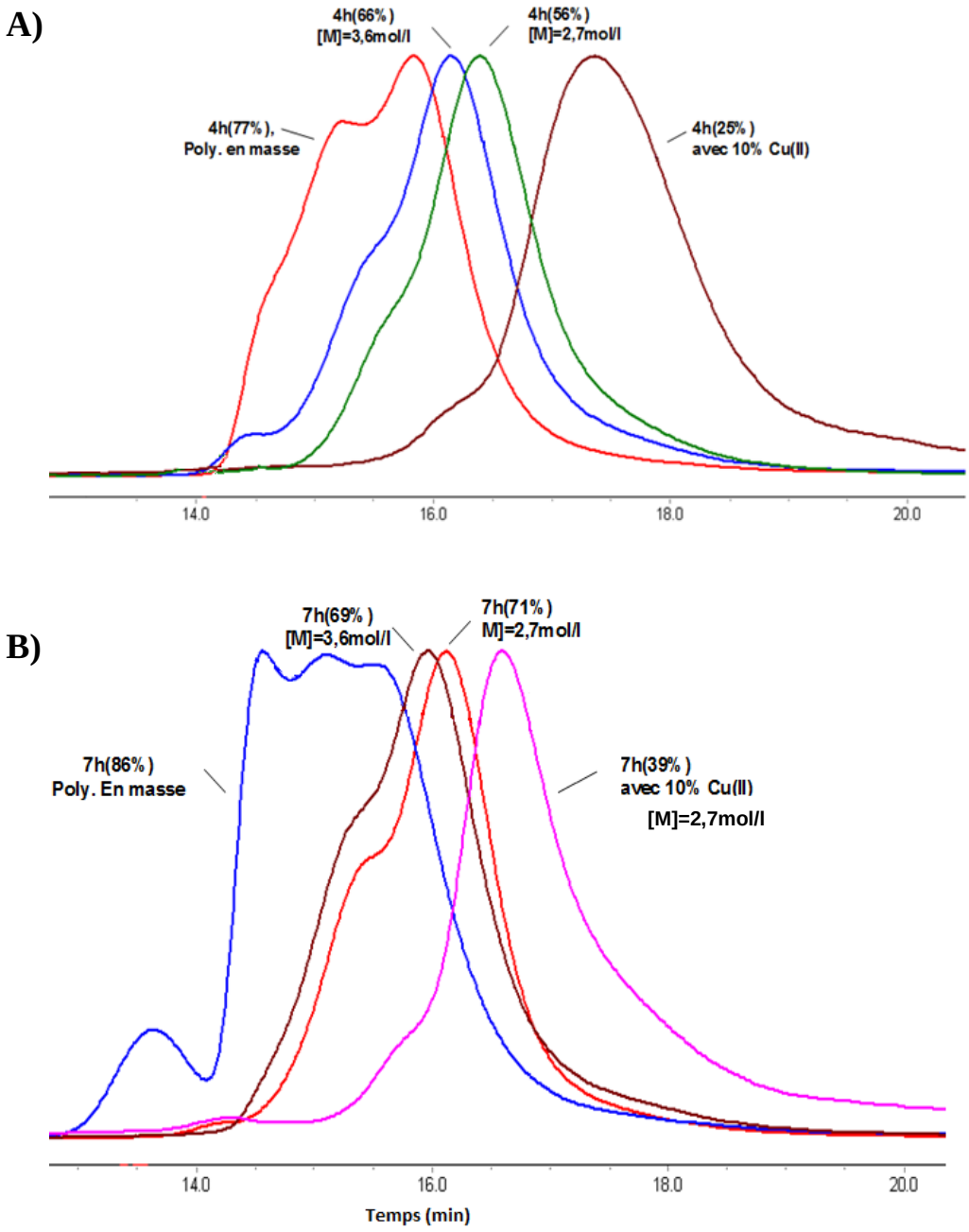


Figure II-18. Courbes de distribution massique (détection LS, dn/dc=0,083) des PMEO$_2$MA obtenus avec HEBI à 70°C dans le toluène après : A) 4h de polymérisation, B) 7h de polymérisation. La concentration initiale en monomère est indiquée sur chaque courbe.

La température de transition observée est très élevée et ne change pas avec la masse molaire des PMEO$_2$MA. Or nous avons des polymères qui sont visqueux à température ambiante. Il semble donc que les transitions observées ne soient pas des températures de transition vitreuse, mais correspondent en fait à la relaxation secondaire des chaines de

polymères. Aucune fusion n'est observée sur les thermogrammes DSC. Une dégradation des $PMEO_2MA$ intervient vers 250°C.

Tableau II-3. Valeur de la Tg en fonction de la masse molaire des 4 polymères ($PMEO_2MA$).

Echantillons	Conversion	$\overline{M_n}$ (g/mol)		Transition
	%	Théorique	Expérimentale	°C
A	17,0	3 400	8 100	155
B	35,5	6 900	12 500	159
C	61,1	11 700	20 500	154
D	43,0	10 000	10 200	-

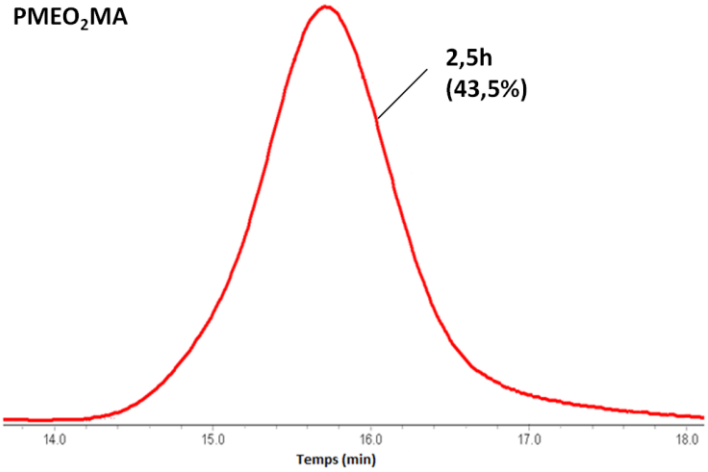


Figure II-19. Courbe de distribution massique (détection LS, dn/dc=0,083) des $PMEO_2MA$ obtenus après 2,5h *lors d'ATRP du MEO_2MA menée dans le toluène à 70°C, amorcée par* HEBI *avec Cu^IBr comme catalyseur et n-Pr-PMI comme ligand sans ajout initial de $Cu^{II}Br_2$ $[MEO_2MA]_0/[HEBI]_0/[Cu^IBr]_0/[n\text{-}Pr\text{-}PMI]_0$ = 100/1/1/2.*

IV. ATRP des monomères MEO5MA et MEO9MA

Forts des résultats précédents qui démontrent le contrôle de la polymérisation du MEO_2MA, nous avons ensuite étudié la cinétique de l'homopolymérisation par ATRP de deux autres méthacrylates d'oligo(éthylène glycol) de masses molaires différentes (MEO_5MA - M=300 g/mol et MEO_9MA - M=475 g/mol, Figure II-20). Le protocole expérimental d'ATRP utilisé est celui précédemment mis au point pour le monomère MEO_2MA, à savoir l'utilisation d'un rapport molaire $MEO_nMA/HEBI/Cu^IBr$/n-Pr-MI égal à 100/1/1/2 dans le toluène (50% v/v) à 70°C.

L'étude de la cinétique d'ATRP des deux autres monomères MEO_5MA et MEO_9MA permet d'observer une évolution linéaire de ln(1/(1-conv)) en fonction du temps (Figure II-20). Ceci témoigne que la concentration en centres actifs reste constante jusqu'à 8h de polymérisation dans les deux cas (73,5% de conversion pour MEO_5MA et 52,5 % de conversion pour le MEO_9MA).

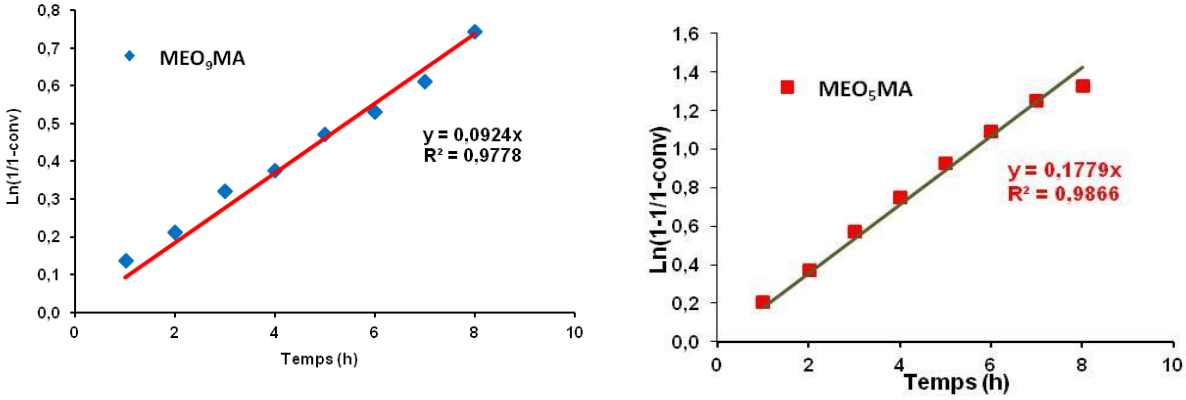


Figure II-20. Evolution de Ln(1/(1-conv)) en fonction du temps dans les cas du MEO_5MA et du MEO_9MA. La conversion est déterminée par RMN ^1H des prélèvements bruts.

En examinant la figure II-21 qui représente la superposition des cinétiques des 3 monomères, on peut remarquer que le MEO_2MA et le MEO_5MA se polymérisent avec des cinétiques similaires, alors que le MEO_9MA est moins réactif, ce qui peut être dû à la présence d'une chaîne oligo(éthylène glycol) plus longue.

L'analyse des masses molaires des polymères produits permet également d'observer une évolution linéaire des masses molaires en fonction de la conversion (Figure II-22). La différence entre les valeurs des masses molaires obtenues expérimentalement et celles déterminées par la théorie permet d'estimer une efficacité d'amorçage égale à 69% pour les 2 monomères. Cette efficacité est légèrement plus faible que celle déterminée avec MEO_2MA dans les mêmes conditions opératoires (77%). Enfin les dispersités Đ restent inferieures à 1,2 tout au long de la polymérisation. Tout ceci traduit un bon contrôle de la polymérisation.

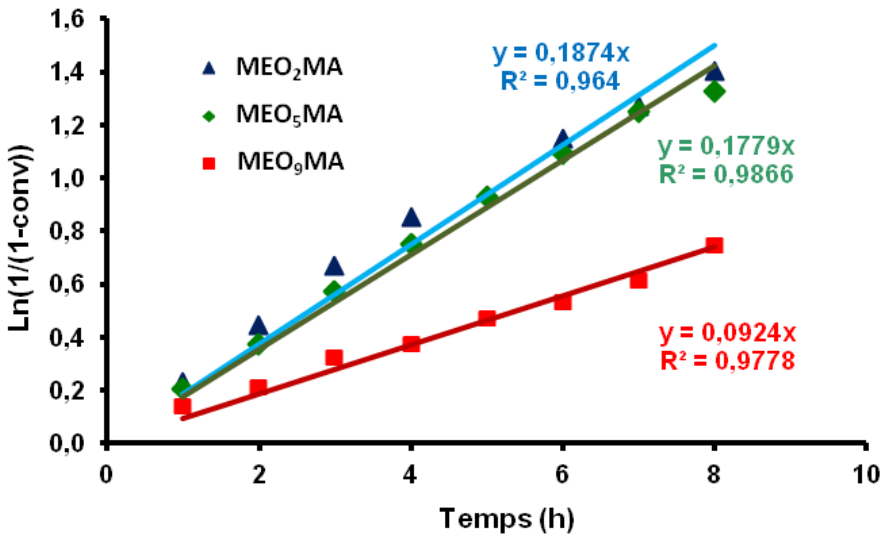


Figure II-21. Superposition de l'évolution de ln(1/(1-conv)) en fonction du temps pour les monomères MEO_2MA, MEO_5MA et MEO_9MA.

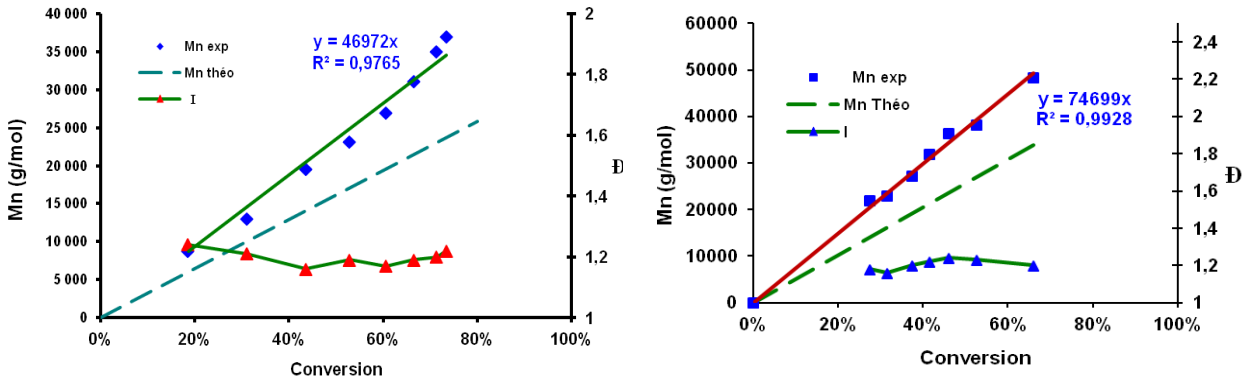


Figure II-22. Evolutions des Masses molaires ($\overline{M}_n$) et de la dispersité (Đ) en fonction de la conversion. A) :MEO_5MA, B) :MEO_9MA. Les Mn(exp) sont mesurées par SEC/MALLS dans le THF (dn/dc = 0,073 pour MEO_5MA et dn/dc = 0,070 pour MEO_9MA).

L'analyse plus précise des courbes de distribution massique obtenues par SEC/MALLS indiquent encore une fois la présence de couplages intermoléculaires qui apparaissent de façon significative dès 3h de polymérisation (Figure II-23). En conclusion, le contrôle de l'ATRP du MEO_5MA et MEO_9MA est possible dans les conditions choisies, en prenant soin de ne pas dépasser ce temps.

En utilisant les conditions d'ATRP précédemment optimisée, l'ATRP du MEO_9MA stoppé au bout de 2,5h nous a permis d'obtenir un macroamorceur $PMEO_9MA$. La RMN ^1H du milieu réactionnel brut donne une conversion de 28%, ce qui proche à la conversion

attendue (24%). La masse molaire de polymère purifié est évaluée par SEC/Malls, avec un dn/dc=0,070 dans le THF, à 15 400g/mol (Figure II-24).

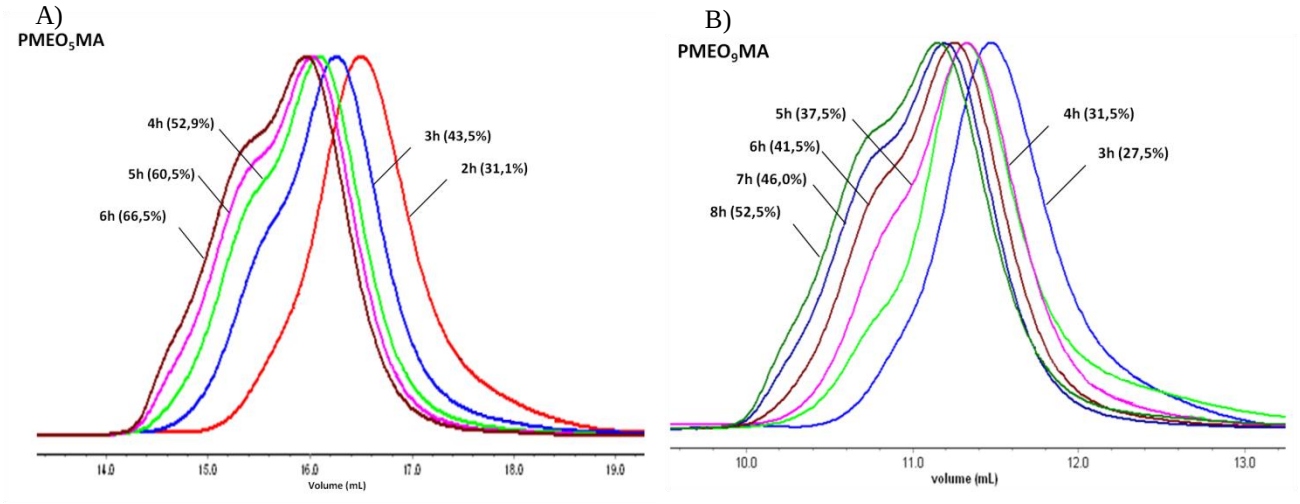


Figure II-23. Suivi de l'ATRP effectuée avec $Cu^{I}Br$/n-Pr-PMI à 70°C dans toluène. A) : MEO_5MA B) : MEO_9MA, Courbes de distribution massique obtenues par le détecteur diffusion de la lumière (dn/dc = 0,073 pour MEO_5MA et dn/dc = 0,070 pour MEO_9MA).

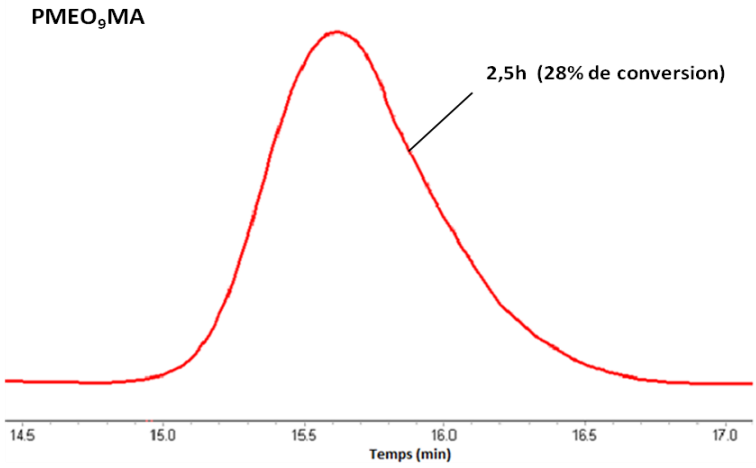


Figure II-24. Courbe de distribution massique (détection LS, dn/dc=0,070) des $PMEO_9MA$ obtenus après 2,5h lors d'ATRP du MEO_9MA menée dans le toluène à 70°C, amorcée par HEBI avec $Cu^{I}Br$ comme catalyseur et n-Pr-PMI comme ligand sans ajout initial de $Cu^{II}Br_2$ $[MEO_9MA]_0/[HEBI]_0/[Cu^{I}Br]_0/[n\text{-}Pr\text{-}PMI]_0$ = 100/1/1/2.

V. Détermination des LCST des homopolymères PMEOnMA

Les polymères thermosensibles présentant une température critique inférieure de solubilité (LCST) dans un milieu aqueux sont très intéressants pour les applications comme le recyclage des enzymes, la chromatographie des protéines, la délivrance de médicaments et pour une éventuelle application pour le traitement des eaux usées. Par conséquent, la température peut être utilisée comme un simple déclencheur externe pour contrôler le caractère hydrophile et donc l'organisation des macromolécules amphiphiles en solution. Les exemples classiques des polymères synthétiques présentant une LCST en phase aqueuse comprennent le poly(N, N'-diéthyl acrylamide), le poly(méthacrylate de diméthylaminoéthyle), le poly(N-acryloylpyrrolidine), le poly(vinyl méthyl éther), et le poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAM).[369] Ce dernier a été le plus étudié et appliqué comme polymère thermosensible et peut donc être considéré comme la base dans notre domaine de recherche. Cependant, malgré sa popularité, le PNIPAM a beaucoup d'inconvénients comme la transition de phase irréversible. De plus, l'influence des groupes terminaux est significative sur le comportement thermosensible des PNIPAM de faible masse molaire[370]. A l'opposé, le poly(méthacrylate d'oligo(éthylèneglycol)) méthyléther présente une déshydratation réversible car il n'y pas de possibilité de créer des liaisons hydrogène fortes dans sa structure moléculaire. Ainsi, les polymères thermosensibles contenant de courtes chaines latérales de oligo(éthylène glycol) ont récemment été proposés comme un substituant attrayant au PNIPAM. En particulier, la synthèse des copolymères obtenus par ATRP de différents MEO_nMA nous donne des longueurs de chaines bien définies avec une répartition uniforme des macromonomères dans les chaines de polymères.

Les transitions de phase ont été mesurées pour les trois polymères $PMEO_2MA$, $PMEO_5MA$ et $PMEO_9MA$ que nous avons synthétisés. Plus précisément, ces polymères sont solubles dans l'eau jusqu'à une certaine température appelée point de trouble ou LCST. Au-delà de cette température, le polymère n'est plus soluble dans l'eau. Comme la plupart des macromolécules qui présentent une LCST en phase aqueuse, ce comportement résulte d'un subtil équilibre entre les interactions favorables et défavorables avec l'eau. Dans le cas de $PMEO_2MA$ la solubilité dans l'eau est favorisée par la formation de liaisons hydrogène entre les oxygènes des fonction éther des chaines oligo(éthylène glycol) et les hydrogènes de l'eau. Au dessus de la LCST, cet équilibre est perturbé et des interactions polymère-polymère sont

thermodynamiquement favorisées par rapport aux interactions polymère-eau d'où la précipitation du polymère observée.

V. 1. Influence de la masse molaire des homopolymères PMEO2MA sur la LCST

La détermination des points troubles a été abordée pour les trois homopolymères ($PMEO_2MA$) synthétisés précédemment (Tableau II-3) et dont les longueurs de chaines diffèrent. Les transmissions des solutions aqueuses des polymères (3mg/ml) ont été mesurées par UV à 670 nm. La figure II-25 ci-dessous représente l'évolution de transmission en fonction de la température.

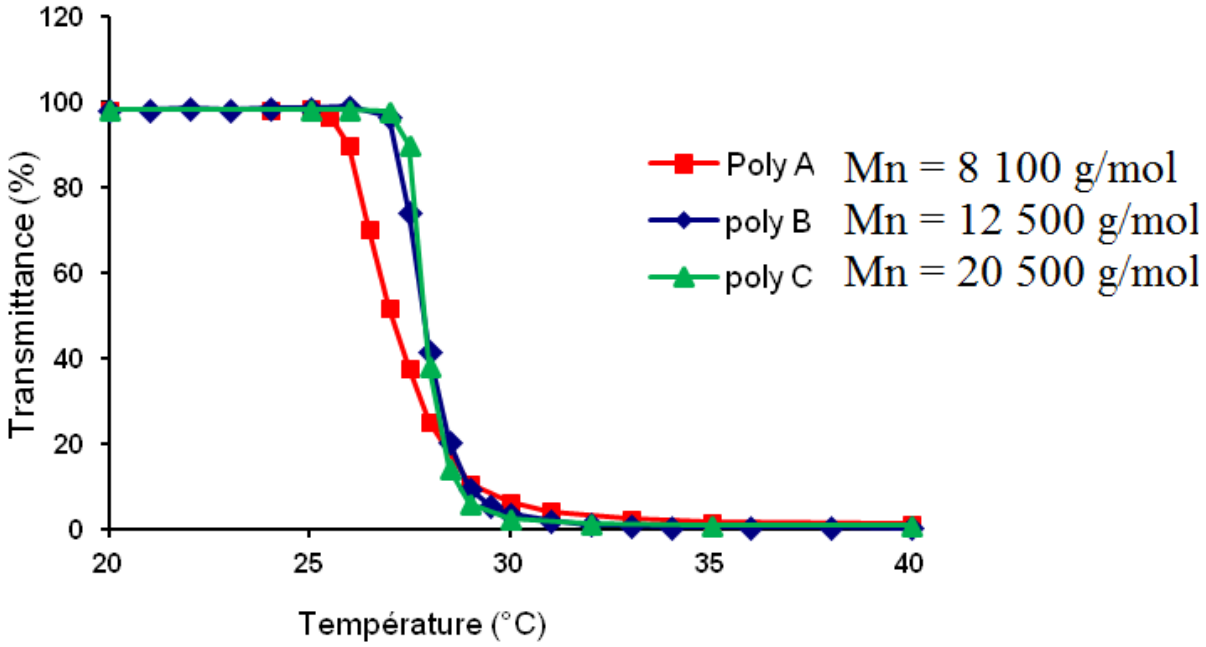


Figure II-25. Evolution de la transmission en fonction de la température pour les trois homopolymères ($PMEO_2MA$) synthétisés précédemment (Tableau II-3), mesurées par UV à 670 nm en solutions aqueuses des polymères (3mg/ml).

Ces polymères présentent une solution optiquement claire à la température ambiante et conduisent à une brusque transition de phase lorsqu'on augmente la température. La LCST peut être clairement observée environ 26 °C pour le $PMEO_2MA$ N°A ($\overline{M_n}$ = 8 100 g/mol) et à environ 28°C pour les deux autres $PMEO_2MA$ de masses molaires plus élevées (Figure II-25). Par conséquent, le comportement de ces polymères dans de l'eau est très comparable. De plus, il est réversible (figure II-26) et relativement insensible aux paramètres importants tels que la concentration du copolymère dans l'eau, la force ionique et la longueur de chaîne.

V. 2. LCST des trois homopolymères (PMEO2MA, PMEO5MA, PMEO9MA)

La détermination des points de trouble a été abordée pour les trois homopolymères ($PMEO_2MA$, $PMEO_5MA$, $PMEO_9MA$) que nous avons synthétisés et dont les longueurs de chaines latérales oligo(éthylène glycol) diffèrent. Les LCST des solutions aqueuses de polymères (concentration de 3mg/ml) ont été mesurées par UV-Visible à 670 nm. La figure II-26 montre les diagrammes de phase pour les solutions aqueuses de $PMEO_2MA$ ($\overline{M_n}$ = 12 500 g/mol, Đ=1.06) et de $PMEO_5MA$ ($\overline{M_n}$ =20 100 g/mol, Đ= 1,19), en chauffant ou en refroidissant la solution.

D'après la figure II-26, les LCST des solutions aqueuses de méthacrylates d'oligo(éthylène glycol) sont intimement liées à la longueur des segments d'oligo(éthylène glycol) des chaines latérales. Les points de troubles pour les solutions de $PMEO_2MA$ et $PMEO_5MA$ dans l'eau pure sont respectivement autour de 27°C et 65°C, tandis que la LCST du $PMEO_9MA$ est plus élevée (LCST> 90°C). Ces même valeurs de LCST ont également été retrouvées pour des solutions aqueuses de copolymères à des concentrations de 5 et 10 mg/mL.

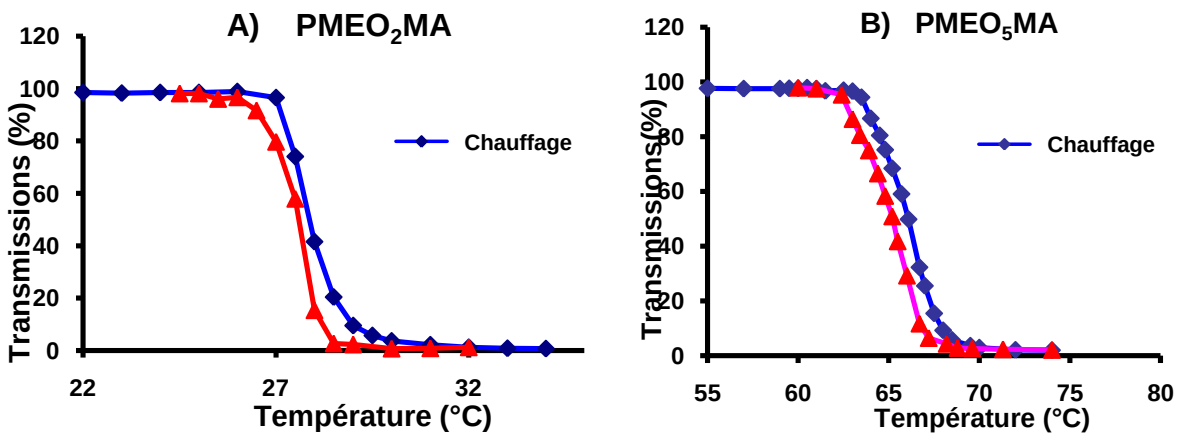


Figure II-26. Evolution des transmissions en fonction de la température. A) : $PMEO_2MA$ B) : $PMEO_5MA$, mesurées par UV à 670 nm en solutions aqueuses des polymères (3mg/ml).

VI. Conclusion

L'étude de l'homopolymerisation du MEO_2MA par ATRP a été menée sous diverses conditions ce qui nous a permis de sélectionner les paramètres expérimentaux permettant d'observer son contrôle. Ces conditions ont ensuite été adaptées au contrôle de l'ATRP des monomères sélectionnés (MEO_2MA, MEO_5MA et MEO_9MA) à partir de l'amorceur HEBI.

Ceci nous a permis d'obtenir des polymères avec des masses molaires bien définies et avec une distribution étroite et porteurs d'une fonction OH terminale.

Nous avons aussi mesuré la température de point de trouble (LCST) pour les polymères synthétisés. les LCST des solutions de poly(méthacrylatee d'oligo(éthylène glycol))s sont intimement liées à la longueur des chaînes latérales. Ainsi les points de trouble obtenus pour les solutions de MEO_2MA et $PMEO_5MA$ dans l'eau pure sont respectivement autour de 27 et 64°C. La LCST de $PMEO_9MA$ est plus élevée. Forts de ces résultats, nous appliquerons ces conditions d'ATRP des MEO_nMA à l'élaboration de copolymères dibloc stimulables dans le chapitre 3 de cette partie.

Partie II, Chapitre II : Polymérisation par ouverture de cycle (POC) de l'ε-caprolactone

Comme il a été signalé précédemment l'objectif de notre travail est de préparer des systèmes amphiphiles de copolymères à blocs polyester-*bloc*-poly(MEO_nMA), utilisables dans les domaines biomédical ou environnement, Néanmoins, rappelons que la polymérisation de l'ε-caprolactone (ε–CL) conduit à un polymère hydroxyfonctionnel et que celle des MEO_nMA ne peut être amorcée correctement par ATRP que par des dérivés bromés. Aussi, on peut envisager que la synthèse des copolymères à blocs passe par l'obtention d'une PCL terminée par un groupement bromure. Parmi les méthodes envisageables pour réaliser cette fonctionnalisation de la PCL, nous avons choisi d'utiliser un amorceur bifonctionnel. Le choix de l'amorceur de la polymérisation de l'ε-caprolactone va jouer un rôle primordial dans la synthèse des copolymères à blocs, puisqu'il est non seulement l'amorceur de la POC qui forme le premier bloc (le bloc PCL) mais aussi le précurseur de l'amorceur de l'ATRP du méthacrylate qui conduit au deuxième bloc ($PMEO_nMA$). Il doit donc porter en position α et ω les fonctions réactives nécessaires à ces deux types d'amorçage à savoir une fonction hydroxyle pour l'amorçage de la POC et un groupement bromé pour l'amorçage de l'ATRP. L'amorceur retenu pour cette étude est le HEBI qui permet d'une part la polymérisation de l'ε–CL à partir de la fonction hydroxyle et, d'autre part, contient le groupement bromure secondaire qui est aisément transformé en radical nécessaire pour l'amorçage de la polymérisation du méthacrylate (MEO_nMA).

