

Université de Montréal

Synthèse et caractérisation de poly(lactide)s
optiquement purs –
Étude cinétique et transestérification
intermoléculaire

par

Matthieu Jalabert

Département de chimie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures en vue de
l'obtention du grade de *Philosophiæ Doctor* (Ph.D)
en chimie

Avril 2007

© Matthieu Jalabert, 2007



Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée

Synthèse et caractérisation de poly(lactide)s
optiquement purs –
Étude cinétique et transestérification
intermoléculaire

présentée par :

Matthieu Jalabert

a été évaluée par le jury composé des personnes suivantes:

- Président rapporteur: Pr. William G. Skene
- Directeur de recherche: Pr. Robert E. Prud'homme
- Co-directrice de recherche: Pr. C. Géraldine Bazuin
- Membre du jury: Pr. Jean-Christophe Leroux
- Rapporteur externe: Pr. Mario Gauthier (University of Waterloo)
- Représentant du doyen de la FES: Pr. William G. Skene

Thèse acceptée le: _____

Résumé

La polymérisation du L- et du D-lactide a été effectuée dans le toluène à 70 °C, en utilisant le bis-2-éthylhexanoate d'étain (II) (octoate d'étain) et le 2,2-méthoxyéthoxyéthanol comme respectivement amorceur et co-amorceur. La spectroscopie RMN ^{13}C et la polarimétrie ont montré que les poly(lactide)s synthétisés sont optiquement purs. La masse molaire a été étudiée par spectroscopie RMN ^1H , GPC-RI, GPC-MALS ainsi que diffusion des neutrons aux petits angles et cette étude a montré un excellent contrôle de la masse molaire jusqu'à $25 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$. Le suivi cinétique de la polymérisation a permis la détermination de la constante cinétique de propagation ($[4.2 \pm 0.2] \times 10^{-3} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$) et de la concentration de monomère à l'équilibre ($1.4 \pm 0.5 \%$ du monomère initial). Une méthode de quantification de la réaction de transestérification par spectrométrie MALDI-TOF a été proposée et cette technique a permis de prouver que cette réaction survient dès le début de la polymérisation et varie avec la concentration initiale d'amorceur.

Mots clés: polylactide, masse molaire contrôlée, pureté optique, spectroscopie RMN, diffusion de la lumière, diffusion des neutrons, spectrométrie de masse MALDI-TOF. transestérification intermoléculaire, cinétique.

Abstract

L- and D-lactide were polymerized in toluene at 70 °C, using tin(II) bis-2-ethylhexanoate (tin octoate) and 2,2-methoxyethoxyethanol as the initiator and co-initiator, respectively. ^{13}C NMR spectroscopy and polarimetry showed that the poly(lactide)s obtained are optically pure. The molecular weight was well controlled up to $25 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$, confirmed by ^1H NMR spectroscopy, GPC-RI, GPC-MALS, and small angle neutron scattering. A reversible kinetic model was used to determine the propagation rate constant ($[4.2 \pm 0.2] \times 10^{-3} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$) and the monomer equilibrium concentration ($1.4 \pm 0.5 \%$ of initial monomer). A means to quantify intermolecular transesterification was proposed based on MALDI-TOF spectrometry. This reaction appears at the onset of the polymerization and is highly dependent on the initial initiator concentration.

Keywords: poly(lactide), controlled molecular weight, optical purity, NMR spectroscopy, light scattering, neutrons scattering, MALDI-TOF mass spectrometry, intermolecular transesterification, kinetics.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des figures.....	vi
Liste des tableaux.....	ix
Liste des abréviations.....	x
Remerciements.....	xi
Chapitre I : Introduction et revue de la littérature.....	1
1. Les monomères: acide lactique et lactide.....	1
1.1 Généralités.....	1
1.2 Méthodes de synthèse des lactides.....	3
2. Les polymères: poly(acide lactique) et poly(lactide).....	6
2.1 Voies de synthèse.....	6
2.1.1 À partir de l'acide lactique.....	6
2.1.1.1 Condensation/couplage.....	6
2.1.1.2 Polycondensation par déshydratation azéotrope.....	8
2.1.2 À partir du lactide.....	9
2.1.2.1 Polymérisation cationique.....	10
2.1.2.2 Polymérisation anionique.....	11
2.1.2.3 Polymérisation par coordination / insertion.....	12
2.1.2.3.1 Composés à base d'étain.....	13
2.1.2.3.2 Composés à base d'aluminium et de zinc.....	15
2.1.2.3.3 Composés à base de métaux de terres rares.....	16
2.2 Propriétés physico-chimiques des PLAs.....	17
2.2.1 Solubilité.....	17
2.2.2 Propriétés thermiques.....	18
2.2.3 Propriétés optiques.....	18
2.2.4 Propriétés mécaniques.....	19
2.2.5 Propriétés de dégradabilité.....	20
2.2.5.1 Hydrolyse.....	20
2.2.5.2 Action du pH.....	21
2.2.5.3 Influence des bouts de chaîne.....	21
2.2.5.4 Dégradation enzymatique.....	22
2.2.6 Applications des PLAs.....	24
2.2.6.1 Applications biomédicales et pharmaceutiques.....	24
2.2.6.1.1 Applications biomédicales.....	25
2.2.6.1.2 Applications pharmaceutiques.....	27
2.2.6.2 Polymère de commodité.....	27
3. Phénomène de stéréocomplexation.....	30
3.1 Polymères.....	30
3.2 PLAs.....	31
4. Objectifs de cette étude.....	33