I. Polymérisation par ouverture de cycle de l'ε-caprolactone

La poly(ε-caprolactone) (PCL), obtenue par polymérisation de l'ε-caprolactone, a été sélectionnée pour constituer le bloc hydrophobe biodégradable. Ce polymère est le plus largement étudié et présente actuellement un potentiel croissant pour des applications environnementales et biomédicales compte-tenu de son caractère entièrement biodégradable. Les homo- et copolyesters de l'ε–CL sont habituellement préparés par polymérisation par ouverture de cycle (POC) suivant un mécanisme de coordination-insertion dans des conditions expérimentales où les réactions secondaires de transestérification sont négligeables. Une large variété de catalyseurs et amorceurs sont mis en œuvre, tels que des catalyseurs aluminiques, zinciques ou stanniques[371]. L'octanoate d'étain $Sn(Oct)_2$ est en effet, de loin le plus performant et le plus utilisé par la majorité des industriels, car il est très

efficace et moins sensible à l'hydrolyse que les alcoolates métalliques. C'est un composé facile à manipuler, très stable jusqu'à 200°C, soluble dans les solvants organiques usuels et approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en tant qu'additif alimentaire[372]. Ceci, malgré qu'il est soupçonné d'être cytotoxique dans le cas des applications biomédicales. La seconde partie du schéma synthétique (Figure II-27) permettant l'obtention des copolymères PCL-b-PMEO$_n$MA concerne la POC de l'ε-caprolactone.

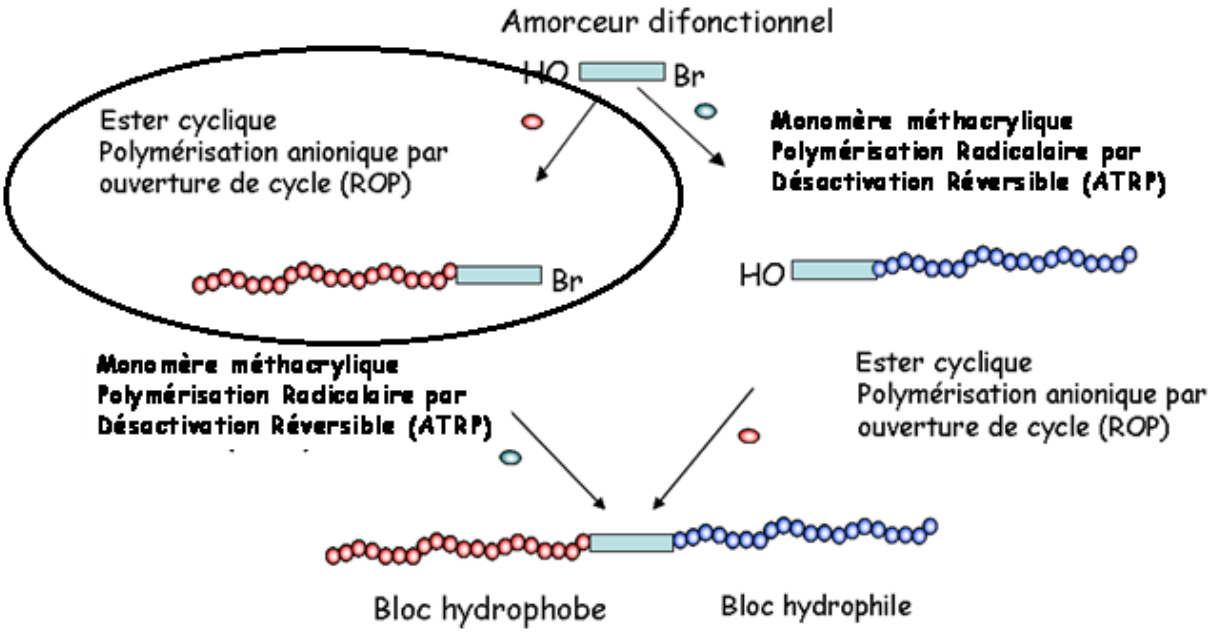


Figure II-27 : Stratégies de synthèse des copolymères diblocs

Dans un premier temps, nous avons testé l'octoate d'étain ($SnOct_2$) pour pouvoir contrôler cette polymérisation amorcée par l'HEBI puisque ce catalyseur est déjà décrit dans la littérature. Par ailleurs, d'autres catalyseurs tels que le triflate de zinc, le tétrakis(phényléthynyl)étain et le triflate de Bismuth ont également été évalués. Ainsi, une étude de la réactivité et du mécanisme de polymérisation a été élaborée. A cet effet, différentes expériences ont été menées dans le toluène (rapport volumique solvant/monomère égal à 2,5). Des prélèvements ont été régulièrement effectués et nous ont permis de suivre les évolutions du taux de conversion et des masses molaires (SEC/MALLS en THF, dn/dc = 0,074).

I.1. Choix du premier système d'amorçage

Parmi les nombreux catalyseurs métalliques et organométalliques, l'octoate d'étain est de loin le plus performant et le plus utilisé lors de la préparation des poly(ε-caprolactone), et

ce, que ce soit dans le domaine industriel qu'académique. Récemment, il a été démontré que l'octoate d'étain n'était qu'un précatalyseur. L'entité catalytique serait le dialcoolate d'étain $Sn(OR)_2$ formé *in-situ* par réaction entre l'octanoate d'étain et l'alcool présent comme co-initiateur (Schéma II-4).[373]

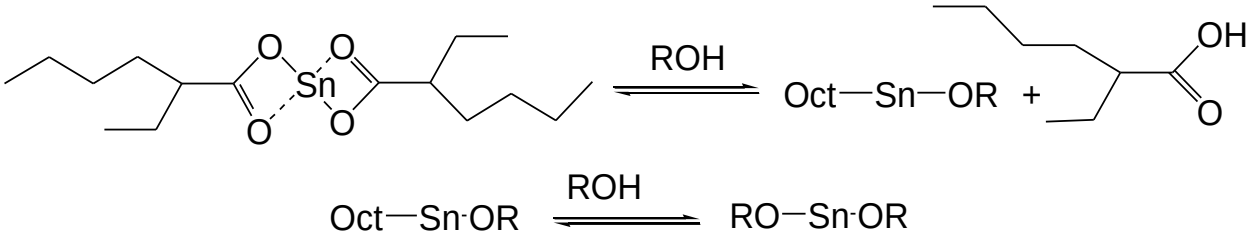


Schéma II-4. Rôle de l'octoate d'étain

Ainsi, dans un premier temps, nous avons sélectionné ce dernier type d'alcoolate en présence du HEBI comme co-amorceur pour élaborer le bloc hydrophobe.

Ensuite, d'autres nouveaux catalyseurs ont été également étudiés pour la polymérisation par ouverture du cycle (POC) de l'ε-caprolactone en présence du HEBI comme co-amorceur à différentes températures tels que le tétrakis(phényléthynyl)étain, le triflate de bismuth et le triflate de zinc. Les complexes à base de Zinc et de Bismuth présentent un intérêt particulier car ces métaux sont moins toxiques que l'étain.

I.2. Mise au point des conditions expérimentales

Dans le but de déterminer les conditions expérimentales optimales de la POC de l'ε-CL en présence de HEBI, nous avons étudié la réaction, dans un premier temps, avec l'octoate d'étain ($SnOct_2$) comme catalyseur. Le fait que ce catalyseur est déjà décrit dans la littérature, nous permet facilement de sélectionner les conditions opérationnelles adéquates pour atteindre le bon contrôle de la polymérisation[374,375] (Schéma II-5). Le mécanisme de coordination-insertion décrit dans la littérature est donné dans le schéma II-6. Ensuite, les autres catalyseurs choisi tels que le triflate de zinc, le tétrakis(phényléthynyl)étain et le triflate de Bismuth ont également été évalués. Ainsi, une étude de la réactivité et du mécanisme de polymérisation a été élaborée. Différentes expériences ont été menées dans le toluène (rapport volumique solvant/monomère égale à 2,5). Des prélèvements ont été régulièrement effectués et nous ont

permis de suivre les évolutions du taux de conversion et des masses molaires (SEC/MALLS en THF, dn/dc = 0,074).

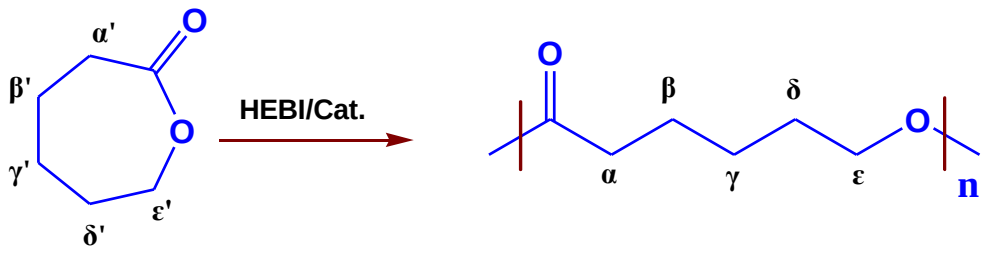
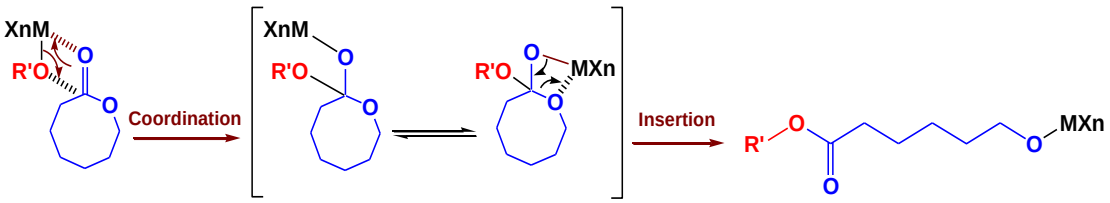
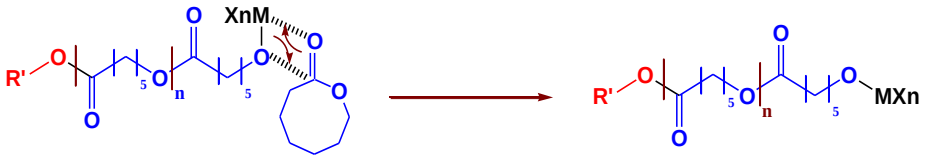


Schéma II-5. POC de l'ε-CL amorcée par l'HEBI, en présence de $SnOct_2$

Amorçage :



Propagation :



Désactivation :

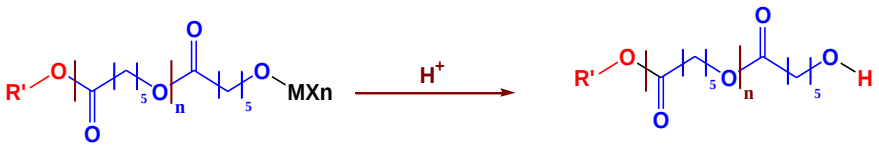


Schéma II-6 : Mécanisme de coordination-insertion de polymérisation de l'ε-CL avec $SnOct_2$.

II. Utilisation des catalyseurs à base d'étain pour la POC de l'ε-CL

II.1. Détermination des conditions expérimentales pour contrôler la POC avec $SnOct_2$.

Tout d'abord nous avons testé l'octoate d'étain ($SnOct_2$) comme catalyseur de la POC de l'ε-caprolactone (ε-CL) à partir de l'HEBI. Plusieurs polymérisations de l'ε-CL ont été effectuées dans le toluène, avec un rapport R (rapport molaire catalyseur/fonction OH de l'amorceur HEBI) et une température variables. Pour toutes les expériences menées, les $\overline{X_n}$ visés à conversion totale sont de 100. Un suivi cinétique des polymérisations a été mené et à chaque prélèvement, la polymérisation est stoppée par ajout de quelques gouttes d'une solution acide acétique/éthanol.

II.2. Test préliminaire de polymérisation l'ε-CL avec $SnOct_2$ avec R=0,01 à 100°C :

Une première POC a été tentée à 100°C en employant un rapport monomère/amorceur/catalyseur de 100/1/0,01. Les analyses ^{1}H RMN des prélèvements bruts dans le $CDCl_3$ nous permettent d'évaluer la conversion en comparant les signaux des protons éthyléniques ε' de l'ε-CL et ε de la PCL (Schéma II-5); (ε-CL : 4,26 ppm et PCL 4,14 ppm). Dans un deuxième temps, les produits purifiés par précipitation sont analysés à nouveau par ^{1}H RMN et par SEC/MALLS (THF, dn/dc = 0,074), ce qui permet d'obtenir leur distribution massique.

Comme on peut le voir sur la figure II-28, on obtient une évolution linéaire du ln(1/1-conv) en fonction du temps qui passe par l'origine. Ceci nous indique que la concentration en centres actifs reste constante jusqu'à 89% de conversion, et ce jusqu'à une durée de 160h de polymérisation. Cette linéarité témoigne d'absence de réactions de terminaison et d'une conservation des centres actifs pendant la POC. Ceci est un premier renseignement sur le contrôle de la POC, mais ce n'est pas suffisant pour en être certain. En effet, lors de cette polymérisation, des réactions secondaires appelées transestérifications (réactions de rétroscission et de redistribution) sont couramment décrites dans la littérature. Or, ces réactions indésirables n'ont aucune influence sur la concentration des centres actifs mais perturbent l'évolution des longueurs de chaînes. En d'autres mots, la droite tracée dans la figure II-28 peut être observée en présence ou en absence de transestérification. Ces réactions secondaires ne peuvent être évaluées que par le suivi de l'évolution des $\overline{M_n}$ et des

dispersités (Đ) en fonction de la conversion. Les $\overline{M_n}$ de ces échantillons sont évaluées par ^{1}H RMN en comparant les protons méthyles de l'amorceur (CH_3 ; 2ppm) avec les protons ε de la PCL, et par SEC/MALLS dans le THF (dn/dc = 0,074) (Figure II-29).

Comme on peut le voir sur la figure II-29, les courbes traduisant les évolutions des $\overline{M_n}$ déterminées par RMN ou par SEC ne se superposent pas. On peut également voir que ces courbes ne sont pas des droites, ce qui ne correspond pas à la théorie d'une POC contrôlée. On peut penser que la polymérisation, très lente puisque seulement 50% de conversion est obtenu après 60h, permet la coexistence des réactions secondaires pendant la propagation; ce qui se traduit par un changement de pente de $\overline{M_n}$ *versus* conversion tout le long de la polymérisation. Nous avons alors testé d'autres conditions expérimentales pour mieux contrôler la POC de l'ε-CL.

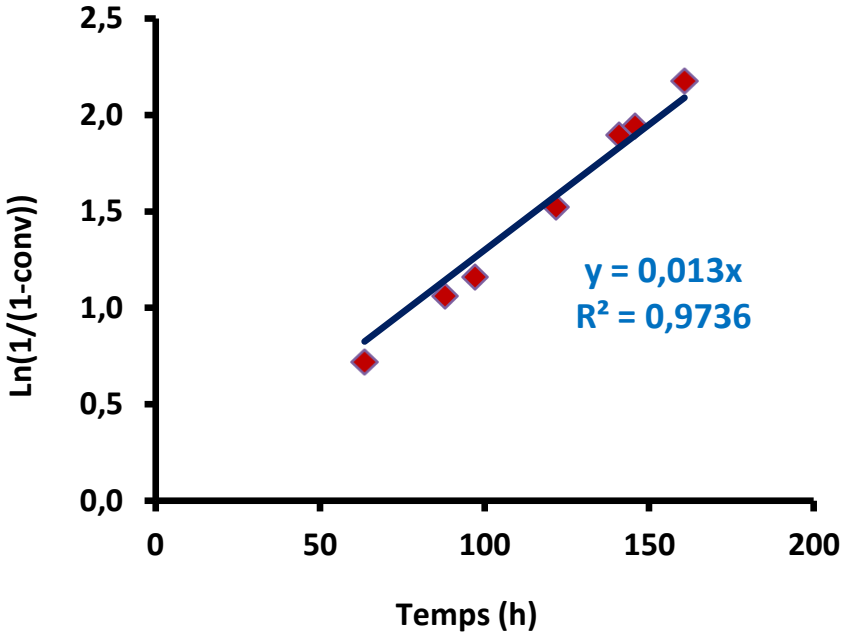


Figure II-28. Evolution de Ln(1/(1-conv)) en fonction du temps lors de POC de l'ε-CL menée dans le toluène à 100°C avec R=0,01, amorcée par HEBI avec $SnOct_2$ comme catalyseur.

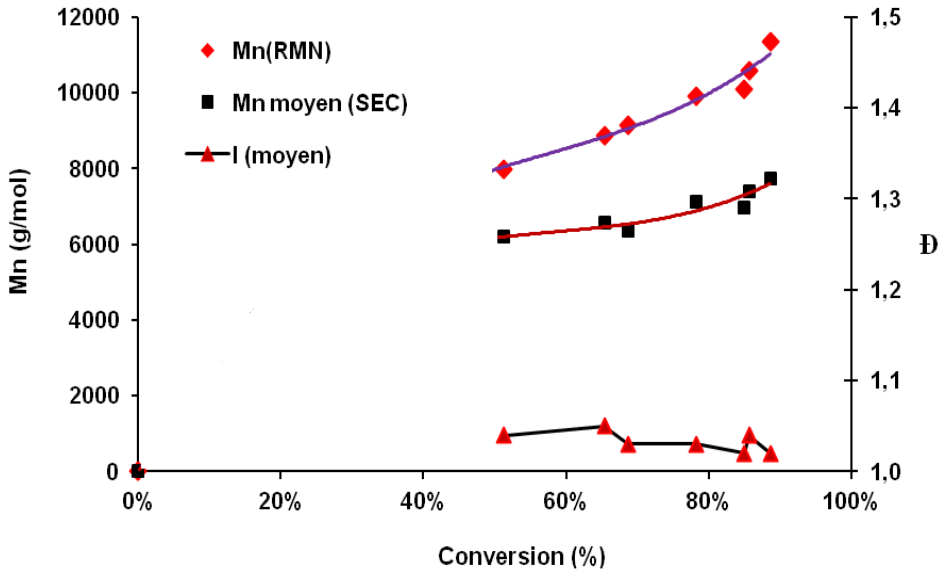


Figure II-29. Evolution des Mn et des Đ en fonction de la conversion. (SEC/MALLS dans THF dn/dc = 0,074) lors de POC de l'ε-CL menée dans le toluène à 100°C avec R=0,01, amorcée par HEBI avec $SnOct_2$ comme catalyseur.

II.3. Polymérisation de l'ε-CL avec $SnOct_2$ avec R=0,01 à 75°C

Il est bien connu d'après la littérature que l'augmentation de la température favorise les réactions de transestérification inter- et intramoléculaires. Afin de mieux d'éviter ces réactions parasites et de contrôler la POC de l'ε-CL par $SnOct_2$ en présence de HEIB, nous avons mené une 3ème essai de polymérisation avec le même rapport monomère/amorceur/catalyseur de 100/1/0,05 (R= 0,5), avec une température de polymérisation égale à 75°C. La figure II-30 représente les résultats obtenus :

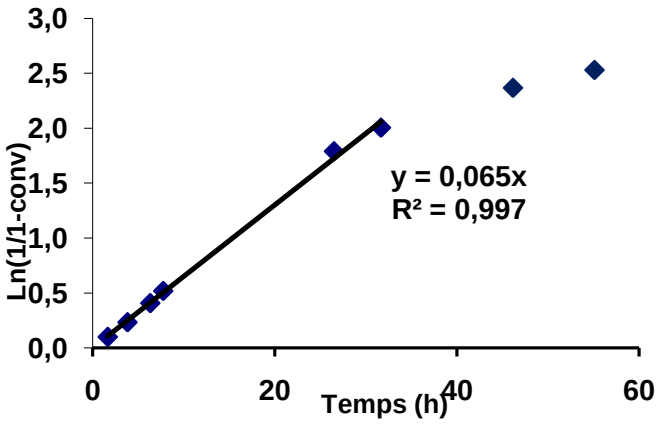


Figure II-30. Evolution de Ln(1/(1-conv)) en fonction du temps lors de POC de l'ε-CL menée dans le toluène à 75°C avec R=0,01, amorcée par HEBI avec $SnOct_2$ comme catalyseur.

La représentation de $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction du temps, donne une droite passant par l'origine, indiquant que la concentration en centres actifs est constante jusqu'à 31h de polymérisation (87% de conversion). Au-delà de cette période, la conversion évolue plus lentement d'où le changement de pente et la présence d'un plateau. Après 31h de polymérisation, il y a sans doute des réactions de terminaison qui ne deviennent plus négligeables. L'évolution des masses molaires des échantillons est représentée par la figure II-31 suivante.

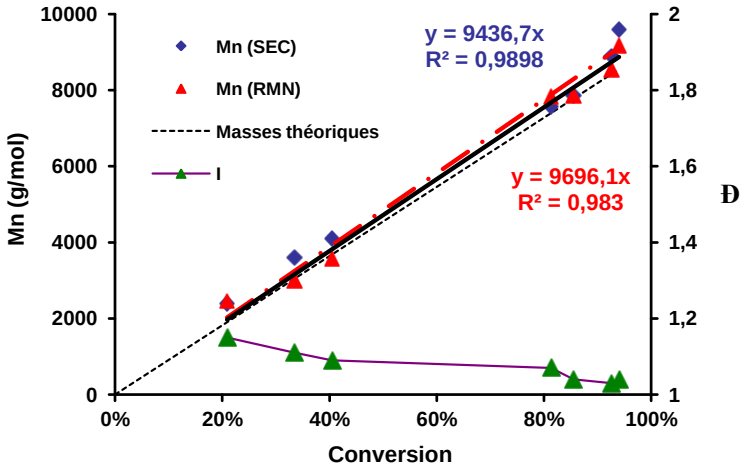


Figure II-31. Evolution des Mn et des Đ en fonction de la conversion. (SEC/MALLS dans THF dn/dc = 0,074) lors de POC de l'ε-CL menée dans le toluène à 75°C avec R=0,01, amorcée par HEBI avec $SnOct_2$ comme catalyseur

Dans ce cas, et jusqu'à 87% de conversion (31h de polymérisation), l'évolution des Mn est bien linéaire avec la conversion et les masses molaires déterminées expérimentalement coïncident avec les valeurs théoriques, ce qui traduit à la fois un bon contrôle de la polymérisation et que les réactions de transestérifications, si elles existent, sont négligeables

dans ces conditions opératoires. Au-delà de 87 % de conversion, des réactions de transestérifications semblent intervenir.

En comparant avec l'expérience préliminaire (R=0,01 à 100°C) on peut supposer qu'à 100°C les réactions de transestérification sont prépondérantes par rapport à la propagation. Diminuer la température à 75°C revient à favoriser la propagation et à mieux contrôler la POC.

II.4. Polymérisation de l'ε-CL avec $SnOct_2$ avec R=0,5

II.4.1. A 75°C

Dans le cas de la POC menée à 75°C avec un rapport monomère/amorceur/catalyseur de 100/1/0,5, une évolution linéaire de Ln[1/(1-conv)] vs temps est toujours observée jusqu'à 31h de polymérisation (87% de conversion). Sur cette période, l'évolution des masses molaires est bien linéaire avec la conversion (figure II-32) et ces masses molaires sont proches des valeurs théoriques (figure II-33), ce qui traduit à la fois d'un bon contrôle de la polymérisation et que les réactions de transestérification, si elles existent, sont négligeables. Au-delà de 87 % de conversion, ces réactions secondaires semblent survenir.

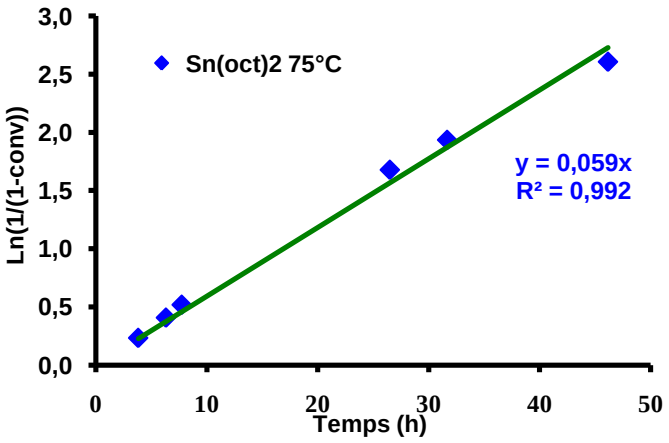


Figure II-32. Evolution de Ln(1/(1-conv)) en fonction du temps lors de POC de l'ε-CL menée dans le toluène à 75°C avec R=0,5, amorcée par HEBI avec $SnOct_2$ comme catalyseur.

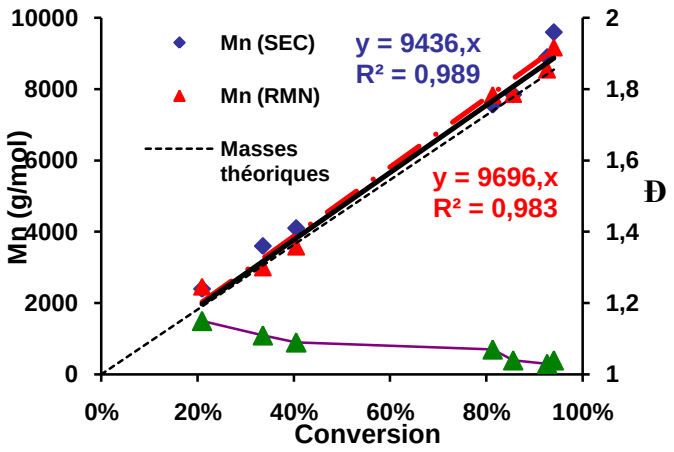


Figure II-33. Evolution des Mn et des Đ en fonction de la conversion. (SEC/MALLS dans THF dn/dc = 0,074) lors de POC de l'ε-CL menée dans le toluène à 75°C avec R=0,5, amorcée par HEBI avec $SnOct_2$ comme catalyseur

II.4.2. A 100°C

Le protocole expérimental est identique au précédent. Une expérience préliminaire a été stoppée après 16h de polymérisation, la conversion atteinte est alors de 100%. La $\overline{M_n}$ du polymère est estimée comme précédemment, par RMN ^{1}H et par SEC/MALLS (THF, dn/dc = 0,074). Les résultats sont regroupés dans le tableau II-4.

Tableau II-4. Comparaison des Mn de la PCL produite avec R=0,5 à 100°C.

$\overline{M_n}$ (théorique)	$\overline{M_n}$ (RMN ^{1}H)	$\overline{M_n}$ (SEC/MALLS).	Đ (SEC)
11 600	10 600	12 400	1,08

Les masses calculées par les deux techniques sont quasiment identiques et proches de la masse théorique et la dispersité n'excède pas 1,1. Bien qu'on ne puisse pas conclure, il semble que les réactions de transestérification soient minoritaires si elles existent, ce qui rend compte d'un assez bon contrôle de la polymérisation avec une distribution étroite des masses molaires.

On peut également étudier la cinétique de polymérisation dans ces conditions. Comme le montre les figures II-34 et II-35, l'évolution du $\ln([M]_0/[M]_t)$ en fonction du temps est linéaire passant par l'origine, ce qui indique que la concentration en centres actifs reste

toujours constante durant la polymérisation(10h) jusqu'à 95% de conversion. Cette linéarité témoigne d'une absence des réactions de terminaison. Les masses molaires déterminées par la SEC sont quasiment identiques des masses molaires théoriques calculées, et la dispersité est relativement faible n'excèdent pas 1,15.

Accroître la quantité d'amorceur permet ici (par rapport à R = 0,01) de contrôler la polymérisation.

La superposition des deux graphes relatifs à l'évolution de la conversion en fonction du temps à 75°C et 100°C (Figure II-36) montre que la polymérisation avec l'octoate étain à 100°C est beaucoup plus rapide que celle à 75°C et on peut avoir une conversion de 95% au bout de 10h sans perte de contrôle de la polymérisation et sans apparition d'éventuelles transestérifications notables. Une autre polymérisation a été testée à 25°C mais au bout de 24h, aucune polymérisation n'a été observée.

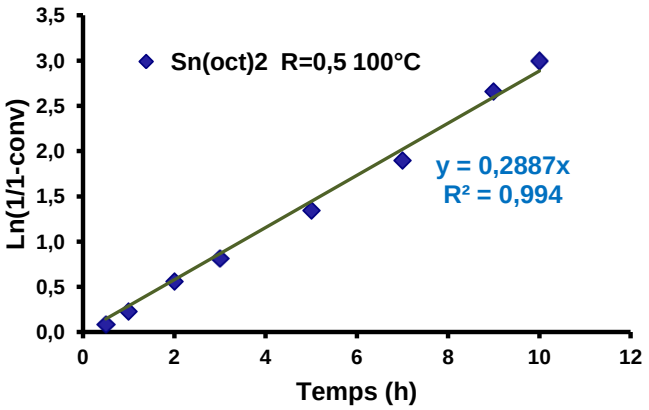


Figure II-34. Evolution de Ln(1/(1-conv)) en fonction du temps lors de POC de l'ε-CL menée dans le toluène à 100°C avec R=0,5, amorcée par HEBI avec $SnOct_2$ comme catalyseur

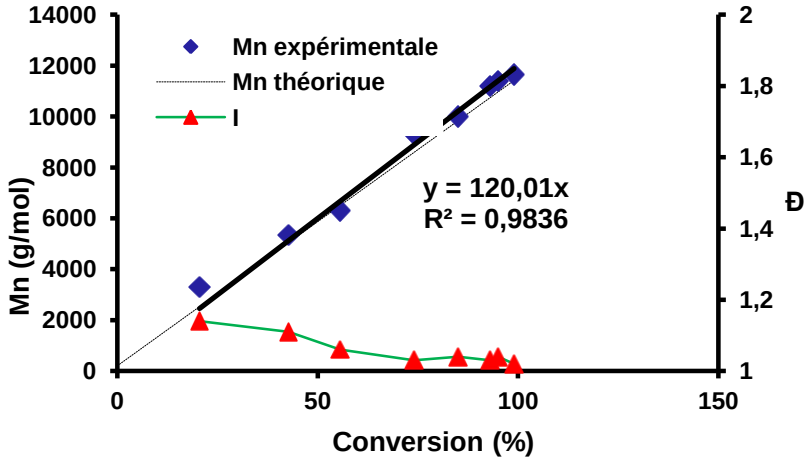


Figure II-35. Evolution des $\overline{M_n}$ et des Ð en fonction de la conversion. (SEC/MALLS dans THF dn/dc = 0,074) lors de POC de l'ε-CL menée dans le toluène à 100°C avec R=0,5, amorcée par HEBI avec $SnOct_2$ comme catalyseur.

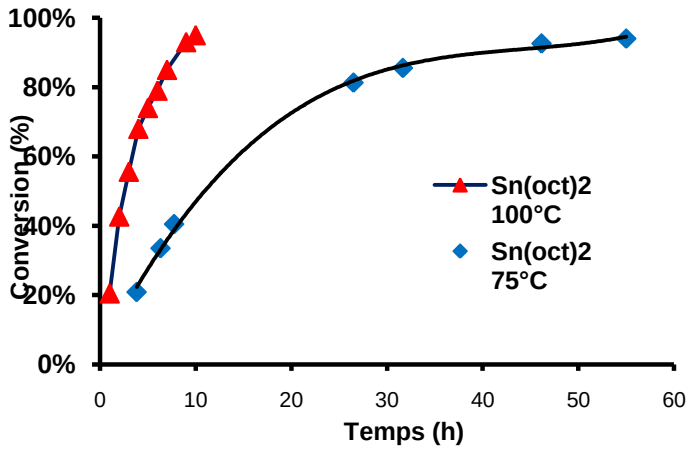


Figure II-36. Superposition des courbes d'évolution de conversion en fonction du temps lors de POC de l'ε-CL menée dans le toluène à ▲ 100C° ◆ 75°C avec R=0,5, amorcée par HEBI avec $SnOct_2$ comme catalyseur.

II.5. Polymérisation de l'ε-CL avec tétrakis(phényléthynyl)étain avec R=0,5

Après avoir mis au point les conditions opératoire pour contrôler la POC de l'ε-CL en utilisant l'octoate d'étain ($SnOct_2$), nous avons entrepris la synthèse d'un autre catalyseur à base d'étain qui sera testé : le tétraphenylacétylène étain (Schéma II-7).

II.5.1. Synthèse du tétraphénylacétylène étain

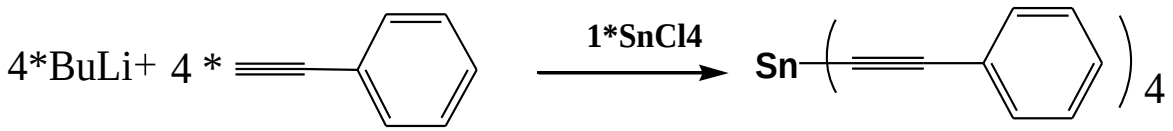


Schéma II-7 : Synthèse du tétraphenylacétylène étain

Le tétraphénylacétylène étain a été préparé par réaction de $SnCl_4$ avec 4 équivalents de phénylacétylènyllithium dans le toluène à 60°C pendant 12h. Après filtration du mélange réactionnel sur $MgSO_4$ et évaporation du solvant, on obtient un solide gris (rendement de 82%) que l'on a caractérisé par ^{1}H RMN.

II.5.2. Polymérisation avec R=0,5 à 75°C

L'analyse de la figure II-37 montre que la réaction présente au départ une période d'induction (environ une heure) au cours de laquelle la polymérisation ne débute pas. Celle-ci est sans doute due à l'étape de formation de l'alcoolate d'étain par réaction entre l'HEBI et du tétrakis(phényléthynyl)étain (Schéma II-8) :

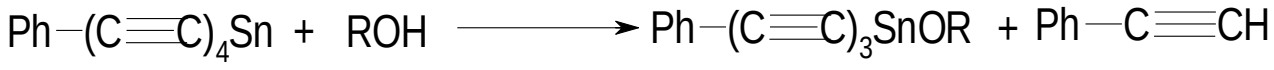


Schéma II-8 : formation de l'alcoolate d'étain

L'alcoolate d'étain ainsi formé est le vrai amorceur de la POC de l'ε-CL. Après cette période d'induction, la polymérisation évolue rapidement et atteint 96% après seulement 3h30 de temps de réaction. Sur la courbe représentant l'évolution des masses molaires moyennes en nombre ($\overline{M_n}$) en fonction du taux de conversion (Figure II-38), on observe que les masses molaires évoluent linéairement en fonction du taux de conversion et qu'elles sont quasi identiques aux valeurs prédites par la théorie. De plus, la dispersité des produits reste proche de 1.

Si on compare ce catalyseur avec $SnOct_2$ utilisé dans les même conditions (R =0,5 à 75°C), celui-ci est bien meilleur (POC contrôlée et temps de polymérisation plus courts).

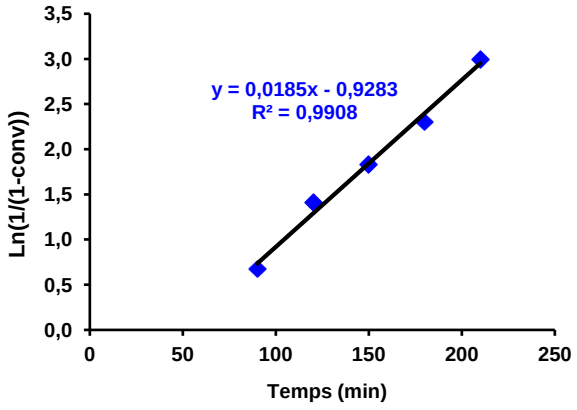


Figure II-37. Evolution de Ln(1/(1-conv)) en fonction du temps lors de POC de l'ε-CL menée dans le toluène à 75°C avec R=0,5, amorcée par HEBI avec tétraphenylacétylène étain comme catalyseur

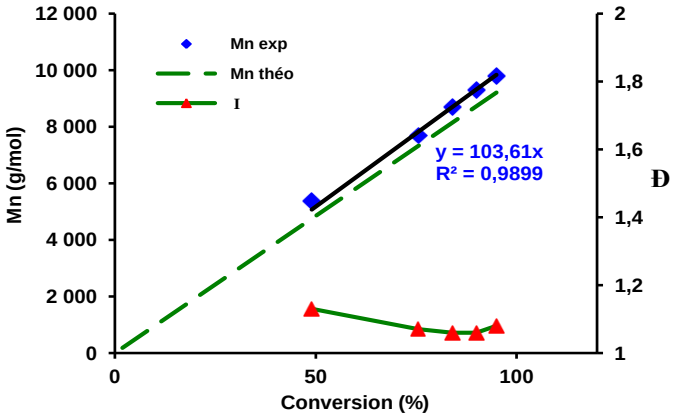


Figure II-38. Evolution des Mn et des Đ en fonction de la conversion. (SEC/MALLS dans THF dn/dc = 0,074) lors de POC de l'ε-CL menée dans le toluène à 75°C avec R=0,5, amorcée par HEBI avec tétraphenylacétylène étain comme catalyseur.

III. Utilisation des catalyseurs à base de triflates métalliques pour la POC de l'ε-CL

Parmi les ions métalliques non toxiques on trouve le Bi^{+} qui n'appartient pas au métabolisme humain contrairement à Mg^{2+}, Cu^{2+} et Zn^{2+}, Bi^{3+}. Néanmoins, il a été reporté que le Bi^{3+} est un peu moins toxique que les sels de zinc.[376] En outre, le salicylate de bismuth est traditionnellement utilisé depuis plus de cent ans comme médicament contre les problèmes gastro-intestinaux.[377,378] Par ailleurs, l'oxyde de bismuth et subcarbonate ont une longue tradition en tant que composants d'onguents.[377, 37378] Par conséquent, le bismuth peut être considéré comme un métal non toxique, de choix pour la préparation des polymères biodégradables.

Des recherches systématiques sur des catalyseurs ou amorceurs de polymérisation par ouverture de cycle d'esters cycliques à base de Bi(III) ont été publiées pour la première par Kricheldorf et al.[379,380,381] Récemment des études sur l'utilisation de la POC de l'ε-CL par les halogénures de bismuth ($BiCl_3$, $BiBr_3$ et BiI_3) ont été rapportées par Lahcini et al.[382] La réactivité de ces halogénures de Bi(III) vis-à-vis de la POC de l'ε-CL croît selon l'ordre ci-dessus et l'augmentation de la réactivité est parallèle à la croissance de l'acidité de HX libéré par BiX_3. Du fait que le triflate de bismuth libère l'acide triflique qui est un acide fort, il s'est avéré intéressant d'étudier l'activité de triflate de bismuth pour la POC de l'ε-CL en présence de HEBI et de le comparer ensuite à d'autres triflates métalliques.

III.1. Cas du trifluorométhanesulfonate de bismuth (triflate de bismuth)

Trois polymérisations ont été effectuées avec le triflate de bismuth à différentes température (25°C, 75°C et 100°C). Elles ont permis d'observer une évolution linéaire de Ln(1/(1-conversion)) en fonction du temps jusqu'à 86% de conversion à 25°C (10h de polymérisation), 93% de conversion à 75°C (3h de polymérisation) et 94% de conversion à 100°C (1h15 de polymérisation). La distribution des masses molaires ($\overline{M_n}$) des échantillons en fonction de la conversion est une droite passant par l'origine et ces masses molaires coïncident avec les valeurs théoriques. Dans les trois polymérisations, les dispersités restent toujours inferieures à 1,2. Ces résultats rendent compte d'un assez bon contrôle de la polymérisation et d'une distribution très étroite.

Les figures II-39 et II-40 présentent les résultats obtenus pour le triflate de bismuth à 25°C.

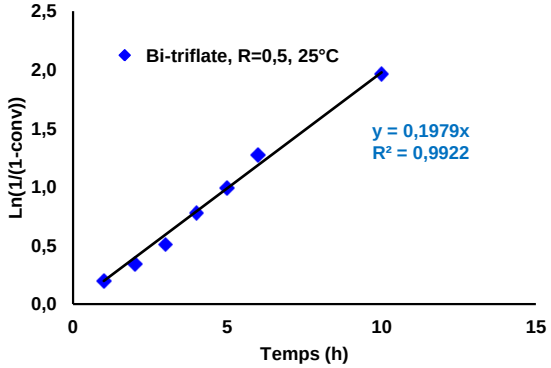


Figure II-39. Evolution de Ln(1/(1-conv)) en fonction du temps lors de POC de l'ε-CL menée dans le toluène à 25°C avec R=0,5, amorcée par HEBI avec triflate de bismuth comme catalyseur

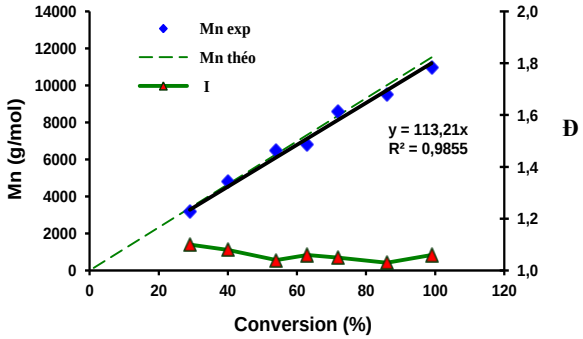


Figure II-40. Evolution des $\overline{M_n}$ et des Đ en fonction de la conversion. (SEC/MALLS dans THF dn/dc = 0,074) lors de POC de l'ε-CL menée dans le toluène à 75°C avec R=0,5, amorcée par HEBI avec triflate de bismuth comme catalyseur.

La superposition des trois évolutions de ln(1/(1-conv)) en fonction du temps à 25°C, 75°C et à 100°C (Figure II-41) montre que la polymérisation avec le triflate de bismuth est beaucoup plus rapide lorsque la température augmente. A 75°C, on peut avoir une conversion de 93% au bout de 3h sans perte de contrôle de la polymérisation et sans apparition d'éventuelle transestérification notable.

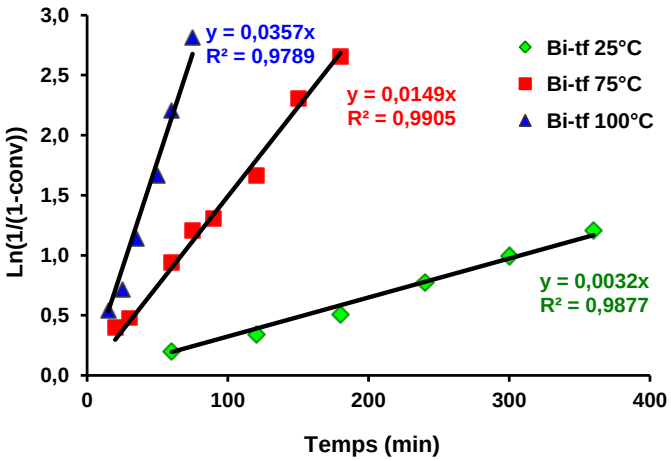


Figure II-41. Superposition des courbes d'évolution de ln(1/(1-conv)) en fonction du temps lors de POC de l'ε-CL menée dans le toluène à 25°C,75°C et 100°C avec R=0,5, amorcée par HEBI avec triflate de bismuth comme catalyseur .

Le schéma II-9 illustre le mécanisme détaillé de polymérisation de l'ε-CL par coordination-insertion amorcé par l'HEBI et catalysée par le triflate de bismtéuth comme décrit par Kricheldorf et al.

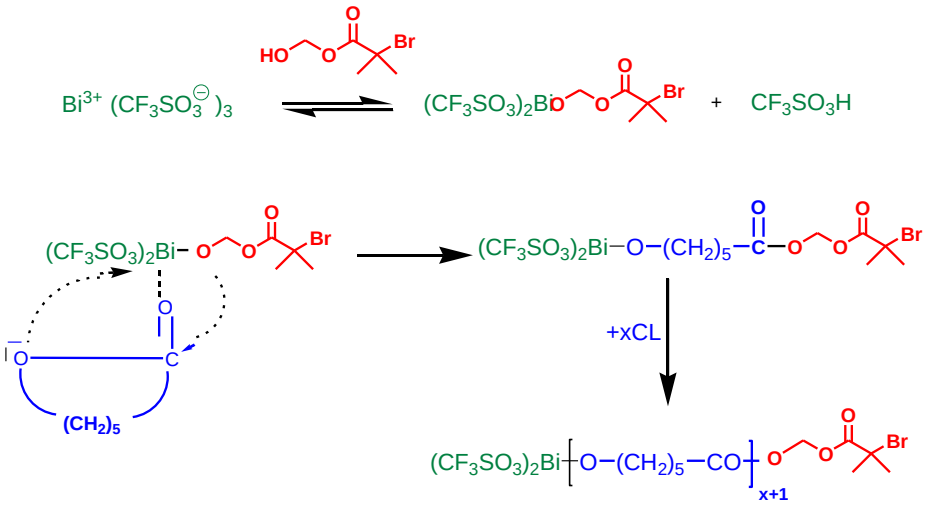


Schéma II-9. Schéma simplifié de la polymérisation de l'ε-CL catalysée par le triflate de bismuth et amorcée par l'HEBI avec le mécanisme coordination-insertion.

L'analyse par RMN ^{1}H des polymères purifiés obtenus par le triflate de bismuth à 75°C (Figure II-42) révèle l'existence des pics (i, j à 4,3ppm et k, singlet à 1,93 ppm)) caractéristiques respectivement aux CH_2 et CH_3 de l'amorceur HEBI. Ces pics sont déblindés par rapport à ceux observés dans le spectre de l'amorceur. Ceci, confirme fortement l'implication de HEBI dans le mécanisme de la polymérisation.

III.2. Cas de Trifluorométhanesulfonate de Zinc (triflate de zinc).

La polymérisation de l'ε-CL avec le triflate de zinc à 25°C ne s'est pas réalisée et elle est très lente à 75°C (moins de 6% de conversion après 24h de polymérisation). A l'opposé à 100°C, la polymérisation a eu lieu avec un bon contrôle. Les résultats rassemblés dans les figures II-43 et II-44 montrent que l'évolution de Ln(1/(1-conv)) en fonction du temps est linéaire et que la distribution des masses molaires est proche de la théorie avec une dispersité faible (comprise entre 1,02 et 1,16). En effet, bien que ce nouveau catalyseur conduit à la

POC de ε-CL avec une cinétique relativement lente, 72h pour atteindre une conversion de 98%, il reste néanmoins très intéressant pour nos synthèses qui nécessitent un bon contrôle de polymérisation.

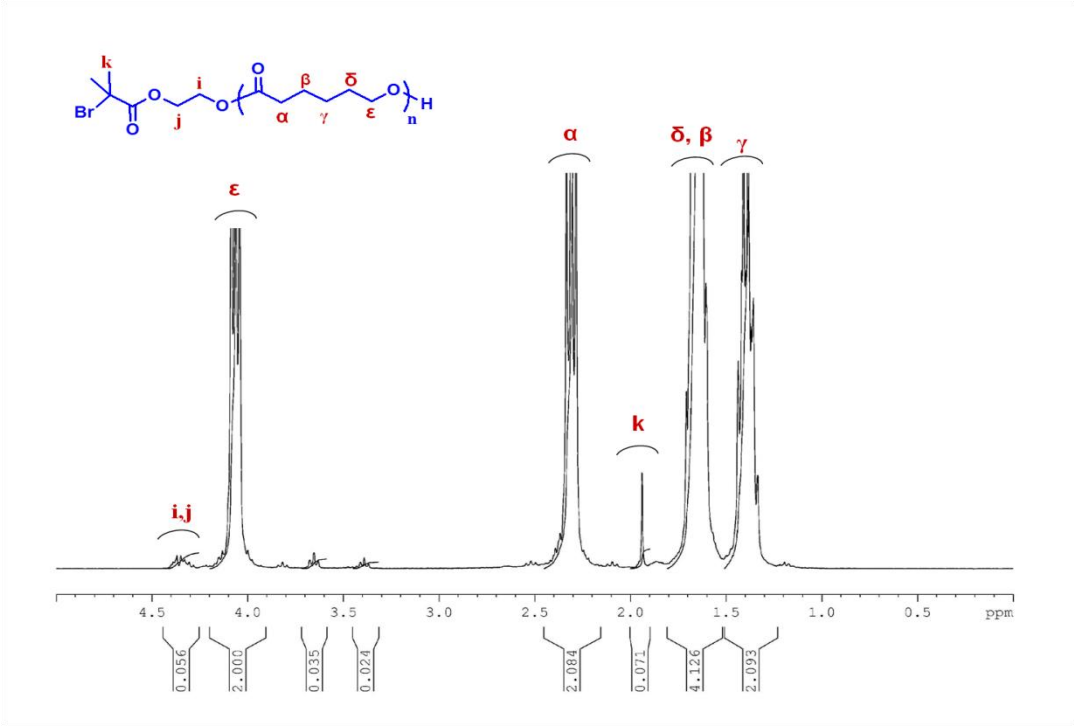


Figure II-42. Spectre RMN ^{1}H du PCL purifié par précipitation dans l'éthanol froid.

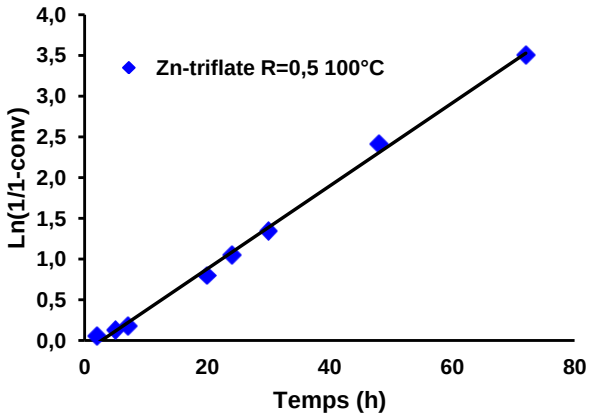


Figure II-43. Evolution de Ln(1/(1-conv)) en fonction du temps lors de POC de l'ε-CL menée dans le toluène à 100°C avec R=0,5, amorcée par HEBI avec triflate de zinc comme catalyseur.

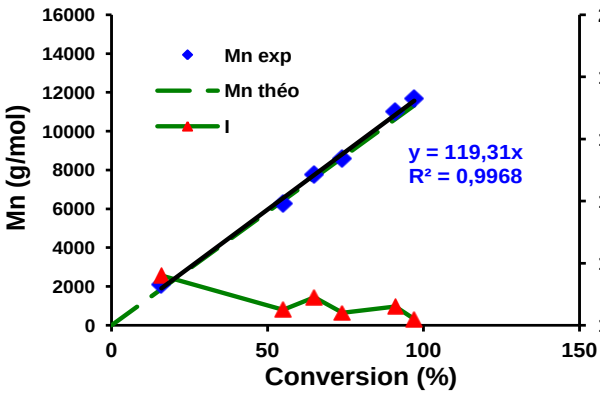


Figure II-44. Evolution des $\overline{M_n}$ et des Đ en fonction de la conversion. (SEC/MALLS dans THF dn/dc = 0,074) lors de POC de l'ε-CL menée dans le toluène à 75°C avec R=0,5, amorcée par HEBI avec triflate de zinc comme catalyseur.

IV. Comparatif des catalyseurs testés

Cette étude a révélé que les 4 catalyseurs testés ont monté un bon contrôle de la POC de l'ε-CL, selon les conditions expérimentales optimales relatives à chaque catalyseur. Il apparait que la plupart de ces catalyseurs sont actifs à 75°C à l'exception du triflate de zinc n'est pas assez réactif à cette température. Le tableau II-5 rassemble les résultats relatifs à la POC de l'ε-CL avec les quatre catalyseurs à différentes températures ainsi que la figure II-45 compare les cinétiques de polymérisation observées pour les catalyseurs actifs à 75°C.

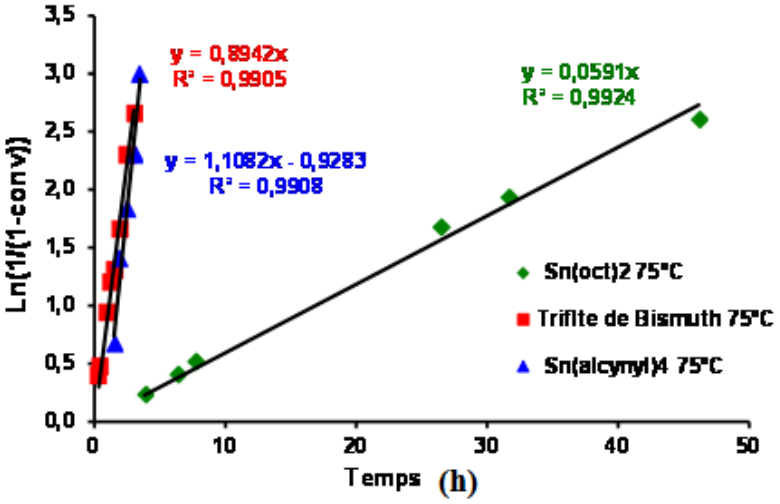


Figure II-45. Superposition des courbes d'évolution de ln(1/(1-conv)) en fonction du temps de différents catalyseurs à 75°C. (R = 0,5)

V. Synthèse des macroamorceurs avec des longueurs de chaine bien définies

V.1. Polymérisation de l'ε-CL par le trifluorométhanesulfonate de bismuth (III)

Après avoir mis au point les conditions expérimentales permettant de contrôler la POC de l'ε-caprolactone, nous avons choisi de préparer une quantité suffisante de PCL-Br pour s'en servir ensuite comme macroamorceur d'ATRP afin d'élaborer le deuxième bloc du polymère. A cet effet, des PCL-Br de masses molaires égale à 4 000, 6 000 et 8 000g /mol ont été visées selon les conditions optimales de la polymérisation établies précédemment

(rapport : monomère/amorceur/catalyseur). Pour cette POC, on utilise l'HEBI comme amorceur et le trifluorométhanesulfonate de bismuth comme catalyseur à 25°C avec R=0,5. Ces polymères ont été caractérisés par RMN ^{1}H dans le $CDCl_3$ et par SEC avec un dn/dc=0,074 dans le THF. Les résultats sont présentés dans le tableau II-6.

La figure II-46 représente les courbes des distributions massiques obtenues par SEC/MALLS des trois macroamorceurs représentés dans le tableau II-6.

Tableau II-5. Taux de conversion de polymères dans chaque cas de polymérisation

Catalyseurs	Température	Conversion [a)] max	Temps (h)
$Sn(oct)_2$	25	0	24
	75	91	46
	100	95	10
$Sn(phényléthynyl)_4$	25	0	24
	75	96	3,5
	75*	98	0,5
Triflate de Bismuth	25	86	10
	75	93	3
	100	94	1,25
Triflate de Zinc	25	0	24
	75	6	24
	100	98	72

* lorsque le monomère est ajouté après une heure

a) conversion maximale obtenue sur la partie linéaire

Tableau II-6. Taux de conversion et la masse molaire de polymères

PCL-Br	Conversion (%)	Temps (h)	HEBI/M	$\overline{M_n}$ [a] Théorique	$\overline{M_n}$ RMN	$\overline{M_n}$ [b] (SEC)	Đ
PCL2	99	8	1/32	3 900	4 600	4 700	1,16
PCL3	87	6	1/55	5 700	5 800	5 700	1,04
PCL4	99	10	1/70	8 100	8 400	7 900	1,03

[a] Calculées à partir de la conversion déterminée par RMN ^{1}H du brut

[b] Mesurées par SEC/MALLS dans THF dn/dc = 0,074

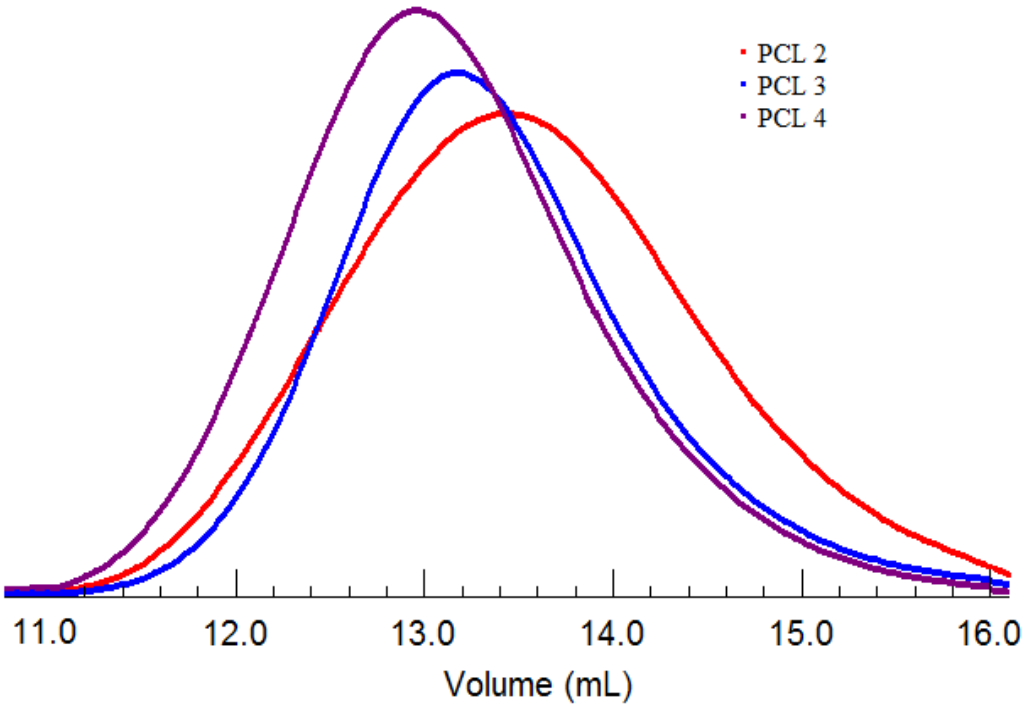


Figure II-46. Courbes des distributions massiques de PCL2, PCL3, PCL4

V.2. Préparation de PCL-Br par $SnOct_2$

Après avoir comparé la distribution massique des PCL-Br obtenues par différents catalyseurs et différentes conditions opératoires, nous avons décidé de produire une quantité de PCL-Br avec l'octoate d'étain à 75°C avec un R=0,5 pour s'en servir ensuite comme macroamorceur d'ATRP. Nous avons choisi de préparer dans ce cas un polymère de masse molaire d'environ 5 000g /mol selon les conditions de polymérisation établies précédemment. Ce polymère a été caractérisé par RMN ^{1}H dans le $CDCl_3$ et par SEC/MALLS avec un dn/dc=0,074 dans le THF. Les résultats sont présentés dans le tableau II-7 suivant.

Tableau II-7. Taux de conversion et la masse molaire de polymère PCL5

PCL-Br	Conversion (%)	Temps (h)	HEBI/M	$\overline{M_n}$ [a] Théorique	$\overline{M_n}$ RMN	$\overline{M_n}$ [b] (SEC)	Đ
PCL5	78	20	1/70	6 200	6 300	5 900	1,03

[a] Calculées à partir de la conversion déterminée par RMN ^{1}H du brut

[b] Mesurées par SEC/MALLS dans THF dn/dc = 0,074

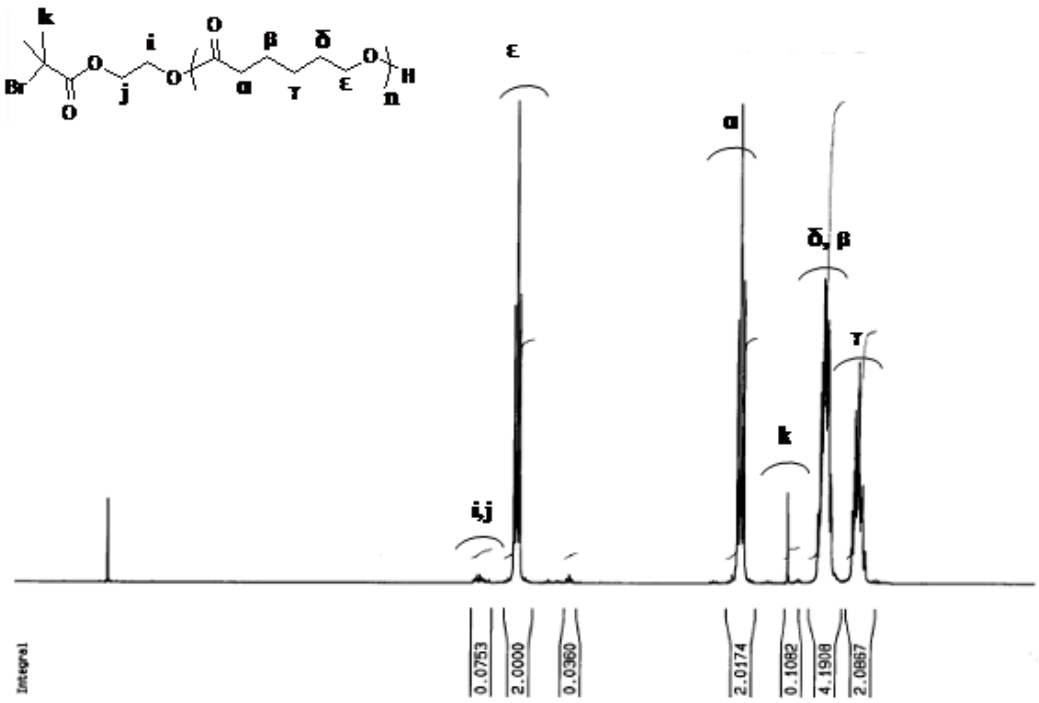


Figure II-47. Spectre ^1H RMN dans $CDCl_3$ de PCL5 après purification par précipitation dans l'éthanol froid.

La figure II-48 représente la courbe de distribution massique obtenue par la SEC/MALLS de PCL rindiqué dans le tableau II-7.

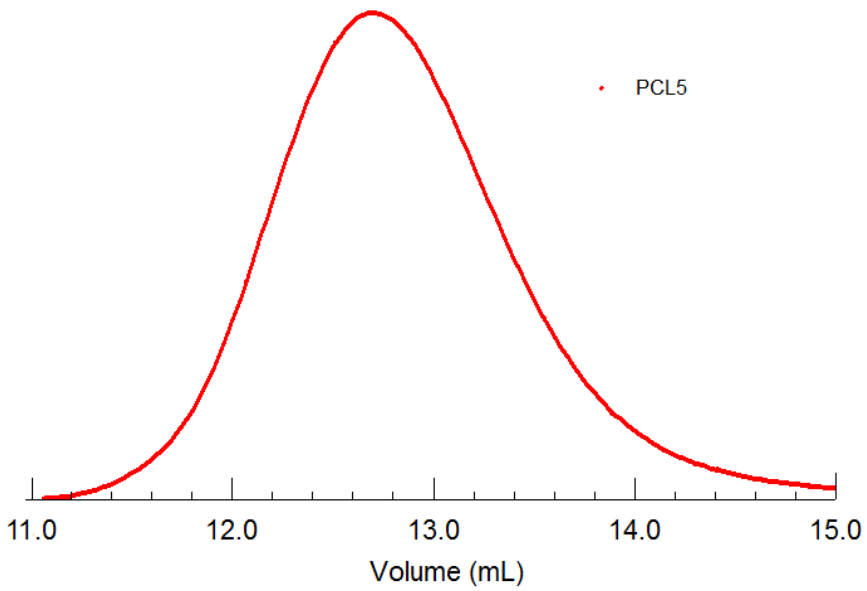


Figure II-48. Courbes de distribution massique de PCL5 obtenues par RI

VI. Conclusion

L'étude de la POC de l'ε-CL montre pouvoir être contrôlée avec $SnOct_2$ en utilisant un rapport R égal à 0,5 à 75°C. Toutefois, trois catalyseurs métalliques distincts ont été testés et nous ont permis d'atteindre un contrôle satisfaisant des paramètres macromoléculaires des polymères en regard de l'application visée. Le premier, le tétraphénylacétylène étain, reste sujet à controverse en matière de toxicité mais permet un contrôle correct des paramètres macromoléculaires sur des durées de polymérisation courtes. Le second, le triflate de zinc, est peu toxique mais les temps de polymérisation sont sensiblement trop longs pour une application industrielle. Le triflate de bismuth s'est révélé être le catalyseur non toxique induisant un bon contrôle à basse température (à 25°C), sur des durées de polymérisation convenables.