Chapitre II: Synthèse de PLAs et caractérisation des propriétés optiques et thermiques	35
1. Synthèse des PLAs.....	35
1.1 Conditions expérimentales.....	35
1.1.1 <i>Choix des monomères / amorceur / co-amorceur</i>	36
1.1.2 <i>Choix des conditions expérimentales</i>	38
1.1.3 <i>Purification des réactifs</i>	39
1.2 Étude de la polymérisation.....	39
1.2.1 <i>Synthèse des poly(lactide)s</i>	39
1.2.2 <i>Conditions expérimentales</i>	41
2. Détermination de la pureté optique des PLAs	42
2.1 Spectroscopie RMN ¹³ C.....	43
2.1.1 <i>Partie expérimentale</i>	43
2.1.2 <i>Rappel théorique</i>	43
2.1.3 <i>Caractérisation RMN de la microstructure des poly(lactide)s</i>	46
2.1.4 <i>Résultats expérimentaux par spectroscopie RMN ¹³C</i>	48
2.2 Polarimétrie.....	54
2.2.1 <i>Partie expérimentale</i>	54
2.2.2 <i>Résultats expérimentaux</i>	55
2.3 Calorimétrie différentielle à balayage.....	58
2.3.1 <i>Principe</i>	58
2.3.2 <i>Partie expérimentale</i>	59
2.3.3 <i>Résultats expérimentaux</i>	60
Chapitre III: Caractérisation des masses molaires	63
1. Spectroscopie RMN ¹ H.....	63
1.1 Partie expérimentale.....	63
1.2 Caractérisation du taux de conversion	64
1.3 Caractérisation de la masse molaire.....	67
1.3.1 <i>Méthode</i>	67
1.3.2 <i>Résultats expérimentaux</i>	69
2. Chromatographie de perméation de gel (GPC).....	72
2.1 Détection par indice de réfraction (GPC-RI)	72
2.1.1 <i>Principe de la méthode</i>	72
2.1.2 <i>Partie expérimentale</i>	73
2.1.3 <i>Résultats expérimentaux</i>	74
2.1.3.1 <i>Masse molaire</i>	74
2.1.3.2 <i>Indice de polymolécularité</i>	80
2.2 Détection par diffusion statique de la lumière	81
2.2.1 <i>Principe de la diffusion statique de la lumière</i>	81
2.2.2 <i>Partie expérimentale</i>	84
2.2.3 <i>Résultats expérimentaux</i>	85
3. Diffusion des neutrons aux petits angles	91
3.1 Principe de la diffusion des neutrons	91
3.1.1 <i>Interaction neutron - matière</i>	91
3.1.2 <i>Théorie</i>	92
3.2 Partie expérimentale.....	96

3.3 Résultats expérimentaux	96
4. Spectrométrie de masse MALDI-TOF	98
4.1 Principe	98
4.1.1 <i>Introduction</i>	98
4.1.2 <i>Extraction des ions</i>	100
4.1.3 <i>Étalonnage</i>	101
4.1.4 <i>Mode linéaire / mode réflectron</i>	101
4.2 Partie expérimentale	104
4.2.1 <i>Protocole général</i>	104
4.2.3 <i>Optimisation des conditions opératoires</i>	105
4.2.3.1 <i>Influence de la matrice</i>	105
4.2.3.2 <i>Influence du sel</i>	108
4.2.3.3 <i>Optimisation de la composition du mélange PLA / matrice / sel</i>	112
4.3 Résultats expérimentaux	113
5. Conclusions	128
Chapitre IV: Suivi cinétique de la polymérisation par spectroscopie RMN ¹ H et par spectrométrie de masse MALDI-TOF	131
1. Cinétique de polymérisation	131
1.1 Revue de la littérature	131
1.2 Modèle cinétique de polymérisation réversible	133
1.3 Résultats expérimentaux	134
1.4 Polymérisation "contrôlée"	140
2. Caractérisation de la double distribution	143
2.1 Revue de la littérature	143
2.1.1 <i>Observations par spectroscopie RMN ¹³C</i>	143
2.1.2 <i>Observations par GPC-RI</i>	145
2.1.3 <i>Observations par spectrométrie de masse MALDI-TOF</i>	146
2.1.4 <i>Récapitulatif</i>	148
2.2 Étude cinétique	149
2.2.1 <i>Réaction parasite lors de la préparation de l'échantillon MALDI-TOF?</i>	150
2.2.2 <i>Réaction secondaire lors de la polymérisation?</i>	151
2.2.2.1 <i>Transestérification intramoléculaire</i>	152
2.2.2.2 <i>Transestérification intermoléculaire</i>	153
2.2.3 <i>Résultats expérimentaux</i>	154
2.3 Conclusions	162
Conclusions et perspectives	164
Références	172

Liste des figures

Chapitre I:

Figure 1. 1 Formules semi-développées de l'acide lactique et du lactide.....	2
Figure 1. 2 Formes énantiomères de l'acide lactique.....	2
Figure 1. 3 Formules semi-développées du S,S-lactide (A), du R,R-lactide (B) et du R,S-lactide (C)...	2
Figure 1. 4 Synthèse en deux étapes du lactide (catalyseur = MgO, CaO).....	4
Figure 1. 5 Couplage du PLA par le thiirane en fin de polymérisation	7
Figure 1. 6 Mécanisme de la polymérisation cationique du lactide ⁵	10
Figure 1. 7 Mécanisme de la polymérisation anionique du lactide ⁵	11
Figure 1. 8 Mécanisme de racémisation lors de la polymérisation anionique ⁵	12
Figure 1. 9 Mécanisme de la polymérisation par coordination / insertion du lactide	15
Figure 1. 10 Images de microscopie électronique à transmission de cristaux hexagonaux de PLLA après hydrolyse enzymatique par la protéinase K à 37 °C après 20 h (A); après 50 h (B) ⁸¹	23
Figure 1. 11 Processus d'hydrolyse d'une lamelle cristalline par attaque sur la tranche de la lamelle (a) et sur les repliements de chaîne (b) ⁸²	23
Figure 1. 12 Photographies de plaque et vis de fixation en PLLA (a) et à taille réelle (b)	26
Figure 1. 13 Applications industrielles du PLA: (a) verre "jetable" (Biocorp) ¹⁰⁷ , (b) bouteilles (ecoPLA™ - Cargill) ¹⁰⁸ et (c) tapis automobile (Ecodea™ - Toray) ^{109,110}	29

Chapitre II:

Figure 2. 1 Diades, tétrades et hexades isotactiques ou syndiotactiques lors de la polymérisation du L-lactide et/ou du D-lactide	45
Figure 2. 2 Spectre RMN ¹³ C du PLLA L-11 (CDCl ₃ , 298 K)	49
Figure 2. 3 Spectre RMN ¹³ C du PDLA D-8 (a) et du PLLA L-11 (b) (CDCl ₃ , 298 K)	50
Figure 2. 4 Spectre RMN ¹³ C du rac-PDLLA (a) et du PLLA (b) (CHCl ₃ , 298 K)	51
Figure 2. 5 Spectres RMN ¹³ C de PDLLAs synthétisés à partir du méso-lactide (a) et à partir de rac-lactide (b) dans le CDCl ₃ ¹⁵¹	53
Figure 2. 6 Spectre RMN ¹ H partiel de la fonction méthine de L-1 (CDCl ₃ , 298 K)	57
Figure 2. 7 Thermogramme DSC du PLLA L-11 (45 kg·mol ⁻¹)	60

Chapitre III:

Figure 3. 1 Spectre RMN ¹ H partiel des groupements CH du PLLA L-7 (16 kg·mol ⁻¹ , CDCl ₃ , 298 K) ..	65
Figure 3. 2 Spectre RMN ¹ H partiel des groupements CH ₃ du PLLA L-7 (16 kg·mol ⁻¹ , CDCl ₃ , 298 K) ..	66
Figure 3. 3 Spectre RMN ¹ H du PLLA L-3 (5 kg·mol ⁻¹ , CDCl ₃ , 298 K)	69
Figure 3. 4 \overline{DP}_n expérimental (spectroscopie RMN ¹ H) en fonction du \overline{DP}_n théorique corrigé par le taux de conversion expérimental (eq. 3.1) pour les PLLAs (■) et pour les PDLAs (▲) ..	70
Figure 3. 5 Principe de séparation par GPC	73
Figure 3. 6 \overline{M}_n mesurée par GPC en équivalent PS (symbole plein) et en équivalent PLA (symbole vide) pour les PLLAs (■) et PDLAs (▲) en fonction de la \overline{M}_n théorique. La droite en pointillés correspond à la \overline{M}_n théorique	76
Figure 3. 7 Rapport \overline{M}_n (RMN ¹ H) / \overline{M}_n (GPC-RI) en fonction de \overline{M}_n (RMN ¹ H) pour les PLLAs (■) et PDLAs (▲)	78

Figure 3. 8 \overline{M}_n (RMN ^1H) en fonction de \overline{M}_n (GPC-RI) pour les PLLAs (■) et PDLAs (▲).....	79
Figure 3. 9 Indice de polymolécularité pour les séries de PLLA (■) et de PDLA (▲) obtenus par GPC	80
Figure 3. 10 Diagrammes de Zimm (a) et diagramme de Debye (b)	83
Figure 3. 11 Mesure de la différence d'indice de réfraction de l'échantillon L-7 à plusieurs concentrations comprises entre 0.5 et 10.0 mg.mL ⁻¹ (CHCl ₃ - 30 °C)	85
Figure 3. 12 Différence d'indice de réfraction en fonction de la concentration de la solution de L-7 (CHCl ₃ , 30 °C).....	86
Figure 3. 13 \overline{M}_n expérimentale par RMN ^1H (■), GPC-MALS (▲) et GPC-RI en équivalent PLA (○) en fonction de la \overline{M}_n théorique pour la série des PLLAs	88
Figure 3. 14 Diagramme de Zimm par diffusion des neutrons aux petits angles pour L-9 (φ_0 est l'extrapolation à fraction volumique nulle et q_0 l'extrapolation à angle de diffusion nul).....	97
Figure 3. 15 Désorption d'un mélange analyte-matrice-cation lors d'une analyse par spectrométrie de masse MALDI-TOF.....	99
Figure 3. 16 Fonctionnement du spectromètre MALDI-TOF en modes linéaire et réflectron	102
Figure 3. 17 Spectre MALDI-TOF partiel de L-1 en mode linéaire (a) et en mode réflectron (b)	104
Figure 3. 18 Spectre MALDI-TOF partiel de L-1 à $m/z = 2015$ (Na ⁺) et $m/z = 2031$ (K ⁺) en mode réflectron sans sel (a), avec NaTFA (b) et avec NaI (c).....	110
Figure 3. 19 Spectre MALDI-TOF de D-1 (mode réflectron).....	114
Figure 3. 20 Spectre MALDI-TOF de L-1 (mode réflectron).....	115
Figure 3. 21 Spectre MALDI-TOF de L-4 (mode réflectron).....	117
Figure 3. 22 Spectre MALDI-TOF de L-10 (mode linéaire)	118
Figure 3. 23 Rapport \overline{M}_n (théorique) / \overline{M}_n (MALDI-TOF) en fonction de \overline{M}_n (théorique). La ligne discontinue représente \overline{M}_n (MALDI-TOF) = \overline{M}_n (théorique). (L-6 a été éliminé du graphique).....	121
Figure 3. 24 Différence [\overline{M}_n (théorique) - \overline{M}_n MALDI-TOF] en fonction de la \overline{M}_n théorique en mode linéaire étalonné sur l'intervalle 4-20 k, représenté en hachuré. (L-6 a été éliminé du graphique).....	126

Chapitre IV:

Figure 4. 1 Suivi cinétique de M_n (◆) et du taux de conversion (○) lors de la polymérisation d'un PLLA de 18 kg.mol ⁻¹ (L-8).....	135
Figure 4. 2 Suivi cinétique du taux de conversion pour des rapports $[M]_0 / [A]_0$ de 13 (■), 66 (●), 123 (◆) et 168 (▲).....	136
Figure 4. 3 Constante de propagation de la polymérisation du lactide amorcée par l'octoate d'étain en fonction de l'inverse de la température.....	139
Figure 4. 4 M_n de PLLAs de différents rapports $[M]_0 / [A]_0$ en fonction du taux de conversion.....	140
Figure 4. 5 Rapport d'intensité impaire / paire et masse molaire moyenne en nombre mesurée par spectrométrie MALDI-TOF en fonction du rapport molaire sel / PLA pour L-1	151
Figure 4. 6 Réaction de transestérification intramoléculaire	152
Figure 4. 7 Réaction de transestérification intermoléculaire	153
Figure 4. 8 Rapport d'intensité entre les distributions impaire / paire et taux de conversion en fonction de la durée de polymérisation pour L-1 (2 kg.mol ⁻¹)	154
Figure 4. 9 Rapport d'intensité entre les distributions impaire / paire et taux de conversion en fonction de la durée de polymérisation pour L-3 (4.5 kg.mol ⁻¹)	155
Figure 4. 10 Rapport d'intensité entre les distributions impaire et paire en fonction du taux de conversion pour L-1 (■) et L-3(▲)	156
Figure 4. 11 Rapport d'intensité entre les distributions impaire et paire des PLLAs en fonction de la \overline{M}_n mesurée par spectroscopie RMN ^1H	157

<i>Figure 4. 12 Rapport d'intensité entre les distributions impaire et paire des PLLAs en fonction de la concentration initiale en amorceur. Le symbole vide reprend les résultats de la littérature</i>	<i>158</i>
<i>Figure 4. 13 Spectre MALDI-TOF de la ponction cinétique à 14 % lors de la synthèse de l'échantillon L-11 (mode réflectron)</i>	<i>161</i>

Liste des tableaux

Chapitre II:

Tableau II. 1 Conditions expérimentales de la polymérisation du L- et du D-lactide, amorcée par l'octoate d'étain (toluène, 70 °C).....	42
Tableau II. 2 Pouvoir rotatoire spécifique des PLLAs et PDLAs (chloroforme, 25 °C).....	56
Tableau II. 3 Données thermiques sur la fusion des PLLAs.....	61

Chapitre III:

Tableau III. 1 Taux de conversion des polymérisations du lactide (séries L et D) amorcées par l'octoate d'étain (toluène, 70 °C).....	67
Tableau III. 2 \overline{M}_n théoriques et expérimentales obtenues par GPC-RI et indices de polymolécularité.....	74
Tableau III. 3 dn/dc obtenus pour quelques PLAs (chloroforme, 30 °C).....	87
Tableau III. 4 Indice de polymolécularité, rayon de giration, masse molaire moyenne en poids et second coefficient du viriel pour quelques PLLAs obtenus par GPC-MALS et par diffusion de neutrons.....	89
Tableau III. 5 Intensité maximale et résolution obtenues avec différentes matrices (mode réflectron).....	107
Tableau III. 6 Intensité maximale et résolution obtenues en présence de différents sels dans le THF (mode réflectron).....	109
Tableau III. 7 Intensité maximale et résolution du pic de L-1 ($m/z = 2015$) en fonction de la composition du mélange (mode réflectron).....	112
Tableau III. 8 Masse molaire moyenne en nombre (\overline{M}_n) et indice de polymolécularité (I_p) obtenus par spectrométrie MALDI-TOF pour la série des PLLAs.....	120
Tableau III. 9 \overline{M}_n déterminées par spectrométrie MALDI-TOF avec l'étalonnage 0-4 k et 4-20 k.....	124
Tableau III. 10 Récapitulatif des données sur la série de PLLAs et de PDLAs.....	127

Chapitre IV:

Tableau IV. 1 Constantes cinétiques pour la polymérisation du L-lactide amorcée par l'octoate d'étain (toluène, 70 °C).....	138
---	-----

Liste des abréviations

<i>conv</i>	Taux de conversion de la polymérisation
<i>dn/dc</i>	Incrément d'indice de réfraction
DP	Degré de polymérisation
\overline{DP}_n	Degré de polymérisation moyen en nombre
DP_{th}	Degré de polymérisation théorique
DSC	Calorimétrie différentielle à balayage
<i>ee</i>	Excès énantiomère
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (U.S.A)
GPC	Chromatographie d'exclusion stérique
GPC-RI	Chromatographie d'exclusion stérique – Indice de réfraction
GPC-MALS	Chromatographie d'exclusion stérique – Diffusion statique multi-angles de la lumière
HETCOR	Spectroscopie RMN hétéronucléaire à deux dimensions
HFIP	Hexafluoroisopropanol
<i>Ip</i>	Indice de polymolécularité
<i>I(q)</i>	Intensité diffusée
MALDI-TOF	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight
méso-PDLLA	Poly(DL-lactide) à partir du méso-DL-lactide
\overline{M}_n	Masse molaire moyenne en nombre
\overline{M}_v	Masse molaire moyenne viscosimétrique
\overline{M}_p	Masse molaire moyenne en poids
octoate d'étain	Bis-2-éthylhexanoate d'étain(II)
PDLA	Poly(D-lactide)
PDLGA	Poly(DL-lactide-co-glycolide)
PDLLA	Poly(DL-lactide)
<i>pf</i>	Préfacteur expérimental
PHB	poly(β -hydroxybutyrate)
PLA	Poly(lactide)
PLGA	Poly(L-lactide-co-glycolide)
PLLA	Poly(L-lactide)
PMMA	Poly(méthacrylate de méthyle)
<i>PO</i>	Pureté optique
PS	Poly(styrène)
rac-PDLLA	Poly(DL-lactide) à partir d'un mélange racémique de L- et de D-lactide
RMN	Résonance magnétique nucléaire
(v/v)	volume / volume

Remerciements

En tout premier lieu, je tiens à remercier mon directeur de recherche, le Professeur Robert F. Prud'homme, pour m'avoir permis d'intégrer son groupe en tant qu'étudiant au Ph.D de chimie. La formation qu'il m'a donnée, notamment le fait de toujours me pousser vers l'originalité, diffère beaucoup de celles reçues au cours de mes études graduées antérieures. En plus de compléter mon instruction, le Professeur Prud'homme m'a permis de découvrir cette magnifique province qu'est le Québec, et ces 4 ans passés à Québec et Montréal m'ont permis de contempler un horizon fort différent.

Un grand merci à la Professeure C. Géraldine Bazuin, ma co-directrice de Ph.D, pour ses suggestions toujours judicieuses. Je la remercie également pour m'avoir ouvert les yeux sur une science mystique, à savoir la chimie des cristaux liquides, science qui a toujours été quelque peu nébuleuse dans mon esprit.

D'autre part, je souhaite remercier la Docteure Carole Fraschini pour m'avoir tant aidé et appris au cours de ce cursus. Son soutien sans faille et ses conseils avisés ont toujours été énormément appréciés. Un grand merci également pour la correction extrêmement attentive de cet ouvrage. Je n'aurais de toutes façons jamais assez de mots pour la remercier à sa juste valeur.

Je tiens à remercier les membres de mon groupe de recherche, présent (Damien Maillard et David Gaspard) et passé (Dr. Alexis Laforgue, Frédéric Céré et Jie Dong) pour leur franche amitié et les discussions fructueuses que nous avons eues, studieuses ou pas... Je ne peux m'empêcher de penser également au groupe d'étudiants de l'Université Laval où j'ai commencé mes études au Ph.D et qui m'a fait découvrir et

comprendre, je dois bien l'avouer, les subtilités de la langue québécoise (Chantal Studet, Véronique Landry, Dany Gagnon et le Dr. Gérard Guérin).

Pour m'avoir permis de découvrir la spectrométrie de masse Maldi-tof, cette fabuleuse technique qui m'a vraiment beaucoup plu, je tiens à remercier Julie Boivin, agente de recherche au sein des groupes de recherche sur les polymères. D'autre part, pour avoir patiemment répondu à mes questions sur les entrailles de cet appareil, je tiens à remercier la docteure Alexandra Furtos.

Pour m'avoir permis d'utiliser leurs appareils afin de réaliser mes expériences, je tiens à remercier les professeurs Julian Zhu, William Skene, Jean-christophe Leroux. Et André Charette. Un merci spécial au professeur William Skene pour avoir contribué de façon substantielle à ma collection de pièces de 25 sous. D'autre part, un grand merci à leurs étudiants qui m'ont formé sur les différentes machines.