Partie II, Chapitre III : Obtention des copolymères PCL-b-PMEOnMA

I. Introduction

L'objectif de préparer des systèmes amphiphiles de copolymères à blocs PCL-b-PMEO$_n$MA, utilisables pour le traitement des eaux usées, nous a conduit à envisager la synthèse de macroamorceurs décrits dans les deux précédents chapitres de cette partie, soit des PCL fonctionnalisés par une fonction brome, soit des PMEO$_n$MA fonctionnalisés par un hydroxyle (Figure II-49). Afin de les obtenir, nous avons donc choisi d'utiliser la stratégie de l'amorceur bifonctionnel. Dans les chapitres précédents, ces macroamorceurs ont été obtenus soit par polymérisation par ouverture de cycle de l'ε-CL amorcée ou par l'ATRP des MEO$_n$MA. Ces macroamorceurs amorceront respectivement dans une ultime étape l'ATRP des MEO$_n$MA ou la polymérisation de l'ε-CL et permettront d'accéder aux copolymères PCL-b-PMEO$_n$MA amphiphiles. L'obtention de ces copolymères et l'étude de leurs propriétés physico-chimiques et d'auto-assemblage en solution aqueuse sont décrites dans ce chapitre.

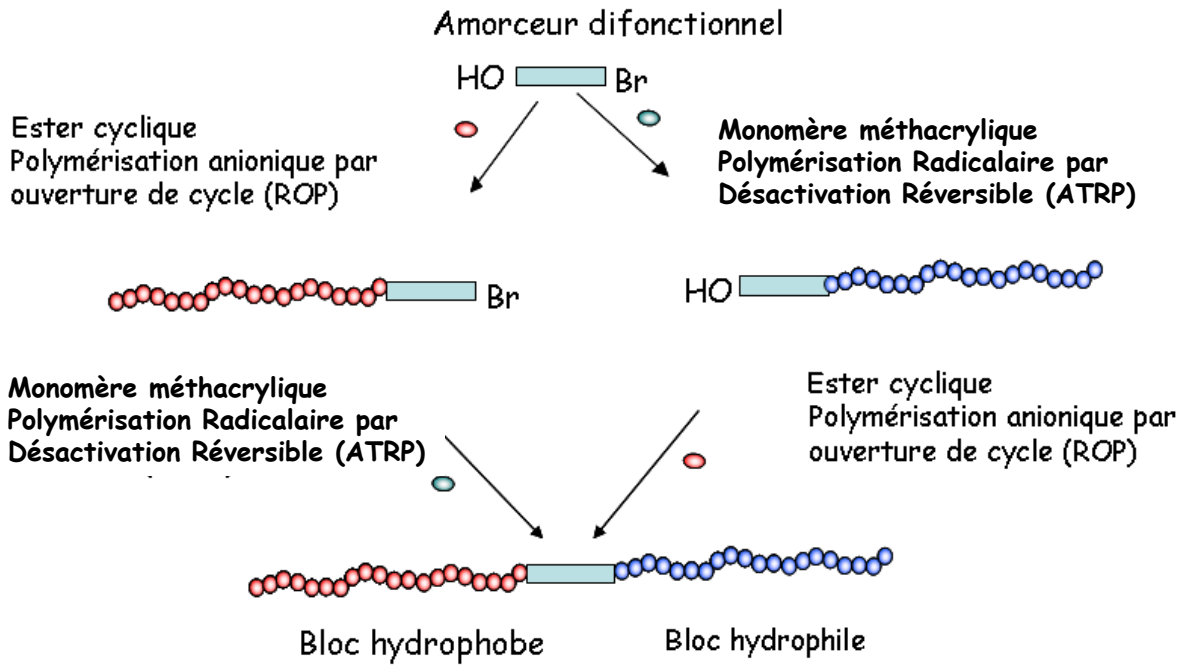


Figure II-49. Stratégies de synthèse des copolymères dibloc à partir des macroamorceurs.

II. Synthèse des copolymères dibloc PCL-b-PMEOnMA

II.1 *Conditions optimales de polymérisation*

L'obtention des copolymères est réalisée par amorçage d'une ATRP du MEO$_n$MA à partir d'un PCL-Br précédemment obtenu (Schéma II-10) ou amorçage de la POC de l'ε-CL à partir

d'un macroamorceur PMEO$_n$MA-OH déjà synthétisé (Schéma II-11). Pour cela, les conditions expérimentales que nous avions sélectionnées lors des études d'homopolymérisation par ATRP des MEO$_n$MA ou par POC de l'ε-CL, et qui permettent leur contrôle, ont été mises en œuvre.

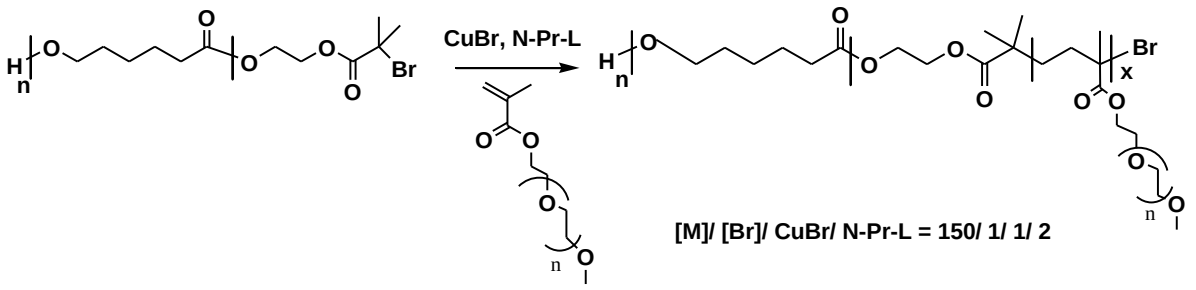


Schéma II-10. Obtention des copolymères à partir d'un PCL-Br

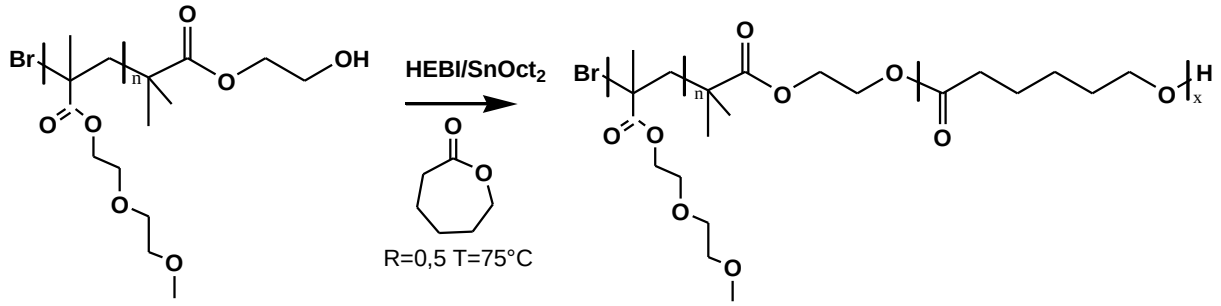


Schéma II-11. Obtention du copolymère à partir d'un PMEO$_n$MA-OH

De nombreux PCL-Br ont tout d'abord été préparés à partir de l'HEBI puis utilisés comme macroamorceurs d'ATRP des MEO$_n$MA (principalement du MEO$_2$MA) dans les conditions d'ATRP que nous avions retenues, c'est-à-dire monomère/amorceur/CuBr/ligand égal à 100/1/1/2. Enfin, par manque de temps, seul un PMEO$_2$MA-OH a pu être testé selon le Schéma II-11.

II.2 *Amorçage de l'ATRP du MEO$_2$MA à partir d'un PCL-Br*

Les cinétiques d'ATRP amorcée à partir de PCL-Br ont été menées et l'évolution linéaire du Ln(1/(1-conv)) en fonction du temps a été observée. Ainsi, par exemple, la figure II-50 illustre les cinétiques d'ATRP amorcées à partir d'un PCL-Br (nommé PCL5, $\overline{M_n}$ = 6000 g/mol, obtenu par POC de l'ε-caprolactone catalysée par l'octoate d'étain) et de l'HEBI. Dans le cas du macroamorceur PCL5, on peut observer une évolution linéaire jusqu'à 6h de polymérisation (67% de conversion) et une cinétique plus rapide que celle obtenue lorsque l'ATRP est amorcée à partir de l'amorceur modèle HEBI.

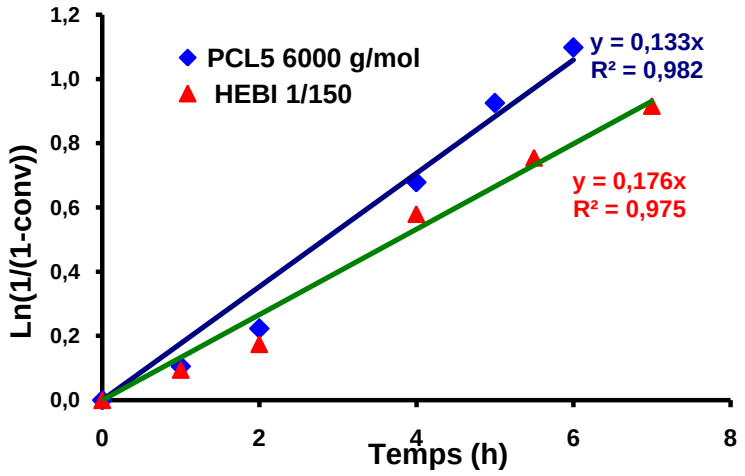


Figure II-50. Evolution de Ln(1/(1-conv)) en fonction du temps. ATRP du MEO$_2$MA menée dans le toluène à 70°C, amorcée par ◆ PCL5 ▲ HEBI avec Cu^{I}Br comme catalyseur et n-Pr-PMI comme ligand. [MEO$_2$MA]$_0$/[Amorceur]$_0$/[Cu^{I}Br]$_0$/[n-Pr-PMI]$_0$ = 150/1/1/2.

La conversion du MEO$_2$MA au cours de cette expérience a pu être déterminée grâce au spectre RMN ^{1}H du milieu réactionnel (copolymère brut) en suivant la diminution des signaux des protons vinyliques **a** (5,54 et 6,11 ppm, d'intégration $\mathbf{A_a}$) et les protons méthylèniques **d,e,f** **(**pics centrés à 3,7 ppm, d'intégration totale $\mathbf{A_{d,e,f}}$) du MEO$_2$MA (Figure II-51) selon la formule :

$$conv.(\%) = \left(1 - \frac{3\,A_a}{A_{d,e,f}}\right) \times 100$$

Les spectres RMN ^{1}H des polymères purifiés confirment la présence des deux parties PCL et PMEO$_2$MA (Figure II-51). Pour chaque échantillon, on peut alors estimer le $\overline{X_n}$ en utilisant les intégrations des pics α du bloc PCL et des pics d,e,f de la partie PMEO$_2$MA. Les produits purifiés ont également été analysés par SEC/MALLS dans le THF en employant une valeur du dn/dc estimée à partir du rapport molaire unité monomère CL/unité monomère MEO$_2$MA [CL]/[MEO$_2$MA]. Le Tableau II-8 rassemble les résultats obtenus.

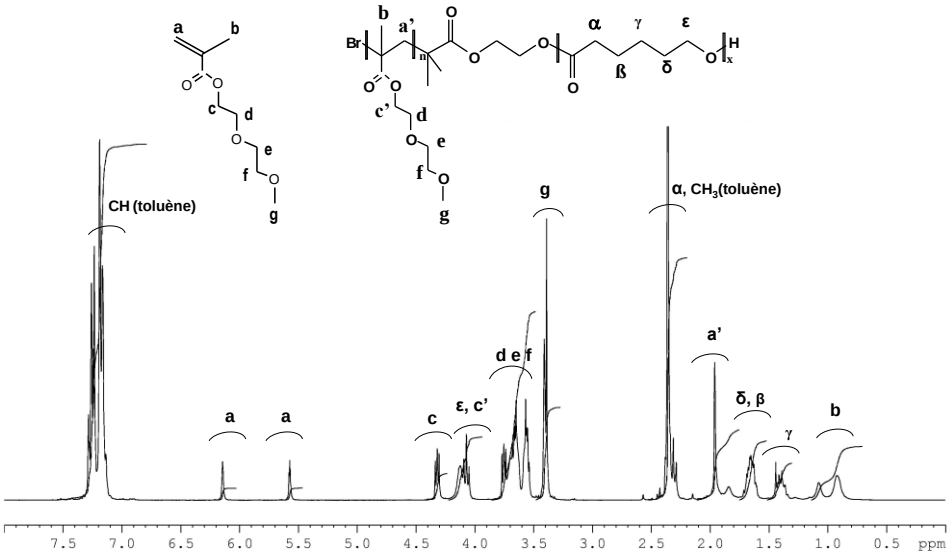


Figure II-51. Spectre RMN ^{1}H de milieu réactionnel d'une ATRP du MEO$_2$MA amorcée à partir du macroamorceur PCL-Br.

Tableau II-8. Taux de conversion, rapport molaire [CL]/[MEO$_2$MA], dn/dc et masse molaire estimée par RMN ^{1}H et SEC-MALLS des copolymères.

Exp.	Temps (h)	Conv. %	[CL]/[MEO$_2$MA] RMN	$\overline{M_n}$ *(RMN)* g/mol	$\overline{X_n}$ MEO$_2$MA *(RMN)*	$\overline{M_n}$ *(RMN)* g/mol	$\overline{M_n}$ SEC-MALLS	Đ	dn/dc *
1	1	9,97	5,19	7921	10,2	8621	7 950	1,07	0,075
2	2	19,97	2,33	10283	22,8	10983	10 600	1,13	0,076
3	4	49,25	0,88	17271	60,0	17971	20 000	1,27	0,077
4	5	60,34	0,69	20506	77,2	21206	25 250	1,39	0,078
5	6	66,64	0,62	22127	85,8	22827	30 500	1,36	0,078

* dn/dc(copo)= F_{PCL}*dn/dc(PCL)+(1-F_{PCL})*dn/dc(MEO$_2$MA)
Avec F_{PCL} : fraction massique de la partie PCL calculée à partir du rapport molaire obtenu par ^{1}H RMN des copolymères PMEO$_2$MA-b-PCL purifiés

L'évolution des masses molaires des échantillons est représentée sur la figure II-53. Dans ce cas, l'évolution est linéaire avec la conversion et les masses molaires déterminées expérimentalement par triple SEC-MALLS sont proches de celles prévues par la théorie. On estime alors l'efficacité proche de 91%. La RMN ^{1}H nous donne quant à elle des valeurs légèrement plus faibles. Enfin la dispersité Đ reste inférieure à 1,4 tout au long de la polymérisation. Tout ceci traduit à la fois un bon contrôle de la polymérisation.

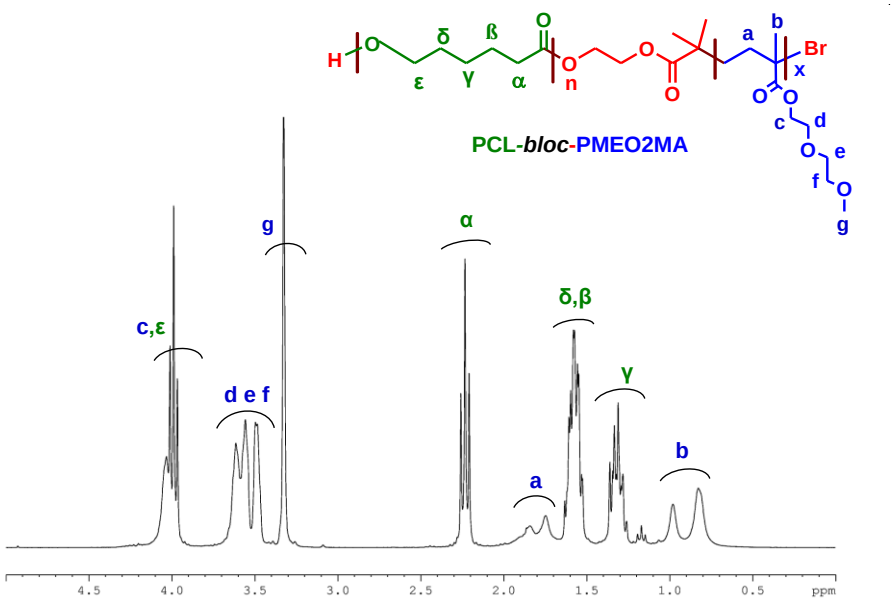


Figure II-52. Spectre RMN ^{1}H de PMEO$_2$MA-b-PCL obtenu par ATRP à partir du macroamorceur PCL-Br.

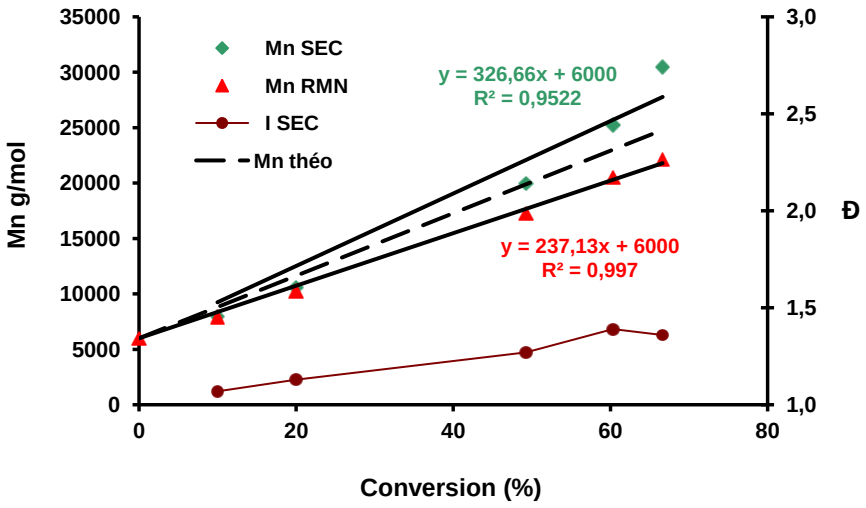


Figure II-53. Evolutions des $\overline{M_n}$ et de Đ en fonction de la conversion (SEC/MALLS dans THF dn/dc estimée a partir du rapport molaire [CL]/[MEO$_2$MA] du copolymère obtenu par RMN ^{1}H). ATRP du MEO$_2$MA menée dans le toluène à 70°C, amorcée par HEBI avec Cu^{I}Br comme catalyseur et n-Pr-PMI comme liguand. [MEO$_2$MA]$_0$/[Amorceur]$_0$/[Cu^{I}Br]$_0$/[n-Pr-PMI]$_0$ = 150/1/1/2.

L'analyse des courbes de distribution massique (Figure II-54) obtenues par SEC-MALLS indique la présence d'un faible épaulement dès 4h de polymérisation qui traduit l'apparition des réactions des réactions de couplages intermoléculaires, tout comme elles étaient visibles lors de l'ATRP amorcée par HEBI.

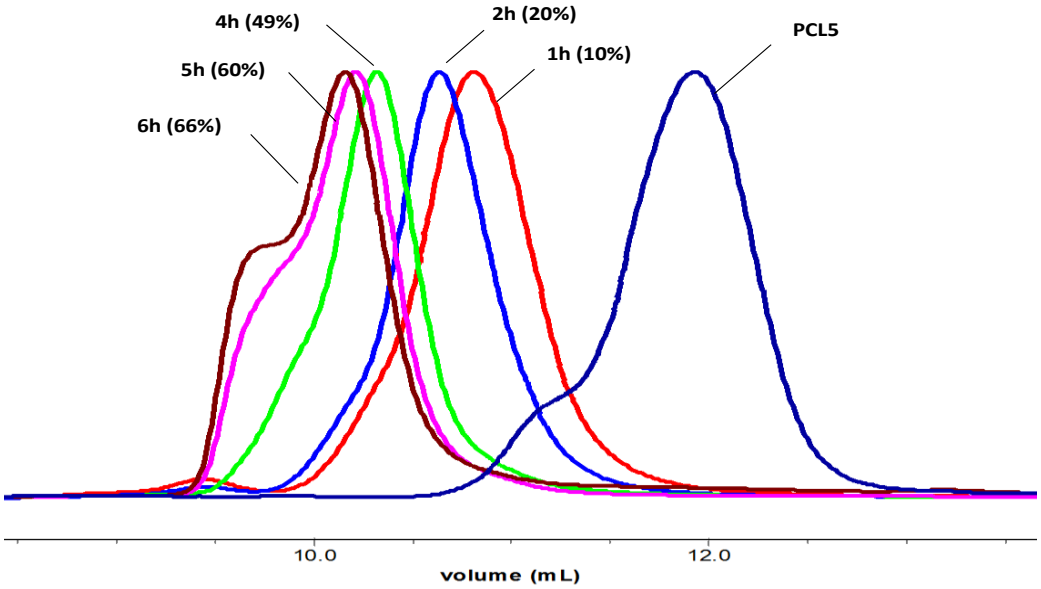


Figure II-54. Suivi de l'ATRP du MEO$_2$MA par SEC-MALLS (éluant THF) amorcée par un macroamorceur PCL-Br (PCL5) avec le complexe Cu^{I}Br/n-Pr-PMI à 70°C dans toluène, [MEO$_2$MA]$_0$/[Amorceur]$_0$/[Cu^{I}Br]$_0$/[n-Pr-PMI]$_0$ = 150/1/1/2. Courbes de distribution massique obtenues par le détecteur diffusion de la lumière (dn/dc : calculée à partir du rapport molaire [CL]/[MEO$_2$MA] obtenu par RMN).

Tout comme dans le cas de l'homopolymérisation du MEO$_2$MA ; nous avons regardé l'influence de l'introduction initiale du CuBr$_2$ (5 ou 10 % molaire) dans le milieu de polymérisation. L'introduction initiale de 5% de CuBr$_2$ conduit à une légère diminution de la vitesse de polymérisation (figure II-55) ; mais surtout à l'apparition d'une période d'induction (environ 1h). Au delà de cette période l'évolution, l'évolution linéaire du Ln(1/(1-conversion)) en fonction du temps est observée jusqu'à 64% de conversion (5h de polymérisation). A l'opposé, lorsque 10% de CuBr$_2$ est introduit dès l'instant initial, la polymérisation est nettement ralentie. Dans le cas de l'introduction de 5% de CuBr$_2$, l'évolution des masses molaires en fonction de la conversion présente une linéarité jusqu'à 56% de conversion. Après 4h de polymérisation on observe une perte de contrôle (apparition de réactions de couplage), comme dans le cas de l'homopolymérisation par ATRP.

Comment peut-on expliquer l'accélération de l'ATRP lorsque celle-ci est amorcée par les macroamorceurs PCL-Br ? La première hypothèse peut être la présence d'unités monomères dérivées de l'ε-caprolactone dans le milieu réactionnel qui peut accroître la polarité du milieu, et par conséquent accélérer la réaction. Il n'en est rien puisqu'une vitesse de polymérisation semblable est observée lorsque l'ATRP du MEO$_2$MA est amorcée par l'HEBI en présence ou non d'ε-caprolactone (Figure II-56a). La seconde hypothèse peut être la présence de chaîne macromoléculaire (ici PCL-Br) dans le milieu réactionnel qui accroît la viscosité du milieu

réactionnel, laquelle diminue la diffusion des macroradicaux, limitant les étapes de terminaison et favorisant la propagation. Pour démontrer cette hypothèse, un PCL non fonctionnalisé à son extrémité par un Br, est ajouté au milieu de polymérisation par ATRP du MEO$_2$MA est amorcée par l'HEBI. Cette dernière expérience est comparée à l'homopolymérisation par l'HEBI ou à l'ATRP amorcée par un PCL-Br (Figure II-56b).

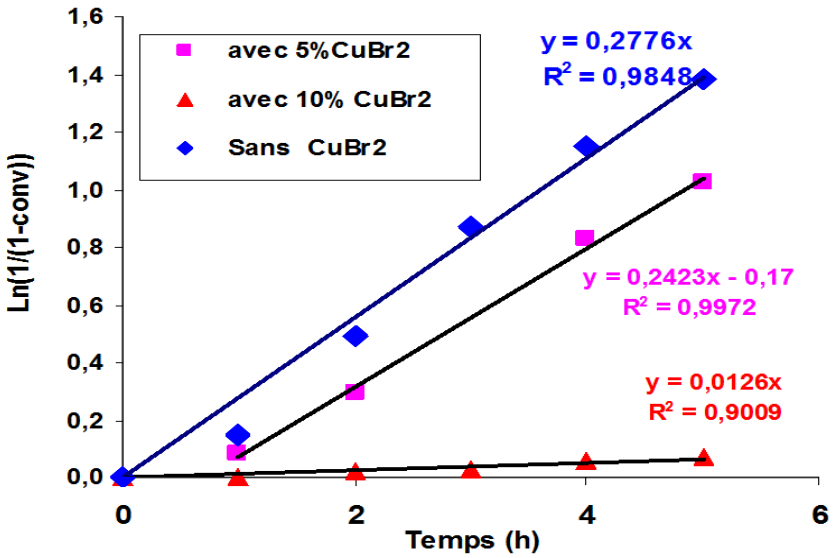


Figure II-55. Evolution de Ln(1/(1-conv)) en fonction du temps. ATRP du MEO$_2$MA menée dans le toluène à 70°C, amorcée par PCL-Br avec Cu^{I}Br comme catalyseur et n-Pr-PMI comme ligand. [MEO$_2$MA]$_0$/[Amorceur]$_0$/[Cu^{I}Br]$_0$/[n-Pr-PMI]$_0$ = 150/1/1/2. ◆ sans Cu^{II}Br$_2$ ■ avec 5% Cu^{II}Br$_2$ ▲ avec 10% Cu^{II}Br$_2$.

Lorsque ces 3 ATRP sont menées dans des conditions expérimentales identiques, une accélération nette de la vitesse de polymérisation est observée (figure II-56b) lorsque celle-ci est amorcée en présence d'un PCL dans le milieu réactionnel. Cette accélération est réduite lorsque le site amorceur (Br) est fixé au PCL. Dans ce dernier cas, cette vitesse plus réduite dans le cas du macroamorceur PCL par rapport à la polymérisation par l'HEBI en présence de PLC peut être expliqué par l'accès limité du site amorceur, situé au cœur de la pelote statistique du PCL-Br, par rapport au même site situé sur l'HEBI, plus facilement accessible.

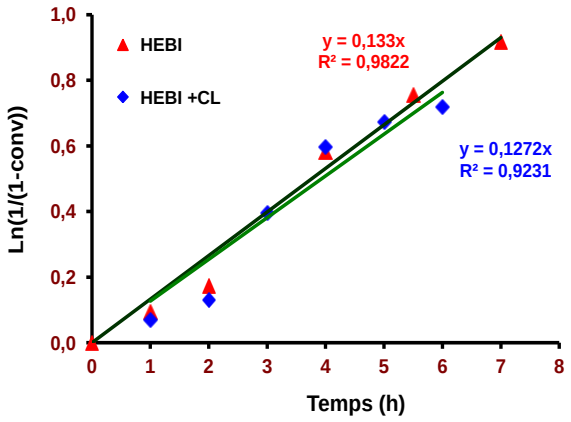


Figure II-56a. Evolution de Ln(1/(1-conv)) en fonction du temps. ATRP du MEO$_2$MA menée dans le toluène à 70°C, amorcée par PCL-Br avec Cu^{I}Br comme catalyseur et n-Pr-PMI comme ligand. [MEO$_2$MA]$_0$/[Amorceur]$_0$/ [Cu^{I}Br]$_0$/[n-Pr-PMI]$_0$ = 150/1/1/2. ◆ En présence d'ε–CL ▲ Sans présence d'ε–CL

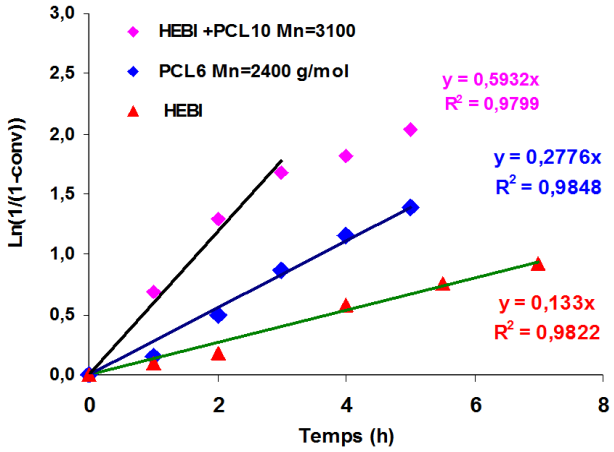


Figure II-56b. Evolution de Ln(1/(1-conv)) en fonction du temps. ATRP du MEO$_2$MA menée dans le toluène à 70°C, avec Cu^{I}Br comme catalyseur et n-Pr-PMI comme ligand. [MEO$_2$MA]$_0$/[Amorceur]$_0$/[Cu^{I}Br]$_0$/ [n-Pr-PMI]$_0$ = 150/1/1/2. ■ *Amorcée par HEBI en présence PCL* ◆ *Amorcée par PCL-Br* ▲ *Amorcée par HEBI sans la présence PCL.*

II.3 *Amorçage de l'ATRP du MEO$_5$MA à partir d'un PCL-Br*

L'ATRP de MEO$_5$MA, menée dans les mêmes conditions de MEO$_2$MA et avec la même concentration de l'amorceur, a conduit à une cinétique très rapide et une rapide perte de contrôle (formation de gel au bout 1h). Ceci peut être expliqué par une augmentation de la viscosité du milieu réactionnel, elle-même accrue à la présence de MEO$_5$MA à la place de MEO$_2$MA ; d'où la perte rapide du contrôle de la polymérisation. Il nous a alors fallu réduire la concentration du site amorceur, en utilisant un rapport monomère/solvant v/v=1/1.

Avec ces dernières conditions, l'ATRP de MEO$_5$MA présente un démarrage lent jusqu'à 1h, puis une évolution linéaire de Ln(1/(1-conversion)) en fonction du temps est observée jusqu'à 56,3% de conversion (5h de polymérisation - Figure II-57). L'évolution des masses molaires en fonction de la conversion présente une linéarité jusqu'à 5h de polymérisation. L'analyse des courbes obtenues par SEC-MALLS démontre la croissance des chaines macromoléculaires au fur et à mesure de la polymérisation et met en lumière l'apparition d'un épaulement dans les faibles volumes d'élution à partir de 3h de polymérisation (35% de conversion) traduisant des réactions secondaires de couplage (Figure II-58).

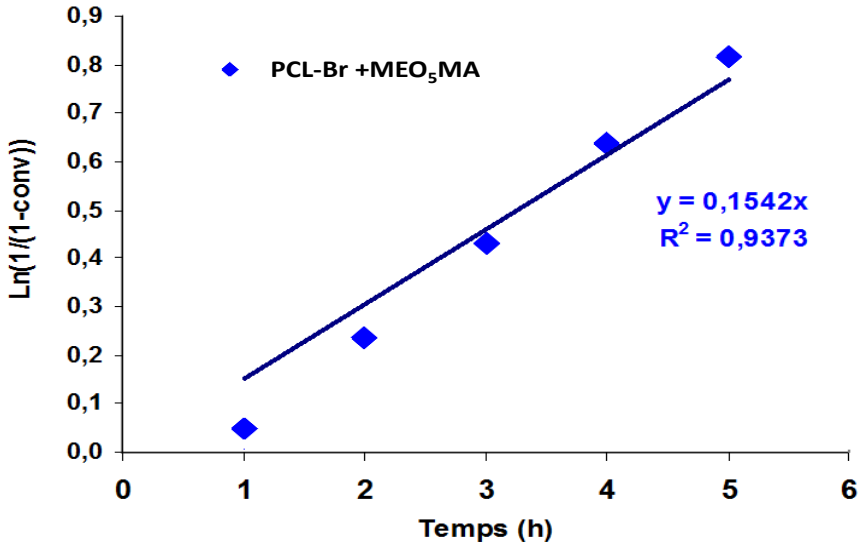


Figure II-57. Evolution de Ln(1/(1-conv)) en fonction du temps. ATRP du MEO$_5$MA menée dans le toluène à 70°C, amorcée par PCL-Br avec Cu^{I}Br comme catalyseur et n-Pr-PMI comme ligand. [MEO$_5$MA]$_0$/[Amorceur]$_0$/[Cu^{I}Br]$_0$/[n-Pr-PMI]$_0$ = 150/1/1/2.