Je remercie aussi vivement Hélène Laliberté et Sylvie Marceau, techniciennes du laboratoire d'enseignement pour leur sympathie et pour nous avoir prêté une quantité astronomique de verrerie, appareils et produits chimiques. De même, je tiens à remercier le personnel de l'atelier mécanique qui fait un travail exceptionnel et qui ont toujours le sourire.

Un énorme merci également à Mme Lyne Laurin, responsable du service scolarité aux cycles supérieurs de chimie. Sa bonne humeur est un rayon de joie au secrétariat de chimie et une visite à son bureau est toujours vraiment agréable.

Je tiens aussi à remercier du fond du coeur les étudiants des groupes de recherche des professeurs Geraldine Bazuin, Julian Zhu et William Skene pour leur gaieté et leur joie de vivre; pouvoir les côtoyer pendant ces quelques années a vraiment été très

agréable. Je tiens à remercier en particulier le docteur Marc Gauthier pour tous les conseils qu'il m'a prodigués et pour avoir amélioré mon anglais. Je remercie aussi Guillaume Giguère pour m'avoir appris comment réparer une pompe à vide et ainsi devenir le Mr Pompe du groupe...!

D'autre part, je tiens à remercier tous mes amis "organiciens" des groupes de recherche des professeurs Hélène Lebel et André Charette (Isabelle Bonnaventure, Alexandre Clavel, Michael Davi et Sylvain Lectard) avec qui j'ai passé d'excellents moments, tant à Montréal qu'en vadrouille dans le Québec ou aux États-Unis, lors de nos périodes de groupe.

Un immense merci aux docteurs Grégory Chauve et David Viet, en stage postdoctoral à l'université McGill pour leur amitié qui m'est très chère et pour m'avoir fourni les articles et livres non-disponibles à l'université de Montréal.

Un grand merci également à mon étudiante d'été, Viviane Calabrese, maintenant étudiante au Ph.D de biochimie, qui a toujours été mon étudiante la plus douée et je prends comme un honneur d'avoir eu à assurer sa formation pendant quelques mois.

Enfin, je tiens à remercier mes parents, Josiane Boucher et Jean Galabert, ainsi que mes frères et soeur, Stude, Thibault et Vincent, pour leur soutien inconditionnel tout au long de ces années passées loin d'eux. Je les remercie de tout coeur aussi pour m'avoir toujours encouragé à persévérer dans cette voie, dans les meilleurs, comme dans les moins bons moments.

Un immense merci à mon amie Armelle pour son soutien quotidien. Que ne ferais-je sans toi...?

En tout dernier lieu, je tiens à remercier l'Université de Montréal et l'Université Laval pour le soutien financier tout au long de mon cursus et pour m'avoir donné la chance d'être démonstrateur à plusieurs reprises dans différents cours de premier cycle.

Et enfin, pour finir, je remercie le jury pour avoir accepté l'évaluation attentive de ce manuscrit.

À ma famille,

Chapitre I : Introduction et revue de la littérature

Les polymères sont des matériaux communément utilisés dans la vie quotidienne. L'immense majorité d'entre eux sont faits de polyéthylène, polymère dérivé du pétrole. En dépit de leurs nombreux avantages, ces matériaux sont produits à partir de sources non renouvelables, dont le destin à long terme est incertain. De ce fait, depuis quelques décennies, de nouveaux polymères ne dépendant plus du pétrole ont été découverts. Notamment, l'un d'entre eux, le poly(lactide) ou poly(acide lactique), est un polymère très prometteur généré à partir de produits naturels (maïs, betterave, canne à sucre, pomme de terre). Les seuls résidus de dégradation de ce polymère sont l'eau, le dioxyde de carbone et le méthane contribuant ainsi à une meilleure gestion de l'environnement.¹⁻³

1. Les monomères: acide lactique et lactide

1.1 Généralités

L'unité de répétition du poly(lactide) (PLA) est l'acide lactique. La dénomination poly(acide lactique) ou poly(lactide) est fonction du monomère de départ utilisé lors de la synthèse du polymère (acide lactique ou lactide), dont les formules sont indiquées à la figure 1.1.

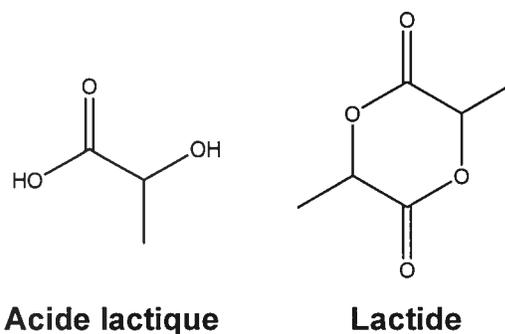


Figure 1. 1 Formules semi-développées de l'acide lactique et du lactide

La présence d'un ou plusieurs atome(s) de carbone asymétrique (schématisé par une astérisque) conduit à l'existence de plusieurs formes énantiomères optiquement actives. L'acide lactique possède deux énantiomères de configurations R et S (figure 1.2).

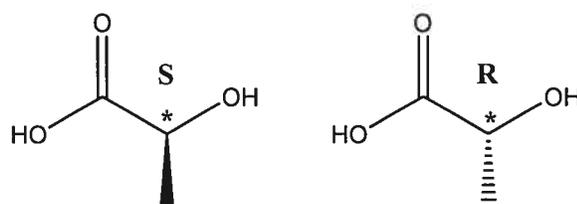


Figure 1. 2 Formes énantiomères de l'acide lactique

Le lactide, quant à lui, possède trois isomères (deux atomes de carbone asymétrique) dont deux seulement sont optiquement actifs, le S,S-lactide et le R,R-lactide (figure 1.3).⁴

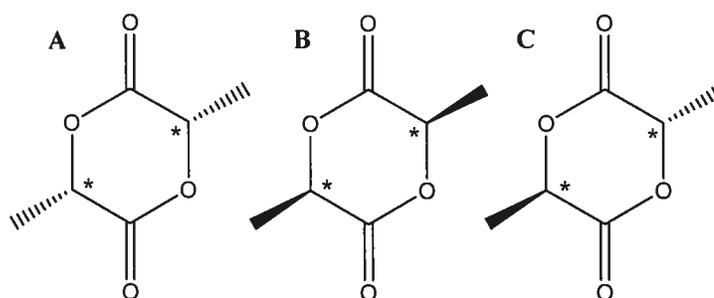


Figure 1. 3 Formules semi-développées du S,S-lactide (A), du R,R-lactide (B) et du R,S-lactide (C)

La nomenclature "R" (*rectus*, droite en grec) et "S" (*sinister*, gauche en grec), due à Cahn-Ingold-Prelog, n'est que peu voire pas utilisée pour ces molécules ; elle lui est généralement préférée la nomenclature "D / L". Le S,S-lactide correspond au "L-lactide", le R,R-lactide au "D-lactide" et le R,S-lactide au "D,L-lactide" ou encore "méso-lactide".

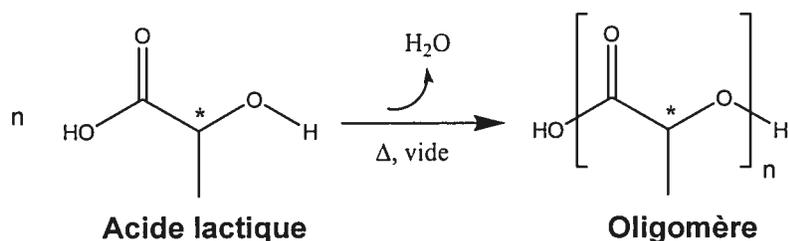
1.2 Méthodes de synthèse des lactides

L'acide lactique, précurseur des lactides, est un produit naturel dérivé de la fermentation de divers légumes, comme le maïs, la betterave, la canne à sucre ou la pomme de terre.⁵ L'acide lactique, extrait de ces légumes, est de configuration lévogyre; les molécules dextrogyres d'origine naturelle étant relativement rarissimes.

La préparation des lactides est effectuée en deux étapes (figure 1.4): la première étape est une réaction de polycondensation (aussi appelé polymérisation par étapes) de la fonction alcool sur la fonction acide carboxylique de l'acide lactique. Cette réaction s'effectue à des températures comprises entre 110 et 180 °C et sous vide (~ 25 mm Hg), afin de favoriser l'élimination de l'eau, ce qui conduit à des oligomères de faibles masses molaires (0.5 - 2 kg·mol⁻¹); ces oligomères sont dus à la conversion partielle de la réaction et à la présence d'impuretés hydroxyle mono-fonctionnelle, comme l'eau résultante et sont communément appelés prépolymères.⁶ Aucun catalyseur n'entre en jeu lors de cette réaction. Ensuite, ces prépolymères subissent un craquage thermique à haute température (entre 200 et 300 °C) sous vide (0.1 – 15 mm Hg); des catalyseurs à base de métaux ou d'oxydes métalliques sont généralement employés pour accélérer la réaction par rupture de la chaîne avec formation d'anion, puis réaction de rétroscission.^{6,7} Le lactide résultant est ensuite purifié, soit par distillation, soit le plus souvent par recristallisations successives dans le toluène ou l'acétate d'éthyle.⁸ En

effet, une purification poussée est essentielle pour que le lactide ait une qualité suffisante en vue d'applications médicales ou pharmaceutiques.

Formation du prépolymère:



Craquage thermique:

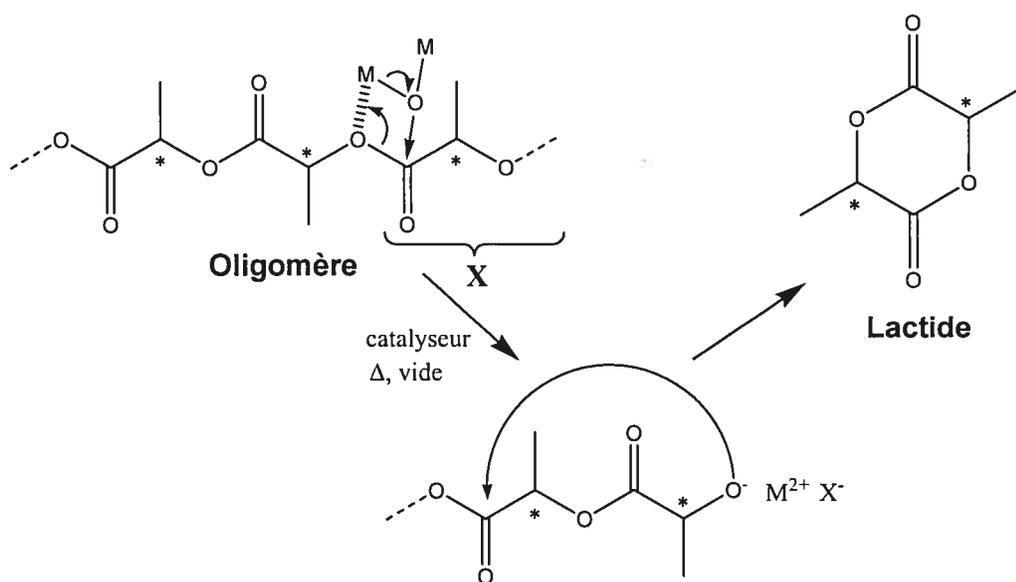


Figure 1. 4 Synthèse en deux étapes du lactide (catalyseur = MgO, CaO)

Plusieurs méthodes commerciales de production des lactides existent. Elles diffèrent selon les voies de synthèse du prépolymère, de formation du lactide (à partir du prépolymère), ou des méthodes de purification du lactide. Voici quelques exemples de procédés de fabrication industriels:

- Cargill Inc. a développé un procédé continu dans lequel les vapeurs de lactide, formées à l'intérieur des réacteurs contenant les prépolymères et un catalyseur à base d'oxyde d'étain, sont dirigées vers une série de colonnes à distillation. Ces colonnes séparent le lactide de l'eau

résiduelle, de l'acide lactique et des prépolymères, avec une pureté avoisinant les 99.9%. Ce lactide peut ensuite être soit stocké, soit introduit dans une seconde boucle où s'effectue sa polymérisation par un processus continu qui n'a d'autre "déchet" que l'eau.⁹

- Bhatia a décrit un procédé continu dans lequel un gaz inerte entraîne les vapeurs de lactide du réacteur contenant les prépolymères et l'amorceur, bis 2-éthylhexanoate d'étain(II) (communément appelé "octoate d'étain"), vers une cuve de toluène. Le bain de toluène est maintenu à une température supérieure à la température de solubilité du lactide; l'eau décante en formant une couche facile à éliminer. La cristallisation du lactide est obtenue par refroidissement de la phase organique permettant ainsi d'isoler le lactide de l'acide lactique soluble.¹⁰