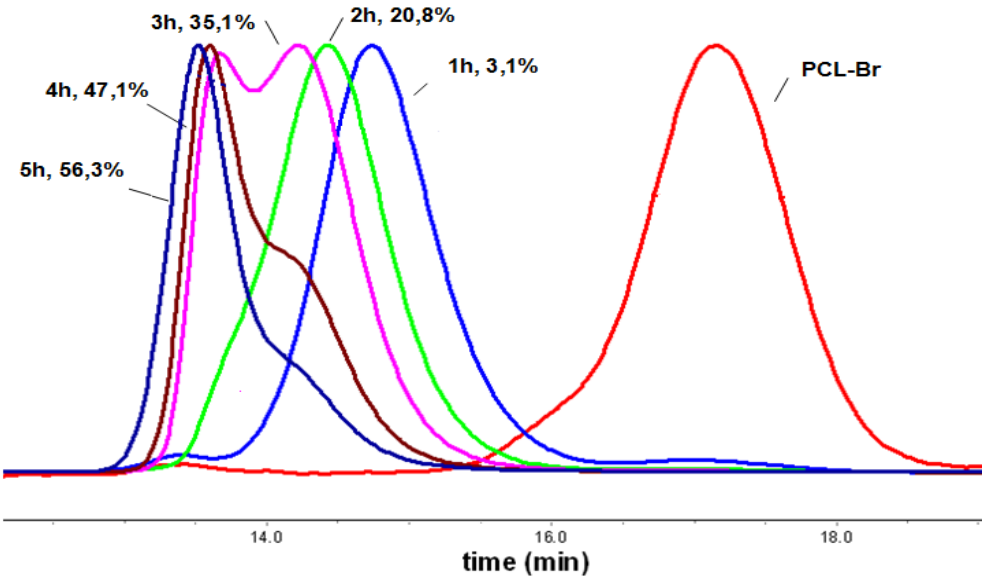


Figure II-58. Suivi de l'ATRP du MEO$_5$MA par SEC/MALLS dans THF amorcée par PCL-Br avec le complexe Cu^{I}Br/n-Pr-PMI à 70°C dans toluène, [MEO$_5$MA]$_0$/[Amorceur]$_0$/[Cu^{I}Br]$_0$/[n-Pr-PMI]$_0$ = 150/1/1/2. Courbes de distribution massique obtenues par le détecteur diffusion de la lumière.

II.4 *Polymérisation de l'ε-CL à partir du PMEO$_2$MA-OH :*

Malheureusement, un seul essai préliminaire a pu être effectué pour vérifier la faisabilité de l'autre schéma synthétique proposé dans ce projet, à savoir l'amorçage de la POC de l'ε-CL à partir d'un macroamorceur PMEO$_2$MA-OH (Schéma II-12). Pour mener cet essai, les conditions expérimentales sélectionnées lors de l'étude de la POC de l'ε-CL catalysée par SnOct$_2$, permettant le contrôle de celle-ci, ont été mises en œuvre.

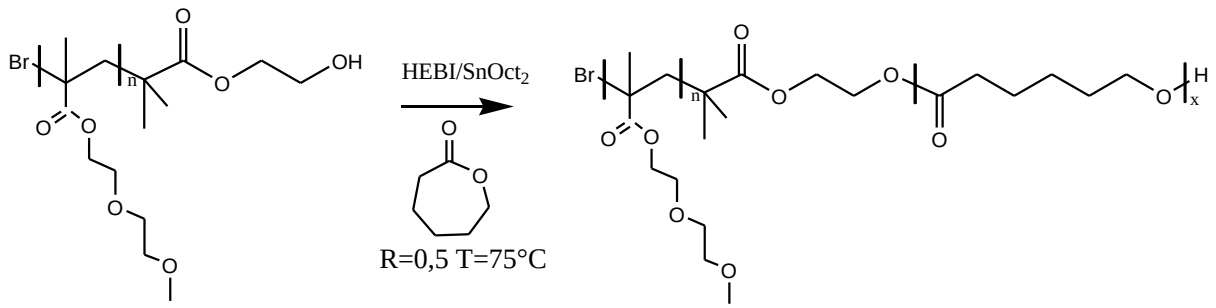


Schéma II-12. Obtention du copolymère à partir d'un PMEO$_2$MA-OH.

Les conditions expérimentales de la POC de l'ε-CL ont été transposées à la synthèse de ce copolymère dibloc. Après 26,5h de polymérisation en utilisant le rapport R fixé à 0,5 et à 75°C, on peut prévoir une conversion de 83% si on tient compte de la cinétique d'homopolymérisation de l'ε-CL (chapitre I de cette partie) et donc un $\overline{X_n}$ du bloc PCL égal à 83.

L'analyse des spectres RMN ^{1}H des copolymères bruts et purifiés confirme la présence des deux parties PCL et PMEO$_2$MA. La composition molaire en unités monomères MEO$_2$MA et ε-CL du copolymère purifié a pu être déterminée grâce au spectre RMN ^{1}H en comparant les intégrations des pics d,e,f, du bloc PMEO$_2$MA ($A_{d,e,f}$) et du pic relatif aux protons α de la partie PCL (A_α). Le calcul du rapport molaire [CL]/[MEO$_2$MA] = $\frac{3\,A_\alpha}{A_{d,e,f}}$ permet d'estimer le degré de polymérisation moyen du bloc PCL, connaissant celui du macroamorceur PMEO$_2$MA-Br. Après 26,5h de polymérisation, on calcule un rapport molaire [CL]/[MEO$_2$MA] = 1,16, d'où un $\overline{X_n}$ du bloc PCL égal à 77.

La figue II-59 ci-dessous montre la superposition des courbes de distribution massique du copolymère avec le macroamorceur initial. D'après l'analyse des courbes on voit clairement la formation de copolymère PMEO$_2$MA-b-PCL. Le fait d'obtenir des courbes monomodales avec une faible dispersité prouve la présence d'une seule population des copolymères et la disparition des macroamorceurs.

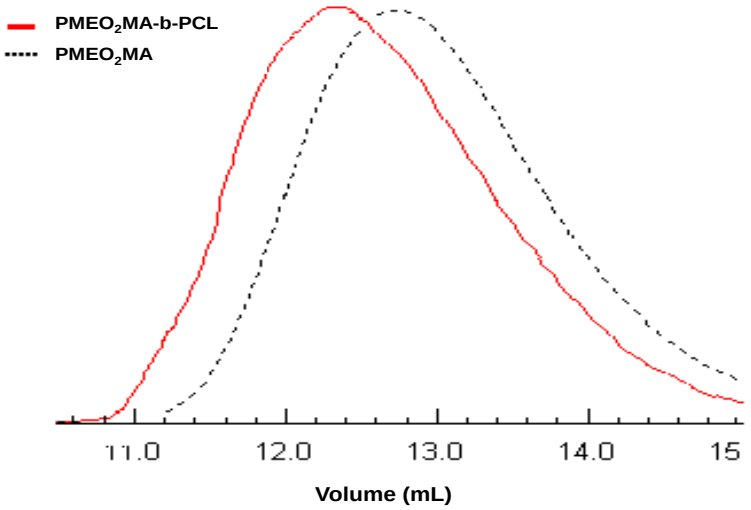


Figure II-59. Suivi de POC de l'ε-CL par SEC/MALLS dans THF amorcée par MEO$_2$MA avec le SnOct$_2$ à 75°C dans toluène, [ε-CL]$_0$/[PMEO$_2$MA]/[SnOct$_2$]$_0$ = 100/1/0,5. Courbes de distribution massique obtenues par le détecteur diffusion de la lumière.

III. Caractérisation du caractère stimulables des PCL-b-PMEOnMA

De nombreux PCL-b-PMEO$_n$MA ont été synthétisés (Tableau II-9). Ils sont décrits par la suite selon la nomenclature ($\overline{X_n}$ du bloc PCL/$\overline{X_n}$ du bloc PMEO$_n$MA).

Tableau II-9. LCST des copolymères étudiés.

Noms des copolymères	$\overline{X_n}$ du bloc PCL/$\overline{X_n}$ du bloc PMEO$_n$MA	LCST (°C)
Copo1	21/83	21
Copo2	21/125	21
Copo3	21/164	22
Copo4	21/188	23

La détermination des points de trouble (valeur de la LCST) a été effectuée grâce au suivi de la transmittance d'une solution aqueuse des copolymères (3 mg/ml) par spectroscopie UV-Visible à 670 nm. Lorsque le copolymère est parfaitement soluble dans l'eau, la transmittance est totale. Celle-ci diminue lorsque le copolymère s'auto-organise en solution et devient nulle lorsqu'il y a précipitation du copolymère sous forme de particules par le fait de la déshydratation du bloc PMEO$_n$MA qui devient alors hydrophobe et n'assure plus la solubilité du copolymère amphiphile PCL-b-PMEO$_n$MA.

Ces LCST ont été mesurées soit par chauffage de la solution aqueuse, soit par son refroidissement. Pour chaque copolymère, une faible hystérésis ($\Delta T \sim 1$ ° C) a été observée.

Une étude a été menée pour déterminer l'influence du rapport ε-CL/MEO$_2$MA sur la valeur de la LCST. Le tableau II-9 nous renseigne sur la composition des copolymères étudiés et la figure II-60 montre l'évolution de la transmittance de leurs solutions aqueuses après chauffage. On peut alors observer une diminution de la LCST au fur et à mesure de la réduction du rapport ε-CL/MEO$_2$MA. Ainsi, plus le caractère hydrophobe du copolymère amphiphile est affirmé (forte teneur en PCL), plus le copolymère devient insoluble dans l'eau à une température donnée. Par exemple le copolymère Copo1 (caractérisé par un rapport $\overline{X_n}$ du bloc PCL/$\overline{X_n}$ du bloc PMEO$_n$MA égal à 21/83) est totalement insoluble à 22°C alors que le copolymère Copo4 (caractérisé par un rapport $\overline{X_n}$ du bloc PCL/$\overline{X_n}$ du bloc PMEO$_n$MA égal à 21/188) ou encore l'homopolymère PMEO$_2$MA demeurent solubles dans l'eau. On peut également observer que, pour une même concentration en polymère, la transmittance à basse température décroit lorsque le rapport $\overline{X_n}$ du bloc PCL/$\overline{X_n}$ du bloc PMEO$_n$MA augmente. Ceci est sans doute lié à l'auto-organisation plus prononcée des copolymères sous forme de micelles par exemple.

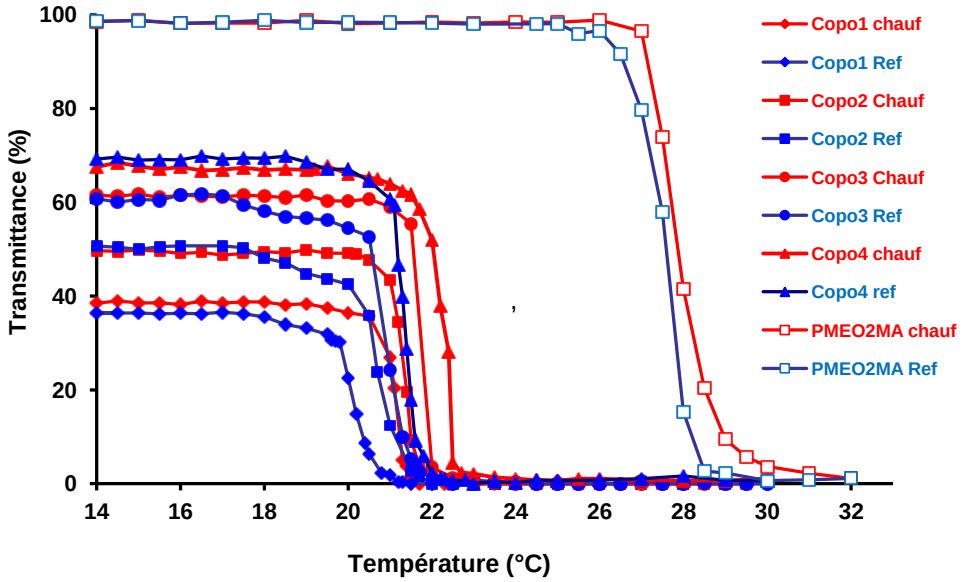


Figure II-60. Evolution de la transmission en fonction de la température pour les quatre copolymères PCL-b-PMEO$_2$MA synthétisés à partir de macroamorceurs PCL-Br (Tableau II-9) mesurées par UV à 670 nm en solutions aqueuses des polymères (3mg/ml). Mesures en chauffage et en refroidissement.

Le copolymère PCL-b-PMEO$_5$MA est quant à lui bien soluble dans l'eau (transmittance de 92% à la température ambiante) et présente une température du point trouble de 60°C, inférieure à celle de l'homopolymère PMEO$_5$MA (LCST =64°C) (figure II-61). Ces résultats confirment bien la conclusion précédente : le bloc hydrophobe PCL augmente l'hydrophobicité du composé ce qui conduit à une diminution de la LCST.

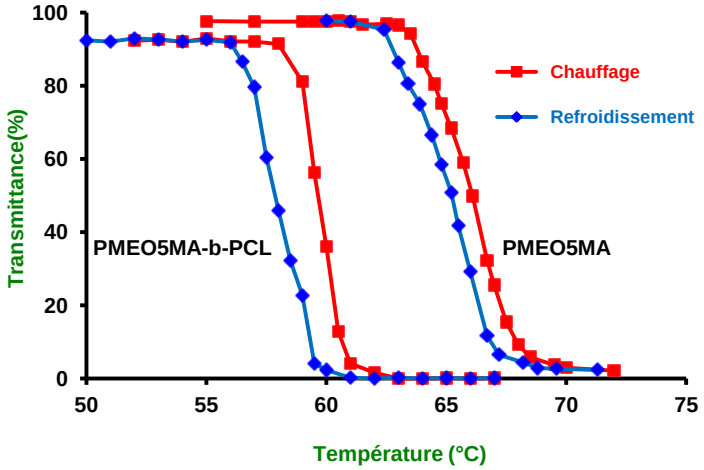


Figure II-61. Evolution de la transmission en fonction de la température pour PCL-b-PMEO$_5$MA, synthétisés à partir d'un macroamorceur PCL-Br et de homopolymère PMEO$_5$MA, mesurées par UV à 670 nm en solutions aqueuses des polymères (3mg/ml). Mesures en chauffage et en refroidissement.

IV. Etude préliminaire sur l'organisation des PCL-b-PMEOnMA en solution aqueuse

Comme nous l'avons précédent mentionné, les copolymères PCL-b-PMEO$_n$MA présentent une solubilité dans l'eau qui dépend de la température du milieu. D'après les valeurs de transmittance, ces copolymères sont sans doute également capables de s'auto-organiser en solution pour des températures inférieures à la LCST. Ces auto-organisations sont obtenues par auto-assemblage des blocs hydrobobes PCL de plusieurs copolymères alors que les blocs PMEO$_n$MA, solubles dans l'eau à ces températures, forment une couronne hydrophile assurant la solubilité du nano-objet dans l'eau. Si une telle organisation est prouvée, ces copolymères pourraient véhiculer ou emprisonner une molécule hydrophobe dispersée dans l'eau, puis par simple augmentation de température la précipitation des copolymères favoriserait l'élimination de cette molécule.

Une étude préliminaire a alors été menée sur des copolymères PCL-b-PMEO$_2$MA et PCL-b-PMEO$_5$MA qui semblent présenter 2 comportements distincts.

Dans le cas du copolymère PCL-b-PMEO$_2$MA (copo 4, rapport $\overline{X_n}$ du bloc PCL/ $\overline{X_n}$ du bloc PMEO$_2$MA égal à 21/188) dissout dans l'eau, des auto-organisations de diamètre moyen 360 nm ont été observées par HPPS à des températures inférieures à la LCST du copolymère (égale à 23°C). Par simple chauffage au-delà de la LCST, la taille des auto-organisations se stabilise autour de 195 nm ; ce qui peut être expliqué par un compactage de la couronne hydrophile sur le cœur PCL hydrophobe (Figure II-62).

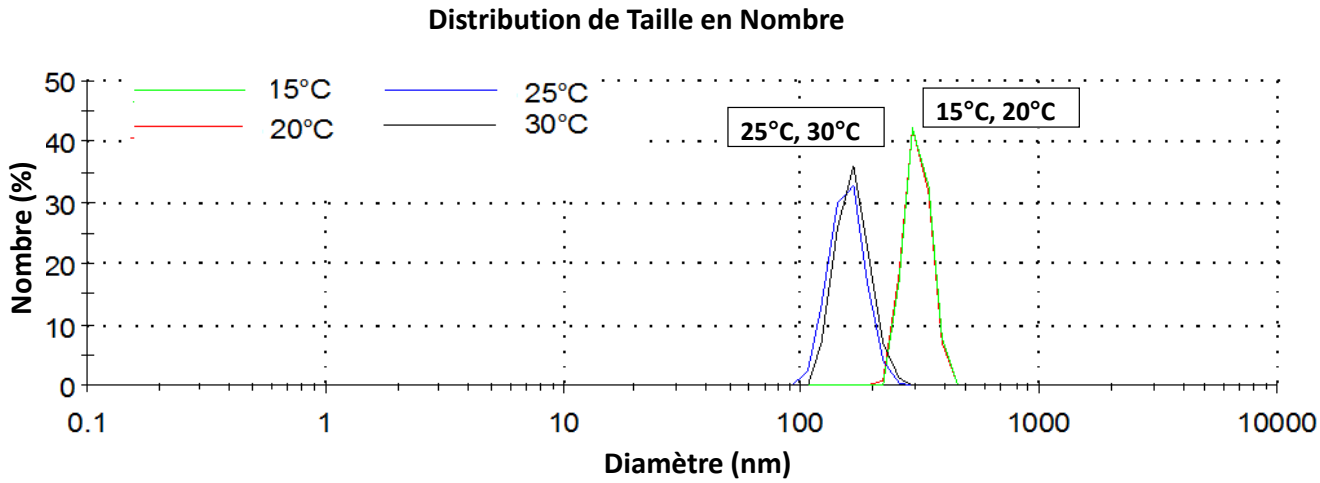


Figure II-62. Courbes de distribution de taille des particules en nombre à différentes températures (mesurées par HPPS). Cas du copo4 PMEO$_2$MA-b-PCL (rapport $\overline{X_n}$ du bloc PCL/ $\overline{X_n}$ du bloc PMEO$_2$MA égal à 21/188) à 3mg/mL.

Un comportement différent est observé lorsque le copolymère PCL-b-PMEO$_5$MA (rapport $\overline{X_n}$ du bloc PCL/ $\overline{X_n}$ du bloc PMEO$_5$MA égal à 21/54) est solubilisé dans l'eau. Par chauffage, on observe une augmentation significative de la taille des auto-organisations lorsque la température du milieu franchit la LCST du copolymère. Dans ce cas, un rassemblement des nano-objets initiaux pour en former de plus gros est évoqué.

V. Conclusion

La préparation des précurseurs PMEO$_n$MA bien définis et fonctionnalisés par un hydroxyle à leur extrémité et des PCL doté d'un brome à l'une des extrémités nous a permis de préparer des copolymères à blocs amphiphiles PCL-b-PMEO$_n$MA (dont la synthèse est décrite ici pour la première fois). Même si les nombreuses difficultés rencontrées au cours de ces deux étapes ont ralenti de façon considérable la progression de notre étude, nous avons tout de même atteint les objectifs fixés et nous avons réussi à préparer des copolymères dibloc qui s'auto-organisent en solution aqueuse et dont l'organisation peut être perturbée par simple changement de la température.

Partie II, Chapitre IV : Partie expérimentale

I.PROTOCOLES OPERATOIRES DE SYNTHESES

I.1 *MATERIELS*

Le méthacrylate de 2-(2-méthoxyéthoxy)éthyle MEO_2MA (95%) et l'ε-caprolactone (99%) sont fournis par Aldrich. Ils sont distillés sous vide après séchage sur CaH_2 pendant 24h puis stockés sous pression d'azote. Les méthacrylates d'oligo(éthylene glycol) MEO_5MA ($\overline{M_n}$ = 300 g/mol) et MEO_9MA ($\overline{M_n}$ =475 g/mol) sont fournis par Aldrich et passés à travers une colonne d'alumine afin d'éliminer l'inhibiteur, séchés pendant une nuit sous vide dynamique à 40°C, puis stockés sous pression d'azote

Les amorceurs 2-bromoisobutanoate d'éthyle (EiBr), triflate de bismuth, triflate de zinc et trichloroétain $SnCl_4$, le bromure de cuivre (Cu^IBr, 99,9%) et phénylacétylène ont été achetés chez Aldrich. Le dibromure de cuivre ($Cu^{II}Br_2$) est fourni par Fluka. Ils ont été stockés sous P_4O_{10} dans un dessiccateur et utilisés sans aucune purification supplémentaire.

Le toluène, utilisé pour la polymérisation, est préalablement séché à reflux sur CaH_2, puis stocké sur agent desséchant (polystyryllithium) et sous atmosphère inerte. Avant utilisation, il est distillé sur paroi froide. Le 2-éthylhexanoate d'étain ($SnOct_2$) fourni par Aldrich est rapidement stocké dans un ballon sous atmosphère inerte puis dilué avec du toluène sec, fraîchement distillé sur paroi froide. La solution ainsi obtenue (≈ 5.10^{-3}mol/L) est conservée sous atmosphère inerte et est utilisée sans purification ultérieure. Le THF (tétrahydrofurane) est quant à lui séché sur le complexe sodium/benzophénone puis distillé. Le sulfate de magnésium et l'éther de pétrole ont été fournis par le magasin de chimie de l'Université de Lorraine et ont été utilisés en l'état. La triéthylamine ($N(Et)_3$, 99%) (Aldrich) a été séchée sur tamis moléculaire activé. Le dichlorométhane (CH_2Cl_2) et le dioxane ont été séchés sur CaH_2 puis distillés sous vide réduit.

Pour éviter le risque d'oxydation du Cu^IBr et la désactivation des centres actifs lors de la polymérisation, les réacteurs et les verreries utilisés ont été préalablement séchés et flambés sous vide dynamique avant chaque utilisation. Les manipulations ont lieu sous atmosphère inerte.

I.2 *SYNTHESES D'AMORCEURS, DE CATALYSEURS ET LIGANDS*

I.2.1. Synthesis of 2-Hydroxyethyl 2-Bromoisobutyrate (HEBI)[383].

Le bromure de 2-bromoisobutanoyle EiBr (21,75 10^{-3} mol) est ajouté goutte à goutte à 0 °C dans une solution de 10 mL de éthylène glycol (496,11 10^{-3} mol) et triéthylamine NEt_3 (21,75 10^{-3} mol) pendant 2 h. Après addition complète, le mélange réactionnel est agité

pendant 2 h à 0°C puis pendant 5h à 40°C. Après refroidissement, 500 mL de H_2O sont ajoutés au mélange réactionnel qui subit ensuite trois extractions par le chloroforme. La phase organique est lavée successivement avec 200mL d'une solution aqueuse diluée d'HCl, puis avec 200mL d'une solution saturée de $NaCO_3H$ puis H_2O jusqu'au pH neutre et est enfin séchée par $MgSO_4$.

Après évaporation du solvant, un liquide jaune visqueux est obtenu. La purification du produit est effectuée sur une colonne de silice avec un gradient de l'éluant éther de pétrole/ acétate d'éthyle (200mL de 90/10 ; 200mL 80/20 ; 300mL 70/30). L'élution a été suivie par chromatographie sur couche mince. L'HEBI purifié est caractérisé par RMN ^1H ($CDCl_3$) (Figure II-63): $(CH_3)_2$—CBr— (δ= 1.80; s, 6H), —CH_2—CH_2—OH (δ= 3.70; t, 2H), and —CH_2—CH_2—OH (δ = 4.15; t, 2H).

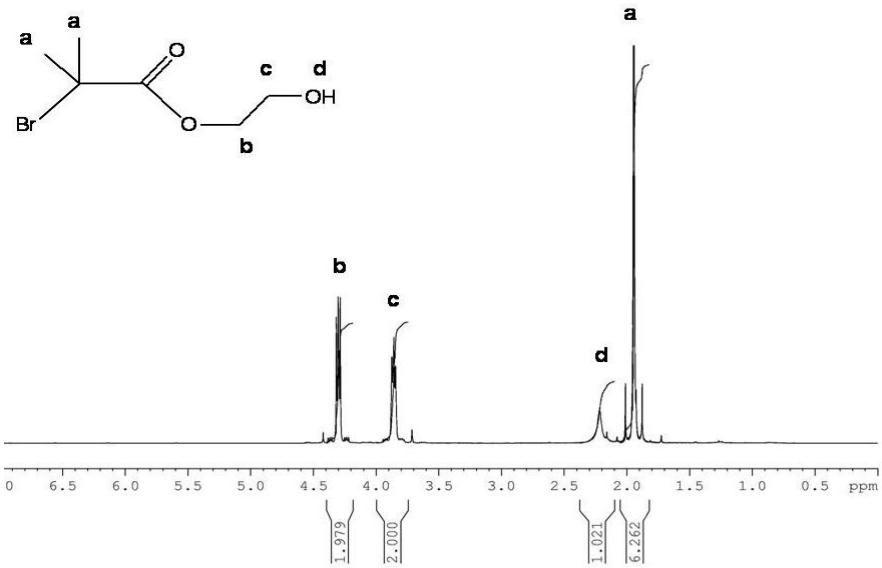


Figure II-63. Spectre RMN ^1H dans $CDCl_3$ de l'HEBI.

I.2.2. Synthèse de tétraphénylacétylène-étain

60 mL de toluène anhydre, 6,59 mL (0,6 mol) de phénylacétylène sont introduits sous azote dans un tricol de 250 mL muni d'un réfrigérant, d'un agitateur et d'une ampoule isobare. 24mL de BuLi sont ajoutés goutte à goutte à 0°C. Puis, le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 2h. 1,55 mL (13,4 10^{-3} mol) de $SnCl_4$ dans le toluène sont ajoutés goutte à goutte dans le milieu réactionnel à une température de -78°C. Ensuite, lorsque la température remonte à température ambiante, le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 12h. Enfin, le mélange réactionnel est filtré sur $MgSO_4$. Le produit obtenu est sous la forme d'un solide. Le produit est caractérisé par RMN ^1H (Figure II-64):

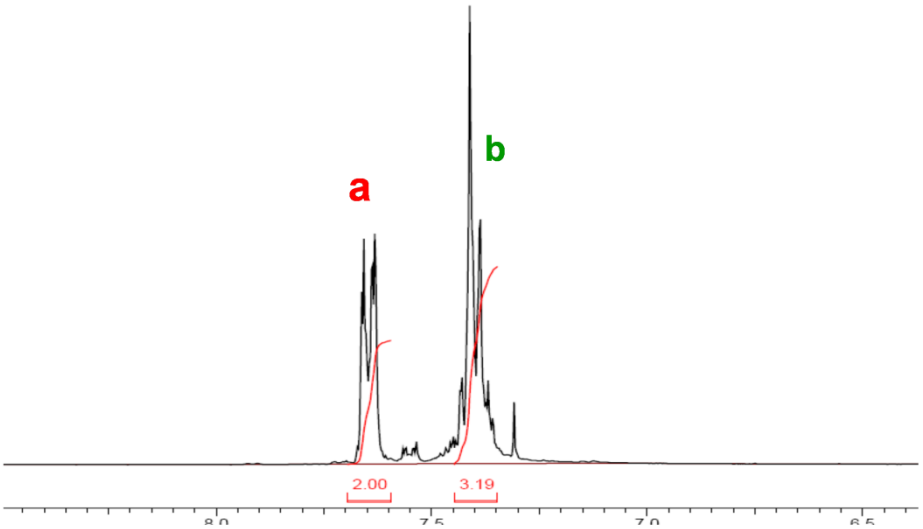


Figure II-64. Spectre RMN ^1H dans le $CDCl_3$ du tétraphénylacétylène-étain purifié

I.2.3. Synthèse du ligand N-(n-propyl)-2-pyridylméthanimine (n-Pr-PM)[384]

Un excès de *n*-propylamine (25 mL, 0,30 mol) a été ajouté goutte à goutte à une solution de pyridine-2-carboxaldéhyde (22,5 mL, 0,24 mol) dans le diéthyléther (25 mL) refroidie par un bain de glace. Après addition complète de l'amine, du sulfate de magnésium anhydre (5g) est ajouté et mis à agiter toute une nuit à température ambiante. La solution est ensuite filtrée, le solvant éliminé, et le produit obtenu est purifié par une distillation sous pression réduite. Le spectre RMN ^1H dans le $CDCl_3$ (Figure II-65) est identique à celui reporté par Haddleton et coll.[2] , et montre une conversion totale de la pyridine-2-carboxaldéhyde sans produits secondaires. Rendement > 95%. RMN ($CDCl_3$; 300 MHz ; δ ppm) : ^1H : 8,50 (m, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 7,90 (m, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,15 (m, 1H) ; 3,50 (t, 2H) ; 1,65 (m, 2H) ; 0,90 (t, 3H).

I.3. HOMOPOLYMERISATION DU MEO2MA

I.3.1. ATRP du MEO2MA à partir de l'HEBI

Dans un bicol préalablement purgé à l'azote et doté d'une sortie trois voies et d'un barreau magnétique, on introduit successivement sous azote, 10 mL du monomère (MEO_2MA, 54,2 10^{-3} mol) préalablement distillé, 10mL de toluène fraichement distillé, 160 mg (1,08 10^{-3} mol) du ligand n-Pr-PMI et 78 mg (0,542 10^{-3} mol) du $Cu^{(I)}Br$. Après le dégazage du mélange réactionnel par trois cycles de congélation/décongélation, le ballon est porté à 70°C dans un bain d'huile préalablement chauffé. Enfin, 114 mg (0,542 10^{-3} mol) de

l'amorceur HEBI sont introduits sous azote, ce qui donne le (t_0). Des échantillons sont prélevés sous azote au bout de chaque heure pour effectuer le suivi cinétique.