Lors du craquage thermique, le rendement obtenu pour chaque isomère de lactide dépend des conditions expérimentales utilisées (température et catalyseurs employés), générant un taux de racémisation variable du prépolymère, et donc des lactides finaux.⁵ De façon générale, le L-lactide est toujours majoritaire, puisqu'il découle de l'acide lactique "L" naturel n'ayant subi aucune racémisation lors du craquage thermique. Cet isomère est le moins coûteux des trois car formé en plus grande quantité. Le D-lactide, puisque formé en quantité minoritaire, est l'isomère le plus dispendieux. Néanmoins, ce monomère a reçu beaucoup d'attention depuis une quinzaine d'années grâce à la découverte du phénomène de stéréocomplexation qui est une interaction entre deux homopolymères stéréoréguliers de configurations opposées (voir la section 3 de ce chapitre), conduisant à une espèce chimique possédant des propriétés physico-chimiques différentes de celles de chaque polyénantiomère. L'isomère méso-lactide est toujours produit en quantité intermédiaire. Il est à différencier du rac-lactide qui correspond à un mélange racémique des isomères L- et D-lactide.

L'isomère D,L du lactide possède deux groupements méthyle en position *trans* l'un de l'autre. Cette molécule possède un point de symétrie et ne comporte aucune activité optique.

2. Les polymères: poly(acide lactique) et poly(lactide)

Malgré le fait que les PLAs soient des polymères synthétisés à partir de lactides cycliques, l'unité de répétition demeure l'acide lactique. Suivant l'isomérisie du monomère de départ, la polymérisation conduira soit à du poly(L-lactide) (PLLA), du poly(D-lactide) (PDLA) ou bien du poly(D,L-lactide) (PDLLA), ce dernier pouvant dériver de la polymérisation du méso- ou du rac-lactide. Le poly(acide lactique), comme son nom l'indique, est directement synthétisé à partir de l'acide lactique (et non à partir du lactide).

2.1 Voies de synthèse

Selon le monomère de départ (lactide ou acide lactique), divers modes de synthèse ont été développés qui conduisent à des polymères différents en terme de masse molaire, indice de polymolécularité et tacticité.

2.1.1 À partir de l'acide lactique

L'acide lactique peut être polymérisé selon deux voies: la condensation/couplage ou la polycondensation par déshydratation azéotrope.

2.1.1.1 Condensation/couplage

Cette polymérisation permet de condenser l'acide lactique sur lui-même en effectuant une attaque nucléophile de la fonction alcool sur la fonction

acide carboxylique de l'unité suivante. Néanmoins, ce mode de synthèse conduit à des PLAs de faibles masses molaires (quelques milliers de $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$), mais possède l'avantage de ne pas requérir l'utilisation de réacteurs sous pression.

Il est possible d'accroître la masse molaire de ces oligomères grâce à l'utilisation de co-amorceurs multi-fonctionnalisés ou bien de divers agents de couplage; ces agents peuvent réagir avec l'une ou l'autre des deux fonctions chimiques présentes (alcool ou acide carboxylique). Plusieurs stratégies sont envisageables :

- L'utilisation en début de polymérisation d'une faible quantité d'un multi-hydroxyl, comme par exemple le glycérol [$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OH}$], conduit à la formation de polymères en étoile, multipliant ainsi par trois la masse molaire du PLA résultant.¹¹ Le même principe peut être utilisé via un multi (acide carboxylique) de faible masse molaire.¹² D'autre part, la faible concentration initiale de molécule polyfonctionnelle n'entraîne peu ou pas de réticulation du milieu.
- En fin de réaction, l'utilisation d'agents de couplage bifonctionnels, servant à lier deux chaînes macromoléculaires entre elles, est un moyen de doubler la masse molaire. Par exemple, l'utilisation de sulfure d'éthylène permet de condenser deux chaînes de PLA entre elles par couplage oxydant au moyen du diméthylsulfoxyde (figure 1.5).¹¹

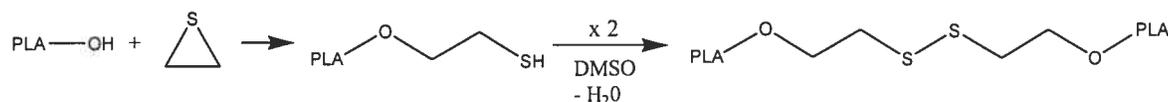


Figure 1. 5 Couplage du PLA par le thiirane en fin de polymérisation

- Il est aussi possible d'utiliser en fin de synthèse une molécule bifonctionnelle insaturée, comme le 2-butène-1,4-diol [$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$] ou l'acide maléique [$\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$], qui

permet ensuite, par réticulation radicalaire, de lier de façon covalente deux oligomères entre eux et ainsi augmenter la masse molaire.^{5,12}

Aucun catalyseur métallique n'est utilisé au cours de ces réactions, ce qui présente l'avantage de conduire à un polymère exempt d'impureté. En effet, de telles impuretés peuvent accélérer la dégradation des polymères et, dans le cas d'applications biomédicales, occasionner de sévères complications.⁵ L'inconvénient majeur de telles méthodes réside dans leur coût élevé de production dû, d'une part, aux multiples étapes de synthèse et de purification et, d'autre part, à l'utilisation de solvants organiques.

2.1.1.2 Polycondensation par déshydratation azéotrope

La polycondensation par déshydratation azéotrope est une méthode qui permet d'obtenir des PLAs de hautes masses molaires sans utiliser d'agent de couplage mais qui nécessite l'emploi de solvants et de catalyseurs. La procédure générale débute par une distillation sous pression réduite de l'acide lactique à 130 °C pendant 2 à 3 h afin d'éliminer la quasi-totalité de l'eau initialement présente. Une solution contenant le catalyseur est ensuite ajoutée et la réaction est laissée à reflux pendant 30 à 40 h.¹³ Le solvant, en se recondensant, passe au travers d'un tamis moléculaire (3 Å) permettant l'élimination de l'eau formée. L'équilibre est ainsi déplacé vers la formation du polymère qui sera ensuite purifié par dissolution / précipitation, puis séché.