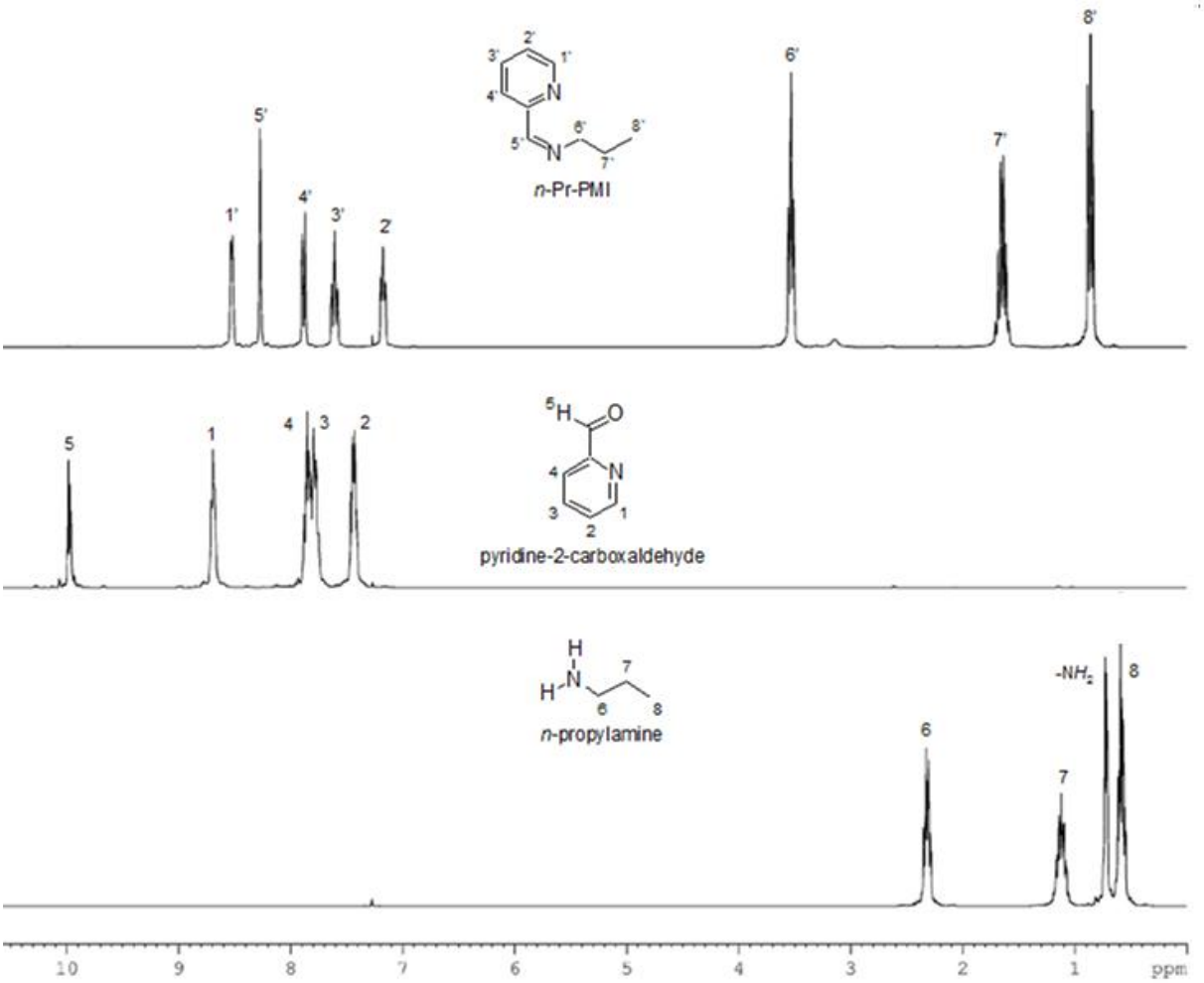


Figure II-65. Spectres RMN ^1H dans le $CDCl_3$ de la n-propylamine (bas), de la pyridine-2-carboxaldéhyde (milieu) et du n-Pr-PMI (N-(n-propyl)-2-pyridylméthanimine, en haut).

Les analyses RMN ^1H des prélèvements bruts dans le $CDCl_3$ nous permettent d'évaluer la conversion en suivant la diminution des signaux des protons vinyliques de monomères **a** (5,54 et 6,11ppm) par rapport aux protons c et c' de la chaine latérale (4,13, 4,32) (Figure II-67) selon la formule

$$Conv(\%)= [1-Aa/A(c_{+}c')]*100$$

Ensuite, les échantillons sont passés à travers une colonne de silice pour éliminer le cuivre puis purifiés par précipitation dans l'éther de pétrole froid et séchés à température ambiante pendant plusieurs heures dans l'étuve à vide. Les produits purifiés sont analysés par SEC/MALLS dans le THF, ce qui permet d'obtenir leur distribution massique. La figure II-66 représente un spectre RMN ^1H d'un $PMEO_2MA$ purifié.

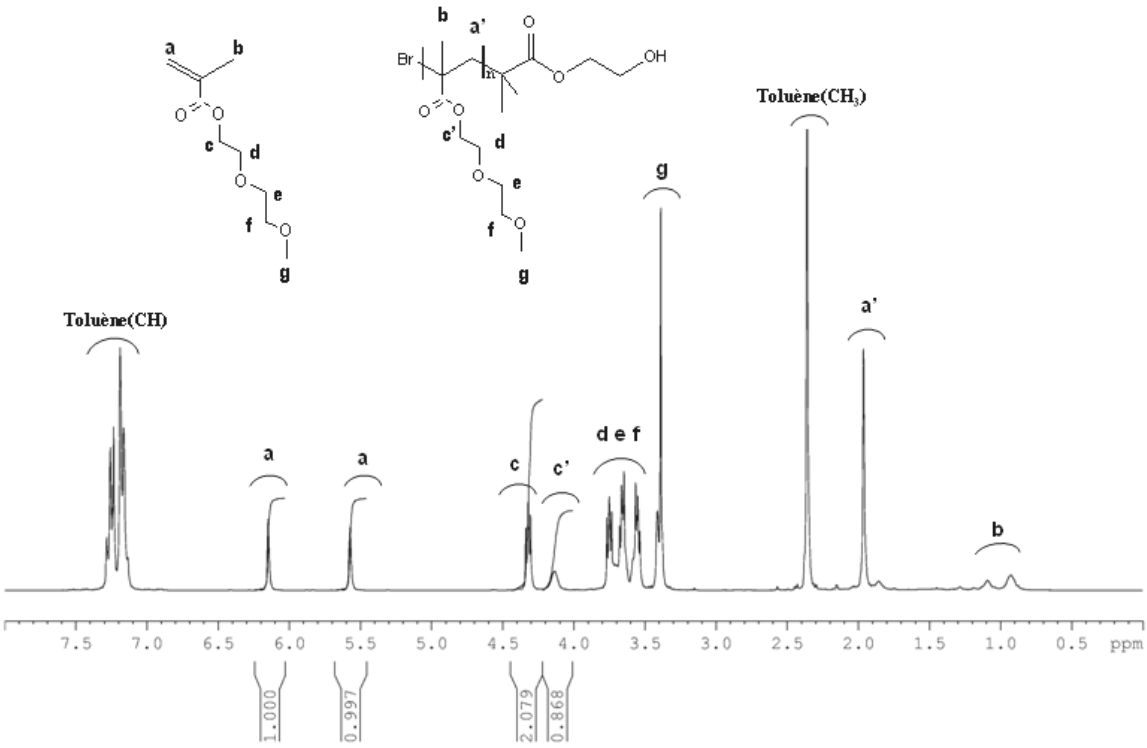


Figure II-66. Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$) de brut.

Pour déterminer les masses molaires des homopolymères $PMEO_2MA$ synthétisés, une tentative a été effectuée en calculant le $\overline{X_n}$ d'une façon indirecte, en comparant l'air du pic relatif à la fonction alcool de l'amorceur et ceux des unités monomères $\overline{X_n} = 2\ A_{NH} / A_c$ (Figure II-68). Le dosage indirect de la fonction OH située à l'extrémité de la chaîne est effectué par réaction avec un isocyanate. La grande réactivité du trichloroacétylisocyanate permet de transformer la totalité des alcools en fonctions uréthane (Schéma II-13).

Le spectre RMN ^{1}H du $PMEO_2MA$ ayant réagi avec l'isocyanate (Figure II-68) laisse apparaître ces protons uréthane sous un massif centré vers 9,1 ppm. De plus, nous pouvons remarquer deux pics (déplacements chimiques de 5,95 et 6,62 ppm) caractéristiques des fonctions amide, obtenues lors de la réaction entre le trichloroacétylisocyanate et les traces d'eau selon le Schéma II-14.

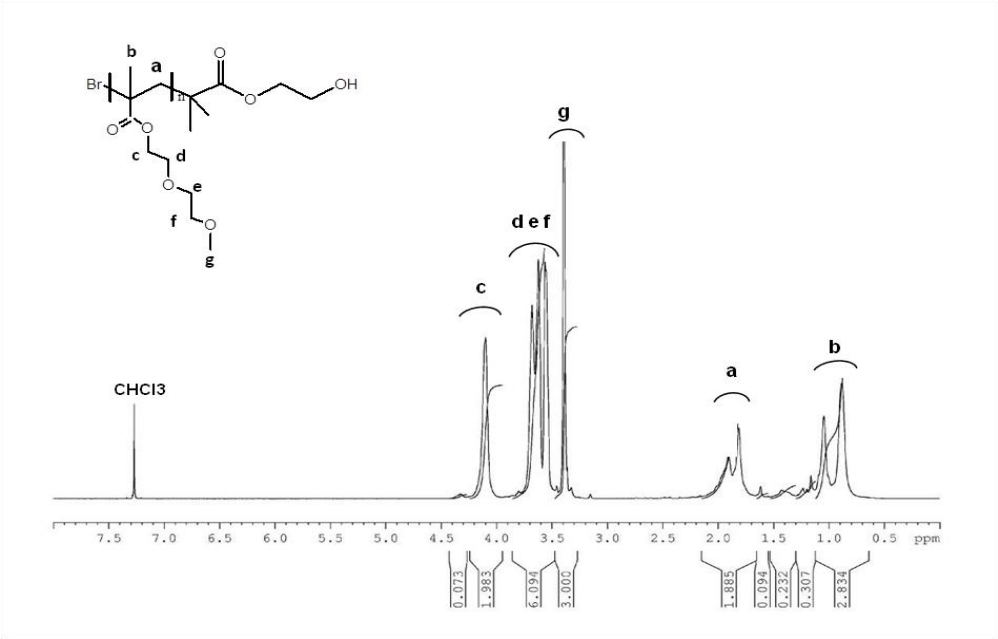


Figure II.67. Spectre RMN ^1H dans $CDCl_3$ d'un $PMEO_2MA$ purifié

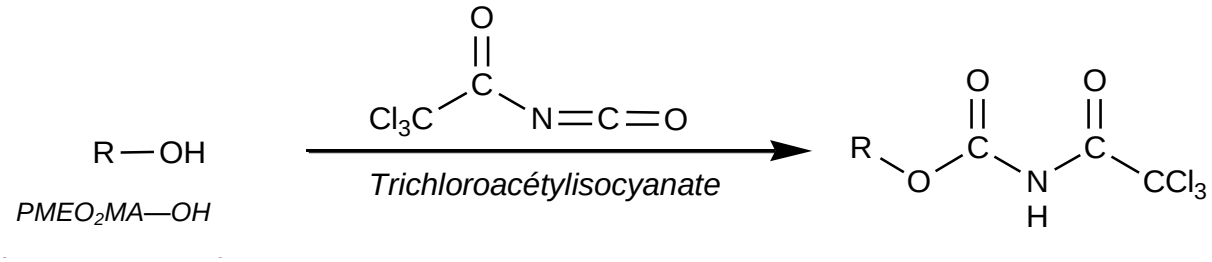


Schéma II-13. Transformation des fonctions hydroxyle en fonctions uréthane.

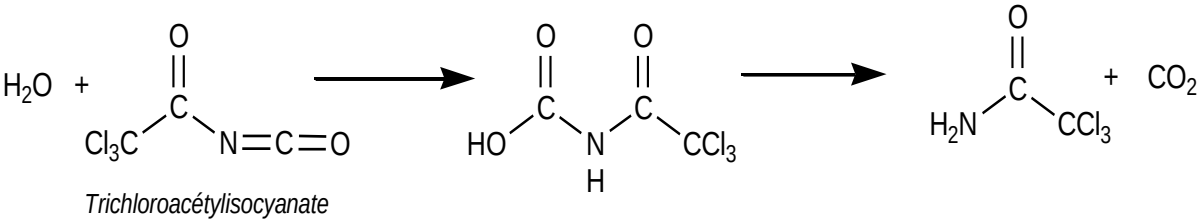


Schéma II-14. Réaction de l'eau et du trichloroacétylisocyanate.

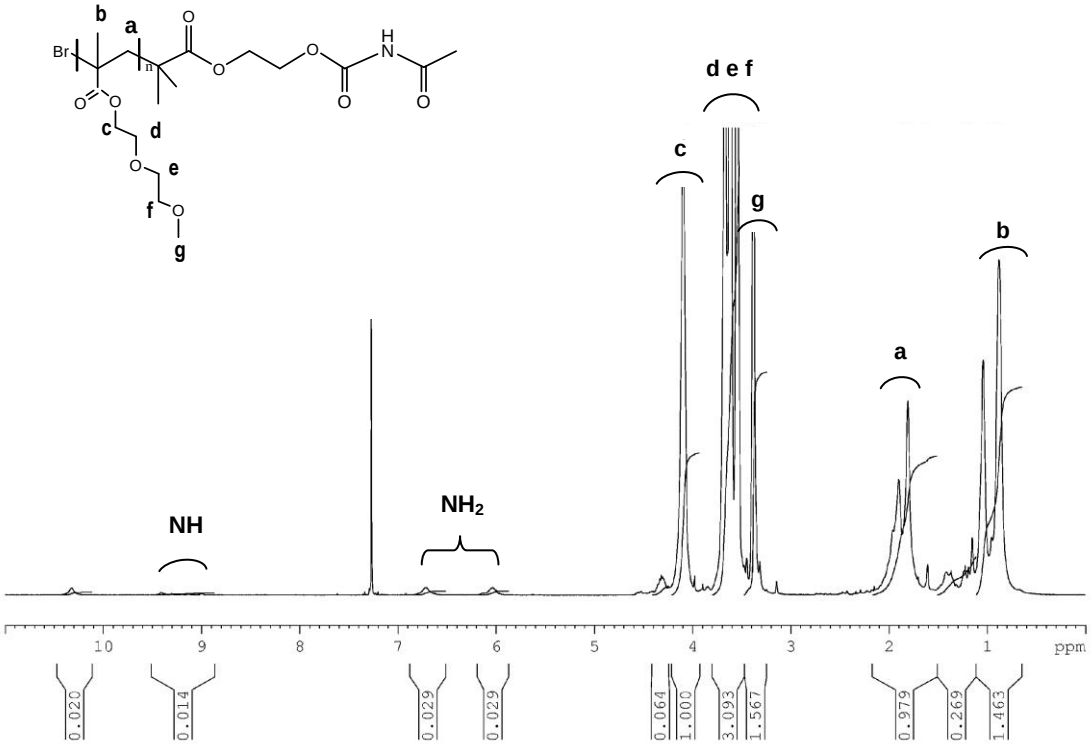


Figure II-68. Spectre RMN ^1H ($CDCl_3$) d'un $PMEO_2MA$ ayant réagi avec l'isocyanate.

I.3.2. ATRP des monomères MEO5MA et MEO9MA à partir de l'HEBI

Nous avons étudié la cinétique d'homopolymérisation par ATRP de ces deux méthacrylates d'oligo(éthylène glycol) de masses molaires différente (MEO_5MA, ($\overline{M_n}$ = 300 g/mol) et (MEO_9MA, ($\overline{M_n}$ = 475 g/mol)) avec le même protocole expérimental d'ATRP que celui mis au point pour le monomère MEO_2MA (MEO_nMA/HEBI/Cu^IBr/n-Pr-MI =100/1/1/2).

I.4. HOMOPOLYMERISATION DE L'ε-CAPROLACTONE

I.4.1. POC catalysée par l'octoate d'étain

25 ml de toluène anhydre, 10g d'ε-CL (9,71 mL, 2,52 mol/l) et 0,185 mg de HEBI (0,025 mol/l) sont introduits successivement dans un ballon préalablement purgé par l'azote, muni d'un robinet trois voies. Puis, le mélange réactionnel est placé dans un bain d'huile. Quand la température atteint les 100°C on introduit 3,55 mg d'octoate d'étain en solution dans le toluène (0,25 mmol/l) et on note t_0. La cinétique de polymérisation a été suivie en réalisant régulièrement des prélèvements qui ont été analysés par RMN ^1H dans le $CDCl_3$. La

polymérisation est stoppée par ajout de quelques gouttes d'une solution d'éthanol acidifié par de l'acétique.

Les analyses RMN ^{1}H des prélèvements bruts dans le $CDCl_3$ nous permettent d'évaluer la conversion en comparant les signaux des protons éthyléniques **ε'** de l'ε-CL et ceux **ε** de la PCL; (ε-CL : 4,26 ppm et PCL 4,14 ppm) (Figure II-69) selon la formule Conv(%)= [A**ε**/A(**ε**$_+$**ε**')]*100. Dans un deuxième temps, les produits purifiés par précipitation dans l'éthanol froid et séchés à température ambiante dans l'étuve à vide sont analysés par SEC/MALLS dans le THF avec un dn/dc = 0,074, ce qui permet d'obtenir leur distribution massique.

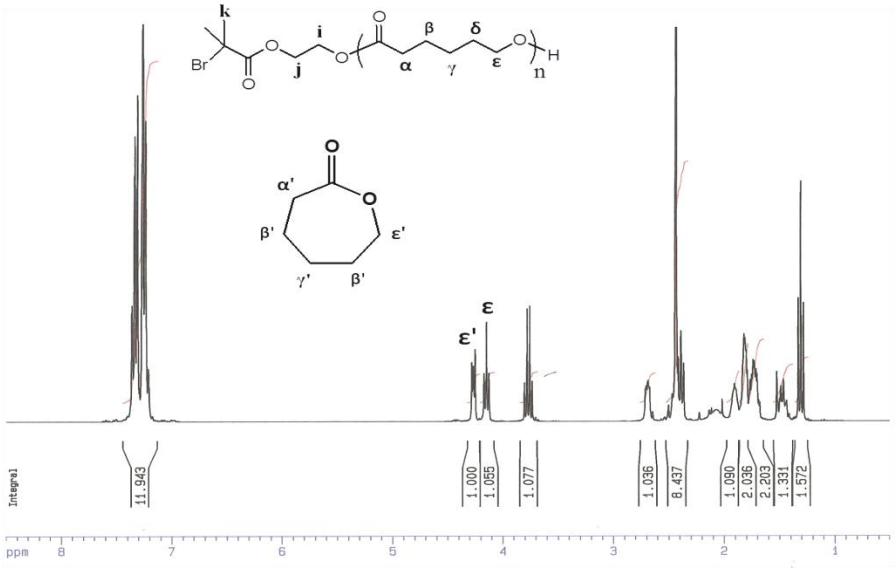


Figure II-69. Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$) de brut.

I.4.2. Détermination par RMN 1H des masses molaires des polymères PCL

Le $\overline{X_n}$ du PCL peut être déterminé en utilisant les pics caractéristiques des groupements de l'amorceur HEBI et des unités monomères dérivées de l'ε-caprolactone $\overline{X_n} = 3\ A_\varepsilon / A_k$ (Figure II-70).

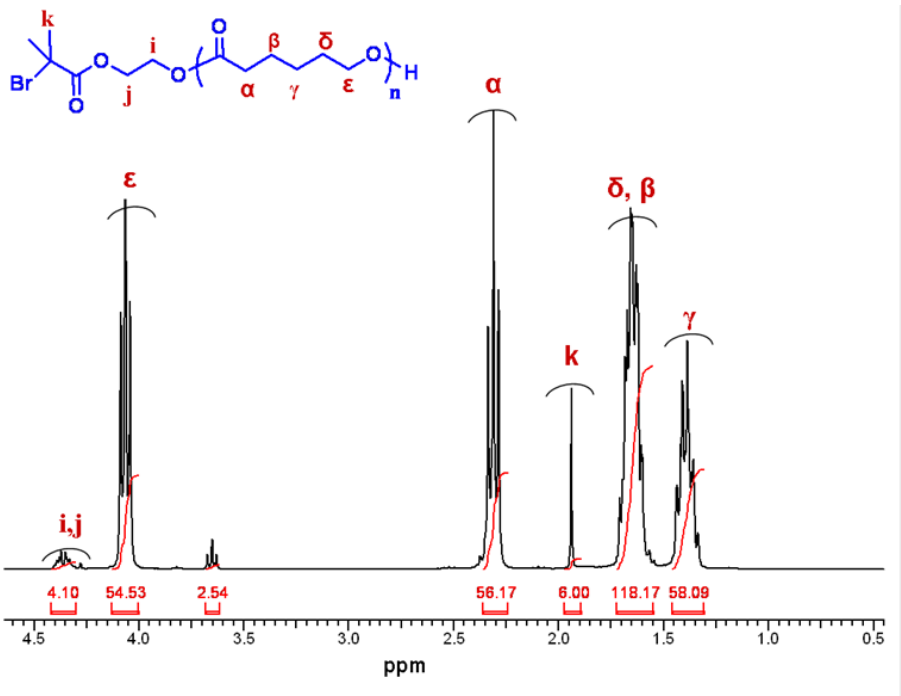


Figure II-70. Spectre RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ du PCL9 purifié.

Pour identifier la fonction OH située à l'extrémité de la chaîne PCL, nous avons essayé d'ajouter une goute de D_2O dans le tube RMN (DMSO-d_6); mais ce test s'est avéré inefficace. Un dosage des OH résiduels par réaction avec un isocyanate permet de retrouver de façon indirecte la fonction alcool au bout de chaîne du PCL9 décrit dans le tableau II-10 ci-dessous. La grande réactivité du trichloroacétylisocyanate permet de transformer les alcools en fonctions uréthane (Schéma II-15).

Tableau II-10. Taux de conversion et la masse molaire de polymère PCL9.

Noms	Temps (h)	Conv. %	Mn*(théo)* [a] g/mol	Mn*(RMN)* g/mol	Mn [b] SEC	I
PCL9	5	24,9	2850	3 080	2 880	1,07

[a] Calculées à partir de la conversion de la polymérisation
[b] Mesurées par SEC dans THF (10g/l, dn/dc=0,074)

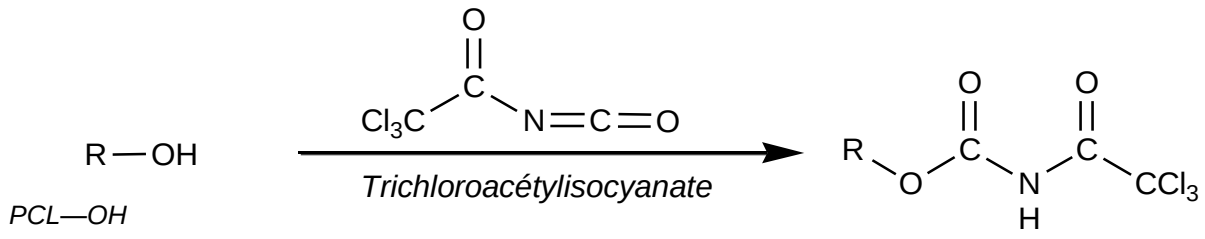


Schéma II-15. Transformation des fonctions hydroxyle en fonctions uréthane.

Le spectre RMN ^{1}H du PCL9 ayant réagi avec l'isocyanate (Figure II-71) laisse apparaître le proton uréthane sous un pic vers 8,5 ppm. De plus, nous pouvons remarquer deux pics (déplacements chimiques de 5,95 et 6,62 ppm) caractéristiques des fonctions amide obtenues lors de la réaction entre le trichloroacétylisocyanate et les traces d'eau selon le Schéma 2. Le spectre RMN ^{1}H de PCL9 réagi avec l'isocyanate (Figure II-71) montre bien que le nombre de protons NH (qui correspondent à la fonction initiale OH de PCL) est en accord avec celui des protons des groupements provenant de l'amorceur bifonctionnel HEBI.

I.5 SYNTHESE DES COPOLYMERES PCL-b-PMEOnMA

L'obtention des copolymères peut se faire par les deux voies, à savoir l'amorçage d'une ATRP du MEO_nMA à partir d'un PCL-Br ou l'amorçage de la ROP de l'ε-CL à partir d'un macroamorceur $PMEO_nMA$-OH. Les protocoles expérimentaux que nous avions sélectionnés lors des études d'homopolymérisation et qui permettent leur contrôle ont été mises en œuvre.

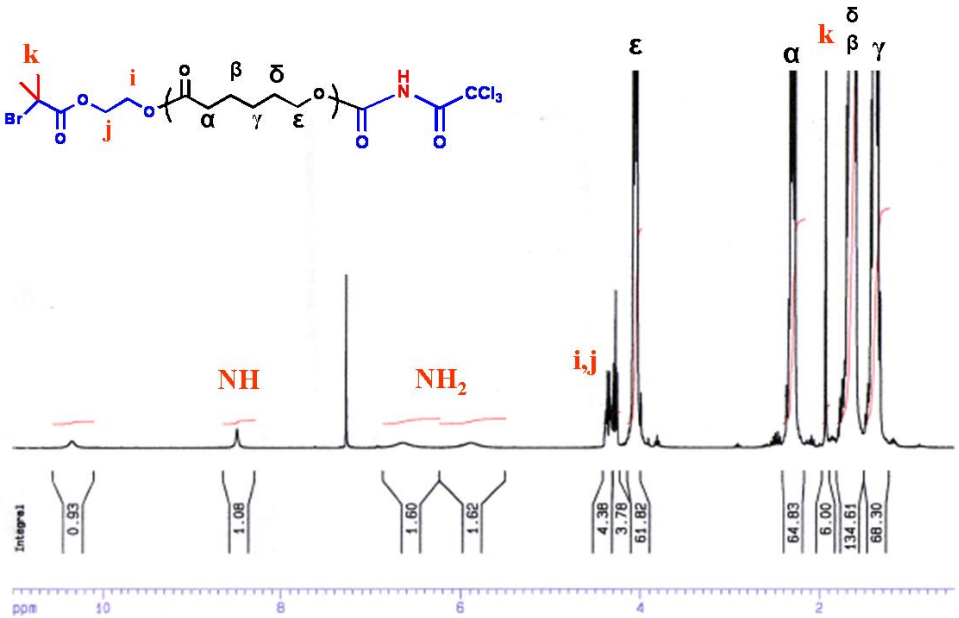


Figure II-71. Spectre RMN ^{1}H de PCL9 après réaction avec l'isocyanate

I.5.1. Polymérisation du MEO2MA à partir du PCL-Br

1g (0,167 mmol) de macroamorceur PCL-Br est solubilisé dans 4,6 mL de toluène dans un ballon monocol préalablement purgé par l'azote. Dans un autre bicol sec et purgé par l'azote, 4,6mL (25 mmol) de MEO_2MA fraichement distillé sous CaH_2, 49mg de ligand (0,33 mmol de N-Pr-PMI) et 24mg (0,167 mmol) de Cu^IBr sont introduit sous un flux d'azote. Après 3 cycles de dégazage vide-azote, les deux ballons sont introduits dans un bain d'huile chauffé à 70°C. Puis, la solution de PCL-Br est transvasée par canule dans le ballon du monomère et du système catalytique. On note alors t_0. Des prélèvements ont été effectués régulièrement et la polymérisation a été arrêtée par trempe dans l'azote liquide du mélange réactionnel suivie par une dilution avec du THF. Après élimination du cuivre par une colonne de gel de silice, on précipite les polymères dans l'éther de pétrole et on obtient des copolymères sous forme solide. La composition molaire en MEO_2MA et en εCL a pu être déterminée sur le spectre RMN des copolymères purifiés en comparant les pic d,e,f, de $PMEO_2MA$ et le pic α de poly(εCL) (figure II-72). Le calcul du rapport molaire [CL]/[MEO_2MA] = [3α]/[def] permet d'estimer la X_n du $PMEO_2MA$ ou la X_n du (PCL) connaissant celui du macroamorceur.

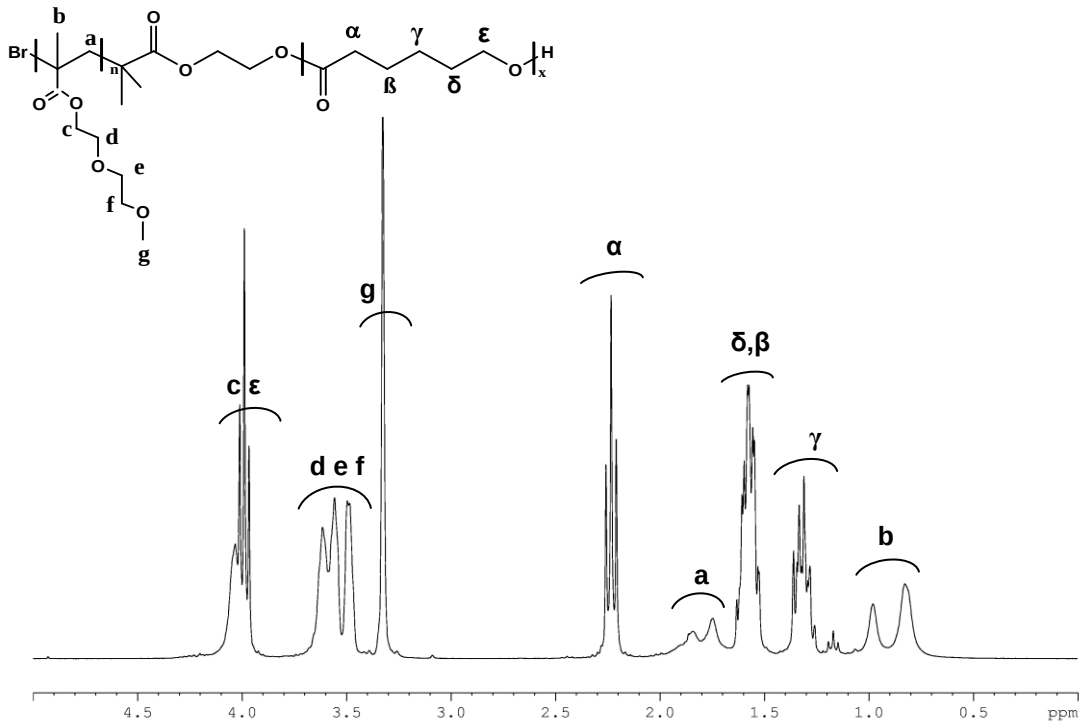


Figure II-72. Spectre RMN ($CDCl_3$) de copolymère PCL-b-$PMEO_2MA$) purifié.

II. TECHNIQUES DE CARACTERISATION

II.1. SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE NUCLEAIRE MAGNETIQUE

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est une technique spectroscopique fondée sur la mesure de l'absorption d'une radiation dans le domaine des fréquences radio (10^7–10^6 Hz ou $\lambda \approx 10^4$ cm avec des énergies $\approx 5.10^{-2}$ J.mol^{-1}) par un noyau atomique dans un champ magnétique fort. L'interaction se produit avec la composante magnétique plutôt qu'avec la composante électrique de la radiation électromagnétique. Elle constitue l'une des plus puissantes méthodes de détermination de la structure des espèces aussi bien organiques qu'inorganiques. Elle est également utilisée dans la détermination quantitative des espèces absorbantes.

Lors de notre travail, les spectres RMN ^{1}H ont été réalisés à 25°C à l'aide d'un spectromètre Brüker Avance 300 avec un champ 300,13 MHz. Un programme est utilisé afin de déterminer la concentration de la solution de polymère dans le tube RMN et ainsi adapter au mieux le nombre de scans à réaliser :

[Polymère] = 10 g/L
Nombre de scans : 64-128
Points d'acquisition : 32 Ko.
Fenêtre d'apodisation : exponentielle décroissance. LB=0,3 Hz.

II.2. CHROMATOGRAPHIE D'EXCLUSION STERIQUE

La chromatographie d'exclusion stérique (SEC) est une chromatographie en phase liquide dans laquelle la phase stationnaire est un gel réticulé poreux disposé dans une colonne chromatographique et gonflé par la phase mobile. Son principe est basé sur la rétention sélective des macromolécules en solution en fonction de leur volume hydrodynamique. Cette technique permet d'estimer les masses molaires moyennes et la dispersité des polymères (Đ). Le couplage avec un détecteur de diffusion de la lumière a la particularité de fournir la masse molaire absolue tout au long de la distribution du polymère, éliminant ainsi l'étalonnage du jeu de colonnes, à condition de connaître le dn/dc de l'chantillon

- *Appareillage :*

L'appareillage de la SEC en phase organique (THF) utilisé est constitué d'une pompe Waters 515 (débit = 0,7mL/min), d'un dégazeur AF (waters in-line), d'une boucle d'injection

de 100 µl et d'une série de trois colonnes PLgel 5µm, 300 mm × 7,5 mm, (10^5 Å, 10^3 Å, 100 Å) avec une pré-colonne de même type. Un détecteur de diffusion de la lumière de modèle mini Dawn Treos (Wyatt Technology Corporation) (λ= 658 nm) est situé à la sortie des colonnes. Il est constitué de trois photodiodes qui mesurent l'intensité diffusée à 45, 90 et 140°. Un réfractomètre différentiel de type OPTILAB rex (Wyatt Technology Corporation) est également installé en série. L'appareil est équipé d'un passeur d'échantillon de type Waters 2707.

- *Mode opératoire :*

Les solutions à 10 g/L de l'échantillon à caractériser (PCL, $PMEO_2MA$, $PMEO_5MA$, $PMEO_9MA$, PCL-b- $PMEO_2MA$) sont préparées la veille dans le THF, puis filtrées sur des filtres Millex HA de 0,2 µm. Les solutions sont injectées au moins deux fois pour s'assurer de la reproductibilité des résultats. La valeur du rapport dn/dc = 0,083 de l'homopolymère $PMEO_2MA$ a été évaluée à partir de plusieurs solutions de concentrations connues de $PMEO_2MA$ dans le THF et en utilisant un réfractomètre différentiel de type Waters 410. La valeur du rapport dn/dc = 0,074 est utilisée dans le cas du PCL. Ces valeurs ont été utilisées pour déterminer la masse molaire des copolymères (PCL-g-$PMEO_2MA$) connaissant la fraction massique des copolymères.

II.3. DIFFUSION DYNAMIQUE DE LA LUMIERE (DLS)

La diffusion dynamique de la lumière (DLS) permet d'estimer la taille des particules comprises entre 500 nm et 2 nm environ. Elle est basée sur le principe de diffusion de la lumière par des particules colloïdales soumises à des mouvements thermiques aléatoires. La diffusion de lumière varie avec le temps et peut être reliée au coefficient de diffusion des particules dans un milieu donné et donc, par la suite, à un diamètre de particule. Pour une population de particules de taille submicronique et présentant une faible distribution en taille, la DLS est une technique très efficace, rapide et précise.

L'appareil utilisé pour mesurer la taille des nano-objets composés de PCL-b-$PMEO_2MA$ est appelé HPPS (High Performance Particle Sizer) de Malvern Instrument. Il possède un laser de type (He-Ne, 3,0 mW, 633 nm), un atténuateur automatique ou à transmission (100% à 0,0003%), un détecteur de type Avalanche Photodiode, Q,E > 50% à 633 nm, et permet un contrôle en régulation température entre 10 °C et 55 °C. Les mesures se font en rétro-diffusion à un angle d'observation de 173° ce qui permet d'étudier des dispersions relativement concentrées. La position de mesure du faisceau s'ajuste

automatiquement en fonction de la concentration de l'échantillon pour éviter les effets de diffusion multiple.

La détermination de la taille des nano-objets a été effectuée à température ambiante, en utilisant une cuve en plastique.

Dans un premier temps nous avons préparé l'échantillon à analyser par solubilisation directe du copolymère PCL-b-PMEO$_2$MA dans l'eau, sous agitation pendant plusieurs jours à froid (10 jours). Mais lors de la mesure des tailles des particules nous avons rencontré un problème de corrélation. Aussi, nous avons préparé l'échantillon d'une autre façon : on solubilise le copolymère dans le THF puis on rajoute l'eau, sous agitation et goute à goute, une solution THF/eau (v/v=1/0,8), ce rapport correspond au point critique de la formation de particule en solution déterminer par diffusion de la lumière. Le THF est éliminé par dialyse pendant 3 jours.

CONCLUSION GENERALE

L'étude présentée dans ce document consistait à synthétiser de nouveaux copolymères amphiphiles thermosensibles et biodégradables, composés de PCL et de poly(méthacrylates d'oligo(éthylène glycol)). En effet, ces polymères sont potentiellement utilisables dans le domaine du transport de médicaments ou de l'environnement pour le traitement des eaux usées pour l'élimination des polluants organiques hydrophobes. Le second objectif de ce doctorat était d'étudier les propriétés d'auto-organisation en solution aqueuse des copolymères PCL-b-PMEO$_n$MA.

Afin de mener à bien ce projet, le Programme Hubert Curien Volubilis a soutenu le projet de collaboration entre deux laboratoires, un laboratoire français et un laboratoire marocain, qui ont mis en commun leur connaissance et compétence pour élaborer ce nouveaux copolymères. La polymérisation radicalaire par désactivation réversible de type ATRP a été choisie car elle permet, d'une part, d'accéder à des polymères à fonctionnalité spécifique de structure, de composition et de longueur bien définies et d'autre part, de conduire à des copolymères de cytotoxicité limitée.

Deux voies de synthèse permettant l'obtention des PCL-b-PMEO$_n$MA ont été testées ; soit on fait croître un premier bloc par une POC contrôlée à partir de la fonction alcool de l'amorceur, puis on élabore l'autre bloc grâce à une ATRP à partir de la fonction halogène ; soit on utilise en premier la fonction Br, puis la fonction OH (figure II-83).

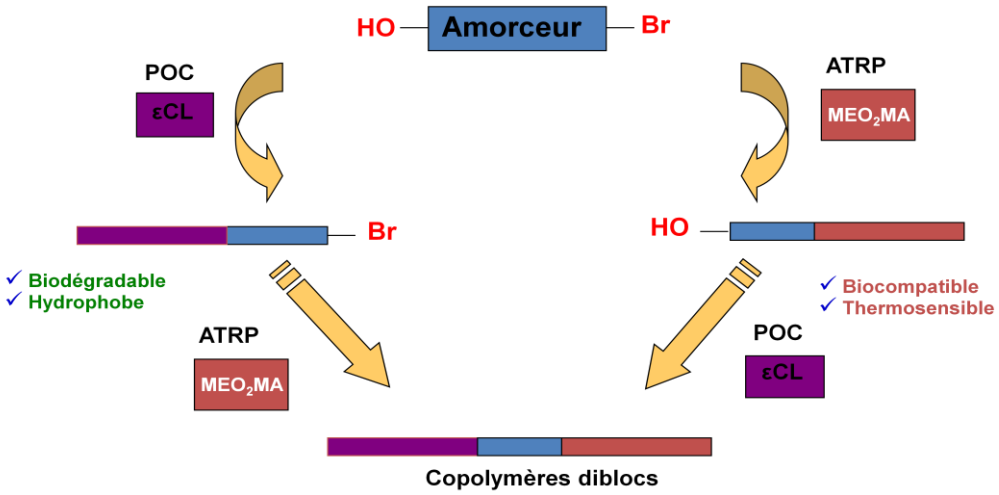


Figure II-83 : Stratégies de synthèse des copolymères diblocs

Plusieurs conditions opératoires d'ATRP ont été testées avec le MEO$_2$MA afin de sélectionner les conditions adéquates à son contrôle. Le complexe CuBr/n-Pr-PMI a été alors

utilisé comme catalyseur, avec ou sans introduction initiale d'une faible quantité de $CuBr_2$ et le HEBI comme amorceur bifonctionnel. Lorsque $CuBr_2$ est additionné au milieu réactionnel, une période d'induction est observée sans que cela ne perturbe l'évolution linéaire du Ln(1/(1-conversion)) en fonction du temps. L'évolution des masses molaires en fonction de la conversion est également linéaire. Ceci montre que l'ATRP du MEO_2MA est contrôlée. Néanmoins, la présence de couplage intermoléculaire est détectée dès 3 h de polymérisation (46 % conversion). En d'autres termes, le contrôle de l'ATRP du MEO_2MA est atteint en prenant soin de ne pas dépasser cette conversion limite. Les conditions opératoires sélectionnées ont été appliquées au MEO_5MA et au MEO_9MA. Les ATRP de ces deux monomères sont également contrôlées, à condition de s'arrêter à 30 % de conversion.

En parallèle, la polymérisation par ouverture du cycle de l'ε-caprolactone a été effectuée avec différents catalyseurs. L'octoate d'étain a permis d'atteindre un bon contrôle de la polymérisation à 75°C et à 100°C en solution dans le toluène. Le tétraphénylacétylène étain synthétisé au cours de ce doctorat et le triflate de zinc sont peu toxiques et permettent un contrôle correct des paramètres macromoléculaires. Le triflate de bismuth s'est révélé être un bon catalyseur non toxique pour la POC et permet un bon contrôle de la polymérisation à température ambiante (25°C), sur des durées de polymérisation convenables. L'amorceur bifonctionnel utilisé (HEBI) permet d'obtenir des PCL porteurs d'un groupe amorceur d'ATRP (PCL-Br). Les conditions opératoires optimisées ont ensuite été utilisées afin d'obtenir des copolymères par les deux voies de synthèses envisagées avec des paramètres macromoléculaires bien définis.

La dernière partie de ce travail a été consacrée à l'étude du caractère thermostimulable des homopolymères $PMEO_nMA$ et des copolymères $PMEO_nMA$-b-PCL en milieu aqueux. De cette étude, il ressort que le $PMEO_2MA$ demeure soluble dans l'eau jusqu'à 27 °C (LCST). Au-delà, il devient insoluble dans l'eau. Les LCST du PEO_5MA et du PEO_9MA sont respectivement de 65 °C et de 92 °C. Les valeurs de LCST des copolymères changent en fonction de la longueur des blocs hydrophiles et hydrophobes mais présentent toujours une LSCT laquelle est inférieure à celle de l'homopolymère considéré.

Des premières expériences ont également été menées sur l'étude de l'auto-organisation en solution de ces copolymères et sur l'évolution des nano-objets formés selon la température.

Cette étude préliminaire mériterait d'être poursuivie, tant par la synthèse de nombreux copolymères que par des analyses plus approfondies de l'auto-organisation de ces copolymères par diffusion dynamique de lumière. L'étude de la capacité de ces systèmes à encapsuler des polluants hydrophobes modèles, puis à pouvoir les éliminer du milieu aqueux après une simple élévation de la température (grâce à l'utilisation de molécules modèles fluorescentes par exemple) devra être menée. Enfin, on peut envisager une étude de la biodégradation de ces copolymères dans l'environnement naturel.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Ikada Y., Tsuji H., *Macromolecular Rapid Communications* 2000, **21**, 117-132.

[2] Lee S. Y., *Biotechnology and Bioengineering* 1996, **49**, 1-14.

[3] Engleberg I., Kohn J., *Biomaterials* 1991, **12**, 292-304.

[4] Gunatillake P. A., Adhikari R., *European Cells and Materials* 2003, **5**, 1-16.

[5] Williams D. F., Mort E., *Journal of Bioengineering* 1977, **1**, 231-238.

[6] Reeve M. S., McCarthy S. P., Downey M. J., Gross R. A., *Macromolecules* 1994, **27**, 825-831.

[7] Torres A., Li S. M., Roussos S., Vert M., *Journal of Applied Polymer Science* 1996, **62**, 2295-2302.

[8] Lewis D. H., Controlled release of bioactive agents from lactic/glycolic acid polymers, in *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems*, ed. by Marcel Dekker, 1990, 1-41, New York.

[9] Amass W., Amass A., Tighe B., *Polymer International*,1998, **47,** 89-144

[10] Liu L. J., Li S. M., Garreau H., Vert M., *Biomacromolecules* 2000, **1**, 350-359.

[11] Kasuya K., Takagi K., Ishiwatari S., Yoshida Y., Doi Y., *Polymer Degradation and Stability* 1998, **59**, 327-332.

[12] Li S., *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 1999, **48**, 342-353

[13] Doi Y., Kanesawa Y., Kunioka M., Saito T., *Macromolecules* 1990, **23**, 26-31.

[14] Seyednejad H., Ghassemi A.H., van Nostrum C.F., Vermonden T., Hennink W.E., *Journal of controlled release*, 2011, **1**, 168-176

[15] Athanasiou K. A., Niederauer G. G., Agarwal C. M., *Biomaterials* 1996, **17**, 93-102.

[16] Pitt C. G., Schindler A., *Biodegradable and Delivery Systems for Contraception, Progress in Contraceptive Delivery Systems vol.1* 1980, 17-46, MTP Press, Lancaster, England.

[17] Pounder R.J., Dove A.P., *Polymer Chemistry*, 2010, **1**, 260-271

[18] Vaquette C., Kahn C., Frochot C., Nouvel C., Six J.-L., De Isla N., Luo L.-H., Cooper-White J., Rahouadj R., Wang X., *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 2010, **94**, 1270-1282.

[19] Platel, R. H., Hodgson L. M., Williams C. K *Polymer Reviews* 2008, **48**, 11-63.

[20] Maharana T., Mohanty B., Negi Y. S., *Progress in Polymer Science* 2009, **34**, 99-124.

[21] Madhavan Nampoothiri K., Nair N. R., John R. P., *Bioresource Technology* 2010, **101**, 8493-8501.

[22] Ajioka M., Suizu H., Higuchi C., Kashima T., *Polymer Degradation and Stability* 1998, **59**, 137-143.

[23] Cherdron H., Ohse H., Korte F., *Die Makromolekulare Chemie* 1962, **56**, 179-186.

[24] Hofman A., Slomkowski S., Penczek S., *Die Makromolekulare Chemie* 1984, **185**, 655-667.

[25] Kricheldorf H. R., Dunsing R., *Makromoleculare Chemie* 1986, **187**, 1611-1625.

[26] Okamoto Y., *Die Makromolekulare Chemie, Macromolecular Symposia* 1991, **42/43**, 117-133.

[27] Kricheldorf H. R., Jonté J. M., Berl M., *Die Makromolekulare Chemie Supplement* 1985, **12**, 25-38.

[28] Nomura N., Tomioka M., Okada M., *Macromolecules* 2000, **33**, 1497-1499.

[29] Shibasaki Y., Sanada H., Yokoi M., Sanda F., Endo T., *Macromolecules* 2000, **33**, 4316-4320.

[30] Sanda F., Sanada H., Shibasaki Y., Endo T., *Macromolecules* 2002, **35**, 680-683.

[31] Lou X. D., Detrembleur C., Jérôme R., *Macromolecules* 2002, **35**, 1190-1195.

[32] Jedlinski Z., Watach W., *Die Makromolekulare Chemie* 1991, **192**, 2051-2057.

[33] Löfgren A., Albertsson A.-C., Dubois P., Jérôme R., *Journal of Macromolecular Science - Reviews in Macromolecular Chemistry and Physics* 1995, **C35**, 379-418.

[34] Dubois P., Degée P., Ropson N. and Jérôme R., Macromolecular engineering of polylactones and polylactides by ring-opening polymerization, in *Macromolecular design of polymer materials*, ed. by Hatada K., Kitayama T., O. Vogl, 1997, 247-272, Marcel Dekker: New-York.

[35] Kurcok P., Penczek J., Franck J., Jedlinski Z., *Macromolecules* 1992, **25**, 2285 -2289.

[36] Penczek S., Duda A., Slomkowski S., *Makromolecular Chemistry, Macromolecular Symposia* 1992, **54&55**, 31-40

[37] Penczek S., Duda A., Libiszowski J, *Macromolecular Symposia*, 1998, **128**, 241-254

[38] Jedlinski Z., Kurcok P., Lenz R. W., *Macromolecules* 1998, **31**, 6718-6720.

[39] Hofman A., Slomkowski S., Penczek S., *Die Makromolekulare Chemie* 1984, **185**, 91-101.

[40] Jedlinski Z., Kurcok P., Kowalczuk M., *Macromolecules* 1985, **18**, 2679-2683.

[41] Jedlinski Z., Kowalczuk M., Kurcok P., *Macromolecules* 1991, **24**, 1218-1219.

[42] Kricheldorf H. R., *Die Makromolekulare Chemie* 1990, **191**, 1057-1066.

[43] Kricheldorf H., Boettcher C, *Die Makromolekulare Chemie, Macromolecular Symposia* 1993. **73**, 47-64.

[44] Jedlinski Z., Kowalczuk M., Glowkowski W., Grobelny J., *Macromolecules* 1991, **24**, 349-352.

[45] Jedlinski Z., Misiolek A., Kurcok P., *Journal of Organic Chemistry* 1989, **54**, 1500-1501

[46 (b)]Jedlinski Z., Kowalczuk M., *Macromolecules* 1989, **22**, 3242-3244

[47] Rozenberg B., Estrin Y. I., Estrina G. A., *Macromolecular Symposia* 2000, **153**, 197-208.

[48] Kohn F., Van Ommen J., Feijen J., *European Polymer Journal* 1983, **19**, 1081-1088.

[49] Kricheldorf H., Sumbel M., *European Polymer Journal* 1989, **25**, 585-591.

[50] Stolt M., Södergard A, *Macromolecules* 1999, **32**, 6412-6417.

[51] Kricheldolf H. R., Damrau D.-O., *Macromolecular Chemistry and Physics* 1997, **198**, 1767-1774.

[52] Kreiser-Saunders I., Kricheldolf H. R., *Macromolecular Chemistry and Physics* 1998, **199**, 1081-1087.

[53] Kricheldolf H. R., Damrau D.-O., *Macromolecular Chemistry and Physics* 1997, **198**, 1753-1766.

[54] Kricheldorf H. and Boettcher C., *Macromolecules* 1991, **24**, 1944-1949.

[55] Kricheldorf H., Kreiser-Saunders I., Stricker A., *Macromolecules* 2000, **33**, 702-709.

[56] Barakat I., Dubois P., Grandfils C., Jérôme R., *Journal of Polymer Science Part A. Polymer Chemistry* 2001, **39**, 294-306.

[57] Dubois P., Jacobs C., Jérôme R., Teyssié P., *Macromolecules* 1991, **24**, 2266-2270.

[58] Ouhadi T., Stevens C., Teyssié P., *Makromolekulare Chemie* 1975, **1**, 191-201.

[59] Kricheldorf H. R., Berl M., Scharnagl N., *Macromolecules* 1988, **21**, 286-293.

[60] Duda A., Florjanczyk Z., Hofman A., Slomkowski S., Penczek S., *Macromolecules* 1990, **23**, 1640-1646.

[61] Montaudo G., Montaudo M. S., Puglisi C., Samperi F., Spassky N., Le Borgne A., Wiseniewski M., *Macromolecules* 1996, **29**, 6461-6465.

[62] Baran J., Duda A., Kowalski A., Szymanski R., Penczek S., *Macromolecular Symposia* 1997, **123**, 93-101.

[63] Duda A., Biela T., Libiszowski J., Penczek S., Dubois P., Mecerreyes D., Jérôme R., *Polymer Degradation and Stability* 1998, **59**, 215-222

[64] Duda A., Penczek S., *Macromolecules* 1995, **28**, 5981-5992.

[65] Kowalski A., Duda A., Penczek S, *Macromolecules* 1998, **31**, 2114-2122.

[66] Löfgren A., Albertsson A. C., Dubois P., Jérôme R., Teyssié P., *Macromolecules* 1994, **27**, 5556-5562.

[67] Duda A., Penczek S., Kowalski A., Libiskzowski J., *Macromolecular Symposia* 2000, **153**, 41-53.

[68] Dahlmann J., Rafler G., *Acta Polymer* 1993, **44**, 103-107.

[69] Kricheldorf A., Kreiser-Saunders I., Boettcher C., *Polymer* 1995, **33**, 1253-1259.

[70] Leenslag J. W., Pennings A. J., *Die Makromolekulare Chemie* 1987, **188**, 1809-1814.

[71] Penczek S., Duda A., Kowalski A., Libiszowski J., Majerska K., Biela T., *Macromolecular Symposia* 2000, **157**, 61-70.

[72] Majerska K., Duda A., Penczek S., *Macromolecular Rapid Communications* 2000, **21**, 1327-1332.

[73] Kowalski A., Duda A., Penczek S., *Macromolecules* 2000, **33**, 689-695.

[74] Kowalski A., Duda A., Penczek S., *Macromolecules* 2000, **33**, 7359-7370.

[75] Storey R. F., Sherman J. W., *Macromolecules* 2002, **35**, 1504-1512.

[76] Kowalski A., Libiszowski J., Duda A., Penczek S., *Macromolecules* 2000, **33**, 1964-1971.

[77] Kalmi M., Lahcini M., Castro P., Lehtonen O., Belfkira A., Leskelä M., Repo T., *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry, 2004,* ***42*** 1901-1911

[78] Kricheldorf H. R., Eggerstedt S., *Macromolecular Chemistry and Physics* 1998, **199**, 283-290.

[79] Schwach G., Coudane J., Engel R., Vert M., *Polymer Bulletin* 1994, **32**, 617-623.

[80] Stjerndahl A., Wistrand A. F., Albertsson A. C., *Biomacromolecules* 2007, **8**, 937-940.

[81] Stjerndahl A., Wistrand A. F., Albertsson A. C., *Biomacromolecules* 2007, **8**, 937-940.

[82] Vert M., Schwach G., Coudane J., *Journal of Macromolecular Science Part A: Pure and applied Chemistry* 1995, **A32**, 787-796.

[83] Schwach G., Coudane J., Engel R., Vert M., *Polymer International* 1998, **46**, 177-182.

[84] Schwach G., Coudane J., Engel R., Vert M., *Biomaterials* 2002, **23**, 993-1002.

[85] Schwach G., Coudane J., Engel R., Vert M., *Polymer Bulletin* 1996, **37**, 771-776.

[86] Vert M., Schwach G., Engel R., Coudane J., *Journal of controlled release* 1998, **53**, 85-92.

[87] Kricheldorf H. R., Kreiser-Saunders I., Damrau D. O., *Macromolecular Symposia* 2000, **159**, 247-258.

[88] Kricheldorf H. R., Serra A., *Polymer Bulletin* 1985, **14**, 497-502.

[89] Kricheldorf H. R., Hachmann-Thiessen H., Schwarz G., *Biomacromolecules* 2004, **5**, 492-496.

[90] Kricheldorf H. R., Hachmann-Thiessen H., Schwarz G., *Macromolecules* 2004, **37**, 6340-6345.

[91] Kricheldorf H. R., Behnken G., Schwarz G., Kopf J., *Macromolecules* 2008, **41**, 4102-4107.

[92] Lahcini M., Schwarz G., Kricheldorf H. R., *Journal of Polymer Science Part. A: Polymer Chemistry* 2008, **46**, 7483-7490.

[93] Vuorinen S., Lahcini M., Hatanpää T., Sundberg M., Leskelä M., Repo T., *Macromolecular Chemistry and Physics* 2013, **214**, 707–715

[94] Kricheldorf H. R., Hachmann-Thiessen H., *Journal of Polymer Science Part. A: Polymer Chemistry* 2005, **43**, 3268-3277.

[95] Kricheldorf H. R., Rost S., *Biomacromolecules* 2005, **6**, 1345-1352.

[96] Kricheldorf H. R., Bornhorst K., Hachmann-Thiessen H., *Macromolecules* 2005, **38**, 5017-5024.

[97] McLain S. J., Drysdale N. E., E.I. Du Pont de Nemours and Compagny: Wilmington, Del, *U.S. Patent*, 5,028,667, 1991.

[98] McLain S. J., Ford T. M., Drysdale N. E., *Polymer Preprints* 1992, **33**, 174-175.

[99] Stevels W., Dijkstra P. J., Feijen J., *Trends in Polymer Science* 1997, **5**, 300-305.

[100] Stevels W., Ankone M. J. K., Dijkstra P. J., Feijen J., *Macromolecules* 1996, **29**, 6132-6138.

[101] Stevels W. M., Ankone M. J. K., Dijkstra P. J., Feijen J., *Macromolecules* 1996, **29**, 8296-8303.

[102] Save M., Schappacher M., Soum A., *Macromolecular Chemistry and Physics* 2002, **203**, 889-899.

[103] Miola-Delaite C., Hamaide T., Spitz R., *Macromolecular Chemistry and Physics* 1999, **200**, 1771-1778.

[104] Martin E. Dubois P., Jérôme R., *Macromolecules* 2000, **33**, 1530-1535.

[105] Shen Y., Shen Z., Zhang Y., Yao K., Macromolecules 1996, 29, 8289-8295.

[106] Save M., Soum A., *Macromolecular Chemistry and Physics* 2002, **203**, 2591-2603.

[107] Albertsson A. C., Srivastava R. K., *Advanced Drug Delivery Reviews* 2008, **60**, 1077-1093.

[108] Uyama H., Kobayashi S., *Chemistry Letters* 1993, **22**,1149-1150.

[109] Knani D., Gutman A. L., Kohn D. H., *Journal of Polymer Science Part. A : Polymer Chemistry* 1993, **31**, 1221-1232.

[110] Matsumura S., Ebata H., Toshima K., *Macromolecular Rapid Communications* 2000, **21**, 860-863.

[111] Dong H., Wang H., Cao S., Shen J., *Biotechnology Letters* 1998, **20**, 905-908.

[112] Uyama H., Takeya K., Hoshi N., Kobayashi S., *Macromolecules* 1995, **28**, 7046-7050.

[113] Kobayashi S., *Macromolecular Rapid Communications* 2009, **30**, 237-266.

[114] Kamber N. E., Jeong W., Waymouth R. M., Pratt R. C., Lohmeijer B. G. G., Hedrick J. L., *Chemical Reviews* 2007,**107**, 5813-5840.

[115] Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaï, F. P.; Bertrand, G. *Chemical Reviews* 2000, ***100***, 39-92.

[116] Kamber, N. E.; Jeong, W.; Gonzalez, S.; Hedrick, J. L.; Waymouth, R. M. *Macromolecules* 2009, ***42***, 1634-1639.

[117] Culkin, D. A.; Jeong, W.; Csihony, S.; Gomez, E. D.; Balsara, N. P.; Hedrick, J. L.; Waymouth, R. M. *Angewandte Chemie International Edition*. 2007, ***46***, 2627-2630.

[118] Lohmeijer, B. G. G.; Pratt, R. C.; Leibfarth, F.; Logan, J. W.; Long, D. A.; Dove, A. P.; Nederberg, F.; Choi, J.; Wade, C.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *Macromolecules* 2006, ***39***, 8574-8583.

[119] Pratt, R. C.; Lohmeijer, B. G. G.; Long, D. A.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *Journal of American Chemical Society* 2006, ***128***, 4556-4557.

[120] Simon, L.; Goodman, J. M. *The Journal of Organic Chemistry* 2007, ***72*,** 9656-9662.

[121] Kiesewetter, M. K.; Shin, E. J.; Hedrick, J. L.; Waymouth, R. M. *Macromolecules* 2010, ***43***, 2093-2107.

[122] Masson, P.; Beinert, G.; Franta, E.; Rempp, P., *Polymer Bulletin* 1982, **7**, 17–22.

[123] Ito, K.; Tsuchida, H.; Hayashi, A.; Kitano, T.; Yamada, E.; Matsumoto, T., *Polymer Journal* 1985, **17**, 827–839.

[124] Lee H., Pietrasik J., Sheiko S.S., Matyjaszewski K., *Progress in Polymer Science*, 2010, **35**, 24-44

[125] Xu F.J., Yang W.T., *Progress in Polymer Science*, 2011, **36**, 1099-1131

[126] Lutz, J.F., *Journal of Polymer Science, Polymer Chemistry* 2008, **46**, 3459-3470

[127] Lutz, J.-F.; Weichenhan, K.; Akdemir, Ö.; Hoth, A. *Macromolecules* 2007, **40**, 2503–2508.

[128] Han, S.; Hagiwara, M.; Ishizone, T. *Macromolecules* 2003, **26**, 8312–8319.

[129] Lutz, J.-F.; Hoth, A. *Macromolecules* 2006, **39**, 893–896.

[130] Coullerez, G.; Carlmark, A.; Malmstrom, E.; Jonsson, M. *Journal of Physical Chemistry A* 2004, **108**, 7129–7131.

[131] Maeda, Y.; Kubota, T.; Yamauchi, H.; Nakaji, T.; Kitano, H. *Langmuir* 2007, **23**, 11259–11265.

[132] Ishizone, T.; Seki, A.; Hagiwara, M.; Han, S.; Yokoyama, H.; Oyane, A.; Deffieux, A.; Carlotti, S. *Macromolecules* 2008, **41**, 2963–2967.

[133] Neugebauer, D.;Zhang, Y.;Pakula, T.;Sheiko, S. S.;Matyjaszewski,K. *Macromolecules* 2003,**36**, 6746-6755.

[134] Neugebauer, D. *Polymer International* 2007, **56**, 1469–1498.

[135] Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Polymer* 2008, **49**, 1079–1131.

[136] Kamigaito, M.; Ando, T.; Sawamoto, M. *Chemical Reviews* 2001, **101**, 3689–3745.

[137] Matyjaszewski, K.; Xia, J. *Chemical Reviews* 2001, **101**, 2921–2990.

[138] Matyjaszewski, K. *Progress in Polymer Science* 2005, **30**, 858–875.

[139] Szwarc M. *Nature*, 1956, **178**, 1168-1169.

[140] Hirao A., Inushima R., Nakayama T., Watanabe T., Yoo H.S., Ishizone T., Sugiyama K., Kakuchi T., Carlotti S., Deffieux A., *European Polymer Journal*, 2011, **47**, 713-722

[141] Fontanille M., Gnanou Y., "Chimie et Physico-chimie des polymères" Edition Dunod. ISBN : 978-2100521876.

[142] Odian G., "La polymérisation. Principes et applications", Edition Polytechnica. ISBN : 978-2840540281

[143] Rangelov S., Simon P., Toncheva-Moncheva N., Dimitrov P., Gajewska B., Tsvetanov C.B., *Polymer Bulletin*, 2012, **68**, 2175-2185

[144] Hwang H.S., Kim H.J., Jeong Y.T., Gal Y.S., Lim K.T., *Macromolecules*, 2004, **37**, 9821–9825

[145] Vamvakaki M., Billingham N.C., Armes S.P., *Polymer*, 1999, **40**, 5161-5171

[146] Bütün V., Vamvakaki M., Billingham N.C., Armes S.P., *Polymer*, 2000, **41**, 3173-3182

[147] Hadjiyannakou S.C., Vamvakaki M., Patrickios C.S., *Polymer*, 2004, **45**, 3681-3692

[148] Vázquez B., Gurruchaga M., Goñi I., Narvarte E., San Román J., *Polymer*, 1995, **36**, 3327-3333

[149] Cárdenas-Valera A.E., Bailey A.I., Doroszkowski A., *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 1995, **96**, 53-67

[150] Cuia M.H., Guoa J.S., Xiea H.Q., *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry,* 1995, **32**, 1293-1303

[151] Capek I., Riza M., Akashi M., *European Polymer Journal*, 1995, **31**, 895-902

[152] París R., Quijada-Garrido I., *European Polymer Journal*, 2009, **45**, 3418-3425

[153] Wegner G., Baum P., Müller M., Norwig J., Landfester K., *Macromolecular Symposia*, 2001, **175**, 349–356

[154] Robinson D.N., Peppas N.A., *Macromolecules*, 2002, **35**, 3668–3674

[155] Greszta D., Mardare D., Matyjaszewski K. *Macromolecules*, 1994, **27**, 638-644.

[156] Goto A., Fukuda T. *Progress in polymer science*, 2004, **29**, 329-385.

[157] Georges M.K., Veregin R.P.N., Kazmaier P.M., Hamer G.K. *Macromolecules*, 1993, **26**, 2987-2988.

[158] Hawker C.J., Bosman A.W., Harth E. *Chemical Reviews*, 2001, **101**, 3661-3688.

[159] Benoit D., Chaplinski V., Braslau R., Hawker C.J. *Journal of the American Chemical Society*, 1999, **121**, 3904-3920.

[160] Studer A., Schulte T. *The Chemical Record*, 2005, **5**, 27-35.

[161] Nicolas J., Dire C., Mueller L., Belleney J., Charleux B., Marque S.R.A., Bertin D., Magnet S., Couvreur L., *Macromolecules*, 2006, **39**, 8274-8282.

[162] Grubbs R.B., *Polymer Reviews*, 2011, **51**, 104-137

[163] Otsu T., Yoshida M., Tazaki T. *Die Makromolekulare Chemie, Rapid Communications*, 1982, **3**, 133-140.

[164] Steenbock M., Klapper M., Muellen K. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 1998, **199**, 763-769.

[165] Druliner J. D., *Macromolecules*, 1991, **24**, p. 6079-6082.

[166] Chung T.C., Janvikul W., Lu H.L., *Journal of the American Chemical Society*, 1996, **118**, 705-706.

[167] Yamada B;, Nobukane Y., Miura Y., *Polymer Bulletin*, 1998**, 41**, 539-544.

[168] Le Grognec E., Claverie J.,Poli R., *Journal of the American Chemical Society*, 2001, **123**, 9513-9524.

[169] Braunecker W.A., Itami Y., Matyjaszewski K, *Macromolecules*, 2005, **38**, 9402-9404.

[170] Claverie J.P., *Research Disclosure*, 1998, **416**, 1595-1604.

[171] Wayland B.B, Poszmik G., Mukerjee S.L., Fryd M., *Journal of the American Chemical Society*, 1994, **116**, 7943-7944.

[172] Debuigne A., Caille J.R., Jerome R., *Macromolecules*, 2005, **38**, 5452-5458.

[173] Kaneyoshi H., Matyjaszewski K. *Macromolecules*, 2006, **39**, 2757-2763.

[174] Greszta D., Matyjaszewski K. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 1997, **35**, 1857-1861.

[175] Goto A., Fukuda T. *Macromolecules*, 1997, **30**, 4272-4277.

[176] Bertin D., Chauvin F., Marque S.R.A., Tordo P. *Macromolecules*, 2002, **35**, 3790-3791.

[177] Fischer H. *Chemical Review*, 2001, **101**, 3581-3610.

[178] Ananchenko G.S., Fischer H. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2001, **39**, 3604-3362.

[179] Ananchenko G.S., Souaille M., Fischer H., Le Mercier C., Tordo P. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2002, **40**, 3264-3283.

[180] Benoit D., Grimaldi S., Robin S., Finet J.P., Tordo P., Gnanou Y. *Journal of the American Chemical Society*, 2000, **122**, 5929-5939.

[181] Zhao, B.; Li, D.; Hua, F.; Green, D. R. *Macromolecules* 2005, **38**, 9509–9517

[182] Hua, F.; Jiang, X.; Li, D.; Zhao, B. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 2006, **44**, 2454–2467.

[183] Jiang, X.; Zhao, B. J Polym Sci Part A: Polym *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* Chem 2007, **45**, 3707–3721.

[184] Wang Y., Huang J., *Macromolecules*, 1998, **31**, 4057–4060

[185] Remzi Becer C., Kokado K., Weber C., Can A., Chujo Y., Schubert U.S., *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2010, **48**, 1278–1286

[186] Nicolas J., Couvreur P., Charleux B., *Macromolecules*, 2008, **41**, 3758–3761

[187] Chenal M., Mura S., Marchal C., Gigmes D., Charleux B., Fattal E., Couvreur P., Nicolas J., *Macromolecules*, 2010, **43**, 9291–9303

[188] Lessard B.H., Ling E.J.Y., Marić M., *Macromolecules*, 2012, **45**, 1879–1891

[189] Gregory A., Stenzel M.H., *Progress in Polymer Science*, 2012, **37**, 38-105

[190] Ahmed M., Narain R., *Progress in Polymer Science*, 2013, **38**, 767-790

[191] Chiefari J., Chong Y.K., Ercole F., Krstina J., Jeffery J., Le T.P.T., Mayadunne R.T.A., Meijs G.F., Moad C.L., Moad G., Rizzardo E., Thang S.H *Macromolecules*, 1998, **31**, 5559-5562.

[192] Moad G., Rizzardo E., Thang S.H. *Australian Journal of Chemistry*, 2005, **58**, 379-410.

[193] Destarac M., Taton D., Zard S.Z., Saleh T., Yvan S.. *ACS Symposium Series*, 2003, **854**, 536-550.

[194] Barner L., Davis T.P., Stenzel M.H., Barner-Kowollik C. *Macromolecular Rapid Communications*, 2007, **28**, 539-559.

[195] Favier A., Charreyre M.T. *Macromolecular Rapid Communications*, 2006, **27**, 653-692.

[196] Chiefari J., Mayadunne R.T.A., Moad C.L., Moad G., Rizzardo E., Postma A. *Macromolecules*, 2003, **36**, 2273-2283.

[197] Perrier S., Takolpuckdee P., Westwood J., Lewis D.M *Macromolecules*, 2004, **37**, 2709-2717.

[198] Taton D., Destarac M., Zard S.Z. « Macromolecular design by interchange of xanthates : background, design, scope and applications » in *Handbook of RAFT polymerization*. C. Barner-Kowollik, Editor. **2008**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. p. 373-422.

[199] Moad G., Chiefari J., Chong Y.K., Krstina J., Mayadunne R.T.A., Postma A. *Polymer International*, 2000, **49**, 993-1001.

[200] Perrier S., Barner-Kowollik C., Quinn J.F., Vana P., Davis T.P. *Macromolecules* 2002, **35**, 8300-8306.

[201] Barner-Kowollik C., Vana P., Quinn J.F., Davis T.P. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2002, **40**, 1058-1063.

[202] Mertoglu M.; Garnier S.; Laschewsky, A.; Skrabania, K.; Storsberg, J. *Polymer* 2005, **46**, 7726–7740.

[203] Khousakoun E., Gohy J.F., Jérôme R., *Polymer*, 2004, **45**, 8303-8310

[204] Venkatesh R., Yajjou L., Koning C.E., Klumperman B., *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2004, **205**, 2161–2168

[205] Pietsch C., Fijten M.W.M., Lambermont-Thijs H.M.L., Hoogenboom R., Schubert U.S., *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2009, **47**, 2811–2820

[206] Becer C.R., Hahn S., Fijten M.W.M., Thijs H.M.L., Hoogenboom R., Schubert U.S., *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2008 , **46**, 7138–7147

[207] Roth P.J., Wiss K.T., Zentel R., Theato P., *Macromolecules*, 2008, **41**, 8513–8519

[208] Roth P.J., Jochum F.D., Forst F.R., Zentel R., Theato P., *Macromolecules*, 2010, **43**, 4638–4645

[209] Duong H.T.T., Nguyen T.L.U., Stenzel M.H., *Polymer Chem*istry, 2010, **1**, 171-182

[210] Kharasch M.S., Jensen E.V., Urry W.H. *Science*, 1945, **102**, p.128.

[211] Kato M., Kamigaito M., Sawamoto M., Higashimura T. *Macromolecules*, 1995, **28**, 1721-1723.

[212] Wang J.S., Matyjaszewski K. *Macromolecules*, 1995, **28**, 7901-7910.

[213] Wang J.S., Matyjaszewski K. *Journal of the American Chemical Society*, 1995, **117**, 5614-5615.

[214] Ayres N., *Polymer Reviews*, 2011, **51**, 138-162

[215] Siegwart D.J., Oh J.K., Matyjaszewski K., *Progress in Polymer Science*, 2012, **37**, 18-37

[216] Tang W., Tsarevsky N.V., Matyjaszewski K. *Journal of the American Chemical Society*, 2006, **128**, 1598-1604.

[217] Queffelec J., Gaynor S.G., Matyjaszewski K. *Macromolecules*, 2000, **33**, 8629-8639.

[218] Fischer H. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 1999, **37**, 1885-1901.

[219] Wang J.L., Grimaud T., Matyjaszewski K. *Macromolecules*, 1997, **30**, 6507-6512.

[220] Davis K.A., Paik H.J., Matyjaszewski K. *Macromolecules*, 1999, **32**, 1767-1776.

[221] Wang J.S., Matyjaszewski K., Macromolecules, 1995, **28**, 7572-7573

[222] Tang W., Matyaszewski.K., Macromolecules, 2006, **39**, 4953-4959.

[223] Zhang H., Klumperman B., Ming W., Fischer H., van der Linde R. *Macromolecules*, 2001, **34**, 6169-6173.

[224] Ando T., Kamigaito M., Sawamoto M., Tetrahedron, 1997, **53**, 15445-15457

[225] Matyjaszewski K., Xia J. « Fundamentals of atom transfer radical polymerization » in *Handbook of radical polymerization*. ed. K. Matyjaszewski and T. P. Davis. Wiley & sons, New York, **2006**, p. 523-628.

[226] Matyjaszewski K., Wei M., Xia J., McDermott N.E. *Macromolecules*, 1997, **30**, 8161-8164.

[227] Inoue Y., Matyjaszewski K. *Macromolecules*, 2004, **37**, 4014-4021.

[228] Zhang X., Matyjaszewski K., Macromolecules, 1999, **32**, 7349-7353.

[229] Davis K., O'Malley J., Paik H.P., Matyjaszewski K. ACS Polymer Preprint, 1997, **38**, p. 687.

[230] Kotani Y., Kamigaito M., Sawamoto M. *Macromolecules*, 2000, **33**, 6746-6751.

[231] Endo K., Yachi A. *Polymer Bulletin*, 2001, **46**, 363-369.

[232] Haddleton D.M., Waterson C., Derrick P.J., Jasieczek C.B., Shooter A.J, *Chemical Communications*, 1997, **7**, 683-684.

[233] Kotani Y., Kato M., Kamigaito M., Sawamoto M. *Macromolecules*, 1996, **29**, 6979-6982.

[234] Mayr H., Roth M., Faust R. *Macromolecules*, 1999, **29**, 6110-6113.

[235] Matyjaszewski K., Wang J.L., Grimaud T., Shipp D.A. *Macromolecules*, 1998, **31**, 1527-1534.

[236] Destarac M., Bessiere J.M., Boutevin B. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 1998, **36**, 2933-2947.

[237] Granel C., Dubois P., Jérôme R., Teyssié P. *Macromolecules*, 1996, **29**, 8576-8582.

[238] Uegaki H., Kamigaito M., Sawamoto M.. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 1999, **37**, 3003-3009.

[239] Percec V., Barboiu B. *Macromolecules*, 1995, **28**, 7970-7972.

[240] Takahashi H., Ando T., Kamigaito M., Sawamoto M. *Macromolecules*, 1999, **32**, 3820-3823.

[241] Percec V., Barboiu B., Kim H.J. *Journal of the American Chemical* Society, 1998, **120**, 305-316.

[242] Zeng F., Shen Y., Zhu S., Pelton R., Macromolecules, 2000, **33**, 1628-1635.

[243] Matyjaszewski K., Jo S.M., Paik H.J., Gaynor S.G. *Macromolecules*, 1997, **30**, 6398-6400.

[244] Tang W., Matyjaszewski K. *Polymer Preprint*, 2005, **46**, 211-212.

[245] Tang W., Nanda A.K., Matyjaszewski K. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2005, **206**, 1171-1177.

[246] Goto A., Fukuda T. *Macromolecular Rapid Communications*, 1999, **20**, 633-636.

[247] Matyjaszewski K., Paik H.J., Zhou P., Diamanti S.J. *Macromolecules*, 2001, **34**, 5125-5131.

[248] Kerr J.A. *Chemical reviews*, 1966, **66**, 465-500.

[249] Matyjaszewski K., Shipp D.A., Wang J.L., Grimaud T., Patten T.E. *Macromolecules*, 1998, **31**, 6836-6840.

[250] Seiler H.G., Sigel H. Handbook of toxicity of inorganic Coompounds ; Edition Marcel Dekker : New York, **1988**.

[251] Nishimura M., KamigaitoM., Sawamoto M. *Polymer Preprint*, 1999, **40**, 470-471.

[252] Matyjaszewski K., Davis K., Patten T.E., Wei M. *Tetrahedron*, 1997, **53**, 15321-15329.

[253] Monge S., Darcos V., Haddleton D.M. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 2004, **42**, 6299-6308.

[254] Nanda A.K., Matyjaszewski K. *Macromolecules*, 2003, **36**, 599–604.

[255] Nanda A.K., Matyjaszewski K. *Macromolecules*, 2003, **36**, 1487-1493.

[256] Levy A.T., Olmstead M.M., Patten T.E. *Inorganic Chemistry*, 2000, **39**, 1628-1634.

[257] Gromada J., Spanswick J., Matyjaszewsk K., *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2004, **205**, 551-566.

[258] Faucher S., Okrutny P., Zhu S., *Macromolecule*s, 2006, **39**, 3-5.

[259] Percec V., Guliashvili T., Ladislaw J.S., Wistrand A., Stjerndahl A., Sienkowska M.J., Monteiro M.J., Sahoo S. *Journal of the American Chemical Society*, 2006, **128**, 14156-14165.

[260] Shen Y., Tang H., Ding S. *Progress in Polymer Science*, 2004, **29**, 1053-1078.

[261] Matyjaszewski K., Pintauer T., Gaynor S. *Macromolecules*, 2000, **33**, 1476-1478.

[262] Honigfort M.E., Brittain W.J. *Macromolecules*, 2003, **36**, 3111-3114.

[263] Ma I.Y., Lobb E.J., BillinghamN.C., Armes S.P., Lewis A.L., Lloyd A.W., Salvage J. *Macromolecules*, 2002, **35**, 9306-9314.

[264] Sarbu T., Pintauer T., McKenzie B., Matyjaszewski K. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2002, **40**, 3153-3160.

[265] Kasko A.M., Heintz A.M., Pugh C. *Macromolecules*, 1998, **31**, 256-271.

[266] Haddleton D. M., Jackson S. G., Bon S. A. F. *Journal of the American Chemical Society*, 2000, **122**, 1542-1543.

[267] Barré G., Taton D., Lastécouères D., Vincent J.-M. *Journal of the American Chemical Society*, 2000, **126**, 7764-7765.

[268] Honigfort M. E., Brittain W. J., Bosanac T., Wilcox C. S. *Macromolecules*, 2002, **35**, 4849-4851.

[269] Bosanac T., Wilcox C. S. *Tetrahedron Letters*, 2001, **42**, 4309-4312.

[270] Yoshitani T., Watanabe Y., Ando T., Kamigaito M., Sawamoto M. *ACS Symposium Series* , 2006, **944**, 14-25.

[271] Fournier D., Pascual S., Montembault V., Fontaine L *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2006, **44**, 5316-5328.

[272] Toy P. H., Janda K. D. *Tetrahedron Letters*, 1999, **40**, 6329-6332.

[273] Shen Y., Zhu S., Pelton R. *Macromolecules*, 2001, **34**, 5812-5818.

[274] Hong S. C., Matyjaszewski K. *Macromolecules*, 2002, **35**, 7592-7605.

[275] Pintauer T., Matyjaszewski K. *Chemical Society Review*, 2008, **37**, 1087-1097.

[276] Nicolay V. Tsarevsky and Krzysztof Matyjaszewski. *Chemical Reviews*, 2007, **107**, 2270-2299.

[277] Xia J., Matyjaszewski K. *Macromolecules*, 1997, **30**, 7692-7696.

[278] Jakubowski W., Matyjaszewski K. *Macromolecules*, 2005, **38**, 4139-4146.

[279] Min K., Gao H., Matyjaszewski K. *Journal of the American Chemical Society*, 2005, **127**, 3825-3830.

[280] Matyjaszewski K., Coca S., Gaynor S. G., Wei M., Woodworth B. E. *Macromolecules*, 1997, **30**, 7348-7350.

[281] Dong H., Tang W., Matyjaszewski K. *Macromolecules*, 2007, **40**, 2974-2977.

[282] Mueller L., Jakubowski W., Tang W., Matyjaszewski K. *Macromolecules*, 2007, **40**, 6464-6472.

[283] Tang H., Radosz M., Shen Y. *Macromolecular Rapid Communications*, 2006, **27**, 1127-1131.

[284] Min K., Jakubowski W., Matyjaszewski K. *Macromolecular Rapid Communications*, 2006, **27**, 594-598.

[285] Jakubowski W., Matyjaszewski K. *Macromolecules*, 2006, **39**, 39-45.

[286] Min K., Gao H., Matyjaszewski K. *Macromolecules*, 2007, **40**, 1789-1791.

[287] Matyjaszewski K., Dong H., Jakubowski W., Pietrasik J., Kusumo A. Langmuir, 2007, **23**, 4528-4531.

[288] Jakubowski W., Matyjaszewski K *Angewandte Chemie International Edition*, 2006, **45**, 4482-4486.

[289] Pietrasik J., Dong H., Matyjaszewski K. *Macromolecules*, 2006, **39**, 6384-6390.

[290] Kwak K., Goto A., Fukuda T., Yamago S., Ray B., *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, 2005, **219**, 283-293

[291] Percec V., Popov A. V., Ramirez-Castillo E., Monteiro M., Barboiu B., Weichold O., Asandei A. D., Mitchell C. M. *Journal of the American Chemical Society*, 2002, **124**, 4940-4941.

[292] Percec V., Popov A. V., Ramirez-Castillo E., Weichold O. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2003, **41**, 3283-3299.

[293] Matyjaszewski K., Tsarevsky N. V., Braunecker W. A., Dong H., Huang J., Jakubowski W., Kwak Y., Nicolay R., Tang W., Yoon J. A *Macromolecules*, 2007, **40**, 7795-7806.

[294] Goto A., Tsujii Y., Fukuda T., *Polymer*, 2008, **49**, 5177-5185.

[295] Wang, X.-S.; Lascelles, S. F.; Jackson, R. A.; Armes, S. P. *Chemical Communications* 1999, 1817–1818.

[296] Wang, X.-S.; Armes, S. P. *Macromolecules* 2000, **33**, 6640–6647.

[297] Robinson K.L., de Paz-Báñez M.V., Wang X.S., Armes S.P., *Macromolecules*, 2001, **34**, 5799–5805

[298] Jakubowski,W.;Lutz,J-F.;Slomkowski, S.;Matyjaszewski, K. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* 2005,**43**, 1498-1510.

[299] Street, G.; Illsley, D.; Holder, S. J. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* 2005, **43**, 1129–1143.

[300] Neugebauer D., Zhang Y., Pakula T., Matyjaszewski K., *Polymer*, 2003, **44**, 6863-6871

[301] Ali, M. M.; Stover, H. D. H. *Macromolecules* 2004, **37**, 5219–5227.

[302] Holder, S. J.; Rossi, N. A. A.; Yeoh, C. T.;Durand, G. G.; Boerakker, M. J.; Sommerdijk, N. J *Materials Chemistry* 2003, **13**, 2771–2778.

[303] Kurjata J., Chojnowski J., Yeoh C.T., Rossi N.A.A., Holder S.J., *Polymer*, 2004, **45**, 6111-6121

[304] Perruchot C., Khan M.A., Kamitsi A., Armes S.P., Watts J.F., von Werne T., Patten T.E., *European Polymer Journal*, 2004, **40**, 2129-2141

[305] Feng W., Chen R., Brash J.L., Zhu S., *Macromolecular Rapid Communications*, 2005, **26**, 1383–1388

[306] Oh J.K., Min K., Matyjaszewski K., *Macromolecules*, 2006, **39**, 3161–3167

[307] Oh J.K., Perineau F., Matyjaszewski K., *Macromolecules*, 2006, **39**, 8003–8010

[308] Yu Q., Xu S., Zhang H., Ding Y., Zhu S., *Polymer*, 2009, **50**, 3488-3494

[309] Lutz, J.-F.; Schlaad, H. *Polymer* 2008, **49**, 817–824.

[310] Lutz, J.- F.; Matyjaszewski, K. *Macromolecular Chemistry Physics* 2002, **203**, 1385–1395.

[311] Pfeifer, S.; Lutz, J.-F. *Journal of the Americal Chemical Society* 2007, **129**, 9542–9543.

[312] Lutz, J.-F.; Bo¨rner, H. G.; Weichenhan, K. *Macromolecules* 2006, **39**, 6376–6383.

[313] Zhang, D.; Macias, C.; Ortiz, C. *Macromolecules* 2005, **38**, 2530–2534.

[314] Pyun, J.; Kowalewski, T.; Matyjaszewski, K. *Macromolecular Chemistry Physics* 2003, **24**, 1043–1059.

[315] Lutz, J.-F.; Bo¨rner, H. G. *Progress in Polymer Sciences* 2008, **33**, 1–39.

[316] Ma, H. W.; Hyun, J. H.; Stiller, P.; Chilkoti, A. *Advanced Materials* 2004, **16**, 338–341.

[317] Jonas, A. M.; Glinel, K.; Oren, R.; Nysten, B.; Huck, W. T. S. *Macromolecules* 2007, **40**, 4403–4405.

[318] Lee, B. S.;Lee, J. K.;Kim, W. J.;Jung, Y. H.;Sim, S. J.; Lee, J.;Choi, I. S. *Biomacromolecules* 2007,**8**, 744-749.

[319] Hu, F. X.; Neoh, K. G.; Cen, L.; Kang, E.-T. *Biomacromolecules* 2006, **7**, 809–816.

[320] Lee, H.; Lee, E.; Kim, D. K.; Jang, N. K.; Jeong, Y. Y.; Jon, S. *Journal of the American Chemical Society* 2006, 128, 7383–7389.

[321] Bontempo, D.; Maynard, H. D. *Journal of the Americal Chemical Society* 2005, **127**, 6508–6509.

[322] Lele, B. S.; Murata, H.; Matyjaszewski, K.; Russell, A. J. *Biomacromolecules* 2005, **6**, 3380–3387.

[323] Nicolas, J.; San Miguel, V.; Mantovani, G.; Haddleton, D. M. *Chemical Communications* 2006, 4697–4699.

[324] Coessens, V.; Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. *Progress in Polymer Science* 2001, **26**, 337–377.

[325] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angewandte Chemie, International Edition* 2001, **40**, 2004–2021.

[326] Fournier, D.; Hoogenboom, R.; Schubert, *U. S. Chemical Society Revew* 2007, **8**, 1369–1380.

[327] Lutz, J.-F. *Angewandte Chemie, International Edition* 2007, **46**, 1018–1025.

[328] Lutz, J. F. *Angewandte Chemie, International Edition* 2008, **47**, 2182–2184.

[329] Lutz, J.-F.; Borner, H. G.; Weichenhan, K. *Macromolecular Rapid Communications* 2005, **26**, 514–518.

[330] Lutz, J. F.; Pfeifer, S.; Zarafshani, Z. *QSAR Comb. Science* 2007, **26**, 1151–1158.

[331] Wang, X.; Qiu, X.; Wu, C. *Macromolecules* 1998, **31**, 2972–2976.

[332] Tasaki, K. *Journal of the American Chemical Society* 1996, **118**, 8459– 8469.

[333] Tanaka, M.; Mochizuki, A. *Journal of Biomedical Material Research A* 2004, **68**, 684–695.

[334] Popescu, D. C.; Lems, R.; Rossi, N. A. A.; Yeoh, C.-T.; Loos, J.; Holder, S. J.; Bouten, C. V. C.; Sommerdijk, N. A. J. M. *Advanced Materials* 2005, **17**, 2324–2329.

[335] Israelachvili, J. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94**, 8378–8379.

[336] Lutz, J.-F.; Jahed, N.; Matyjaszewski, K. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* 2004, **42**, 1939–1952.

[337] Lutz J.F., Akdemir O., Hith A., *Journal of the American Chemical Society* 2006, **128**, 13046-13047

[338] Schütz, E. *Arzneim Forsch* 1953, **3,** 451–456.

[339] Lutz, J.-F.; Andrieu, J.; U zgun, S.; Rudolph, C.; Agarwal, S. *Macromolecules* 2007, **40**, 8540–8543.

[340] Banerjee, P.; Irvine, D. J.; Mayes, A. M.; Griffith, L. G. *Journal of Biomedical Materials Research* 2000, **50**, 331–339.

[341] Hyun, J.; Ma, H.; Zhang, Z.; Beebe, T. P., Jr.; Chilkoti, A. *Advanced Materials* 2003, **15**, 576–579.

[342] Oyane, A.; Ishizone, T.;Uchida, M.;Furukawa, K.;Ushida, T.;Yokoyama, H. *Advanced Materials* 2005,**17**,2329-2332.

[343] Greenwald, R. B.; Choe, Y. H.; McGuire, J.; Conover, C. D. *Advances in Drug Delivery Review* 2003, **55**, 217–250.

[344] Pasut, G.; Veronese, F. M. *Advances in Polymer Science* 2006, **192**, 95–134.

[345] Stolnik, S.; Illum, L.; Davis, S. S. *Advances in Drug Delivery Review* 1995, **16**, 195–214.

[346] Lutz, J.-F.; Stiller, S.; Hoth, A.; Kaufner, L.; Pison, U.; Cartier, R. *Biomacromolecules* 2006, **7**, 3132–3138

[347] Okano, T.; Yamada, N.; Okuhara, M.; Sakai, H.; Sakurai, Y. *Biomaterials* 1995, **16**, 297–303.

[348] Stayton, P. S.; Shimoboji, T.; Long, C.; Chilkoti, A.; Ghen, G.; Harris, J. M.; Hoffman, A. S. *Nature*, 1995, **378**, 472–474.

[348] Kikuchi, A.; Okano, T. *Progress in Polymer Sciences* 2002, **27**, 1165–1193.

[349] Cunliffe, D.; de las Heras Alarcon, C.; Peters, V. S. J. R.; Alexander, C. *Langmuir* 2003, **19**, 2888–2899.

[350] Hoffman, A. S.; Stayton, P. *Macromolecular Symposia* 2004, **207**, 139–151.

[351] Lutz J. F., Weichenhan K., Akdemir O., Hoth A., *Macromolecules* 2007, ***40***, 2503-2508.

[352] Gil, E. S.; Hudson, S. M. *Progress in Polymer Science*. 2004, **29**, 1173-1222.

[353] Luzinov, I.; Minko, S.; Tsukruk, V. V. *Progress in Polymer Science*. 2004, **29**, 635-698.

[354] Schmaljohann, D. *Advances in Drug Delivery Reviews* 2006, **58**, 1655-1670.

[355] Jakubowski W., Lutz J-F., Slomkowski S., Matyjaszewski K., *Journal of Polymer Science, Polymer Chemistry* 2005, **43**, 1498-1510.

[356] Wang W., Yin Z., Detrembleur C., Lecomte P., Lou X., Jérôme R., *Macromolecular Chemistry and Physics* 2002, **203**, 968-974.

[357] Miyata, T.; Asami, N.; Uragami, T. *Nature (London)* 1999, **399**, 766.

[358] Alarcon, C. D. H.; Pennadam, S.; Alexander, Canadian *Chemical Society Review* 2005, **34**, 276-285.

[359] Hawker, C. J.; Bosman, A. W.; Harth, E. *Chemical Reviews* 2001, **101**, 3661–3688.

[360] Matyjaszewski, K.; Xia, J. *Chemical Reviews* 2001, **101**, 2921–2990.

[361] Kamigaito, M.; Ando, T.; Sawamoto, M. *Chemical Reviews* 2001**, 101**, 3689–3745.

[362] Dorota Neugebauer. *Polymer International*, 2007, **56**,1469-1498.

[363] S. Monge, V. Darcos, and D. M. Haddleton. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 2004**, 42**, 6299-6308..

[364] H. Fischer. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 1999, **37**, 1885-1901.

[365] A. Goto, and T. Fukuda. *Progress in Polymer Science*, 2004, **29**, 329-385.

[366] K. Matyjaszewski, T. E. Patten, and J. Xia. *Journal of the American Chemical Society*, 1997, **119**, 674-680.

[367] J. L. Wang, T. Grimaud, and K. Matyjaszewski. *Macromolecules*, 1997, **30**, 6507-6512.

[368] K. A. Davis, H.-J. Paik, and K. Matyjaszewski. *Macromolecules*, 1999, **32**, 1767-1776.

[369] Schild, H. G. *Progress in Polymer Science* 1992, **17**, 163-249.

[370] Xia, Y.; Burke, N. A. D.; Stover, H. D. H. *Macromolecules* 2006**, *39***, 2275-2283.

[371] Albertsson A. C., Varma I. K., *Biomacromolecules* 2003, 4, 1466-1486.

[372] Leenslag J., Pennings A., *Macromol. Chem*., 1987, 188, 1809-1814.

[373] Kawalski, A.;Libiszowski, J.; Duda, A.; Penczek, S. Macromolecules **2000**, 33, 1964.

[374] Ydens I., Rutot D., Degée P., Six J-L., Dellacherie E., Dubois P_*Macromolecules*, 2000, *33*, 6713–6721

[375] Kricheldorf H. R., Kreiser-Saunders I., Boettcher C., *Polymer* 1995. 36, 1253-1259.

[376] G. L. Briand, N. Burford, *Chem. Rev*. 1999, 99, 2601-2657.

[377] Z. Gao, P. J. Stadler, Angew. Chem. 1999,111, 1610-1629. Chem. Int. Ed. (English) 1999, 38, 1512

[378] H. R. Kricheldorf, A. Serra, *Polym. Bull.* 1985, 14, 497-502

[379] H. R. Kricheldorf, C. Boettcher, *J.M.S.-Pure Appl. Chem*. 1993, A30, 441-

[380] V. Rodilla, A. T. Miles, W. Jenner, G. M. Havksworth,. Chem. Biol. Interact. 1998, 115, 71-83.

[381] H. R. Kricheldorf. Chemical Reviews 2009, 109(11), 5579-94.

[382]M. Lahcini, G. Schwarz, H. R. Kricheldorf, *J. Poly. Sci. Part A. Polym. Chem*. 2008, 46, 7483-7490.

[383] Jakubowski W., Lutz J-F., Slomkowski S., Matyjaszewski K., *J. Polym. Sci., Polym. Chem.* 2005, **43**, 1498-1510

[384] D. M. Haddleton, M. C. Crossman, B. H. Dana, D. J. Duncalf, A. M. Heming, D. Kukulj, A. J. Shooter. *Macromolecules* **1999**, 32, p. 2110-2119.

COPOLYMERES DIBLOCS AMPHIPHILES ET THERMOSTIMULABLES : SYNTHESE CONTROLEE ET ETUDE PRELIMINAIRE DE LEUR AUTO-ORGANISATION

Résumé : Les travaux présentés dans ce manuscrit ont porté sur l'élaboration de nouveaux copolymères dibloc amphiphiles (poly(ε-caprolactone)-b-poly(méthacrylate d'oligo(éthylène glycol) méthyl éther) biodégradables, thermostimulables et susceptibles d'être employés dans des applications respectueuses de l'environnement comme le traitement des eaux contaminées. La particularité de ces copolymères provient d'une part de la différence de solubilité des deux blocs et d'autre part de l'association d'un bloc hydrophobe biodégradable à un bloc thermostimulable hydrophile. Les propriétés de ces copolymères en milieu aqueux ont ainsi été évaluées en fonction de la température.

Ces composés ont été obtenus par la combinaison de deux techniques de polymérisation contrôlée en utilisant un amorceur difonctionnel. Pour cela, deux stratégies ont été testées : i) la polymérisation par ouverture de cycle (POC) de l'ε-caprolactone à partir d'un macramorceur de poly(méthacrylate d'oligo(éthylène glycol) méthyl éther) à terminaison OH après avoir mis au point les conditions expérimentales de la POC en comparant plusieurs catalyseurs. ii) par polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP) du méthacrylate d'oligo(éthylène glycol) amorcée à partir d'une poly(ε-caprolactone) à extrémité bromée.

Les températures critiques inférieures de solubilité (LCST) de ces copolymères ont été déterminées par UV-visible. Leurs comportements micellaires ont été étudiés par mesures HPPS.
Mots clés : Copolymères amphiphiles, thermostimulables, Polymérisation contrôlée, ATRP, POC

AMPHIPHILIC AND THERMOSENSITIVE BLOCK COPOLYMERS: CONTROLLED SYNTHESIS AND PRELIMINARY STUDY OF THEIR SELF-ORGANIZATION

Abstract: The development of new biodegradable diblock copolymers poly(ε-caprolactone)-b-poly[oligo(ethylene glycol)methyl ether methacrylate], which could be used in environmental friendly applications such as treatment of contaminated water has been the main goal of this work.

For the preparation these copolymers, the ring-opening polymerization (ROP) and the Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP) were combined by using a bifunctional initiator. The two-step route for the synthesis of these copolymers was using either ATRP or ROP as first step and the other polymerization secondly. Each polymerization was studied carefully in order to control the macromolecular parameters of the copolymers. On the one hand, the ATRP of methacrylates bearing oligo(ethylene glycol) was carried out by using poly(ε-caprolactone) with bromide end-group as macroinitiator. On the other hand, the ring opening polymerization of ε-caprolactone was initiated by the hydroxyl end-group of the poly[oligo(ethylene glycol)methyl ether methacrylate], using tin octoate, tin tetrakis(phenylethynyl) or bismuth triflate as catalysts.

The Low Critical Solution Temperature (LCST) of these amphiphilic diblock copolymers in aqueous medium have been determined by UV-visible spectroscopy. Their micellar behaviors were also studied by measuring size by HPPS.

Keys words: Amphiphilic copolymers, Thermosensitive, Controlled polymerization, ATRP, ROP