De nombreux catalyseurs (métaux et oxydes métalliques) ont fait l'objet d'essais et, pour de faibles températures de polymérisation, les plus hautes masses molaires ont été obtenues grâce aux composés à base d'étain.⁵ Par exemple, un PLA de masse molaire $78 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$ a été obtenu en utilisant seulement 0.01% d'étain métallique en poids par rapport à l'acide lactique (synthèse à 190 °C dans la décaline à reflux pendant 24 h).¹³

La masse molaire dépend essentiellement du taux d'impuretés nucléophiles ou électrophiles présentes dans le milieu, ce qui représente un inconvénient majeur. Comme l'acide lactique provient de la fermentation de produits naturels, il subsiste toujours une quantité non négligeable d'impuretés constituées de divers acides et alcools. Par ailleurs, le catalyseur lui aussi peut contenir diverses impuretés généralement monofonctionnelles conduisant à la terminaison prématurée des bouts de chaînes en croissance. Une pureté extrême de l'acide lactique, du catalyseur ainsi que du réacteur s'avère donc essentielle pour l'obtention de hautes masses molaires.⁵ Ceci oblige à améliorer considérablement la technologie des réacteurs de production et donc le coût global de fabrication des PLAs inhérent à ce mode de synthèse.

Cette méthode n'a pas été choisie car elle nécessite un équipement de synthèse important (vide, haute température), néanmoins, elle a l'avantage de ne pas utiliser de solvant. Industriellement, elle est un bon choix.

2.1.2 À partir du lactide

La polymérisation des PLAs s'effectue le plus souvent par ouverture de cycle à partir du lactide plutôt que par condensation à partir de l'acide lactique, car les conditions de synthèse nécessaires sont moins rigoureuses. Le mécanisme réactionnel dépend du catalyseur mis en jeu. Il existe quatre types de polymérisation: cationique, anionique, coordination/insertion et enzymatique. La polymérisation enzymatique ne sera pas traitée dans ce chapitre et nous renvoyons le lecteur intéressé à la référence 15;¹⁴ Cette synthèse n'a pas été choisie car les rendements sont assez faibles (< 16 %).¹⁵

2.1.2.1 Polymérisation cationique

La première polymérisation du lactide par voie cationique a été réalisée par Kricheldorf *et coll.* au moyen d'acide trifluorométhanesulfonique ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) ou de son dérivé méthylé ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{CH}_3$).^{16,17} Par ce mécanisme, la polymérisation du monomère cyclique s'effectue par rupture de la liaison alkyle-oxygène, selon le mécanisme indiqué à la figure 1.6.

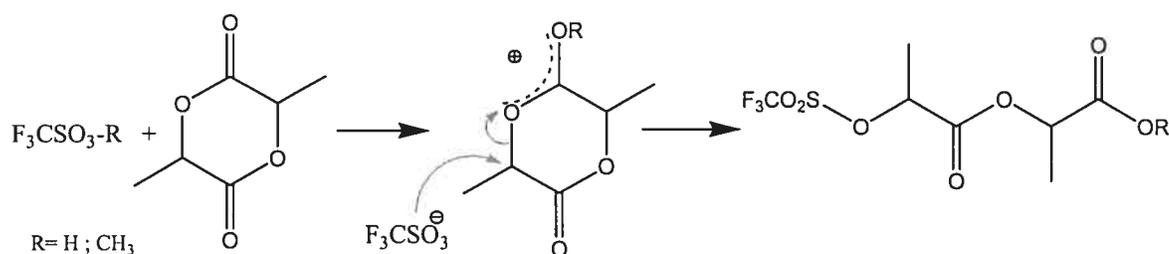


Figure 1. 6 Mécanisme de la polymérisation cationique du lactide⁵

Néanmoins, divers rapports monomère sur amorceur conduisent à des PLAs de viscosités équivalentes, démontrant un mauvais contrôle de la masse molaire. Récemment, un nouveau système catalytique a été mis au point pour la polymérisation de la ϵ -caprolactone¹⁸ et de la δ -valérolactone¹⁹, mais n'a pas polymérisé le lactide. Grâce à ce système qui met en jeu un mélange $\text{HCl}\cdot\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ ou $\text{HCl}\cdot\text{Et}_2\text{O}/\text{alcool}$, le contrôle de la masse molaire devient possible et les indices de polymolécularité obtenus sont inférieurs à 1.25. L'intérêt d'ajouter $\text{HCl}\cdot\text{Et}_2\text{O}$ à l'eau ou à un alcool primaire est que le monomère est protonné et la réaction utilise le mécanisme du "monomère activé" décrite par Penczek *et coll.*²⁰ Sans la protonation du monomère, la polymérisation de ce dernier ne s'effectue pas.

Ce mode de synthèse a été énormément rapporté dans la littérature et de nombreux exemples sont disponibles. Néanmoins, afin d'éviter une quelconque impureté nucléophile, des conditions lourdes de purification sont

nécessaires et, la possibilité d'obtenir un PLA racémisé nous ont conduit à ne pas emprunter cette voie de synthèse.

2.1.2.2 Polymérisation anionique

La polymérisation anionique s'effectue par attaque nucléophile d'un anion sur l'atome de carbone du carbonyle du monomère et la propagation de la chaîne s'établit selon le schéma suivant:

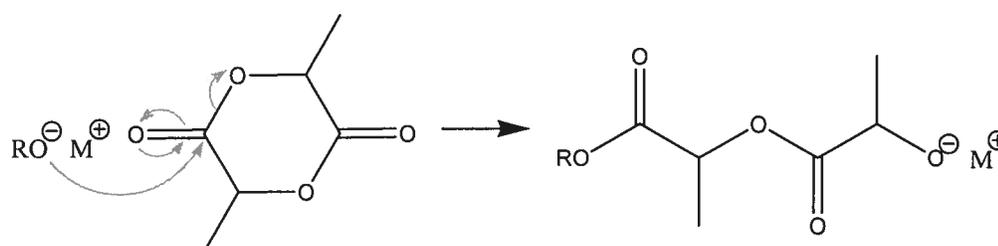


Figure 1. 7 Mécanisme de la polymérisation anionique du lactide⁵

Ce mode de catalyse présente l'avantage de ne pas rompre la liaison alkyle-oxygène (Figure 1.6), donc de ne pas modifier la configuration du carbone chiral. De plus, cette catalyse peut s'effectuer grâce à de nombreux nucléophiles; par contre, les nucléophiles puissants favorisent les réactions de transestérification. Kricheldorf et Kreiser ont démontré que, en présence de *tert*-butanolate de potassium et de butyllithium, la réaction plafonne à une conversion de 80% du fait de réactions secondaires de transestérification et le produit final obtenu est racémique.²¹ En effet, une base trop forte (*n*-, *sec*- et *tert*-butyllithium) peut arracher le proton en α du carbonyle, et le carbanion ainsi créé conduit à la racémisation du centre actif selon le mécanisme indiqué dans la figure 1.8.

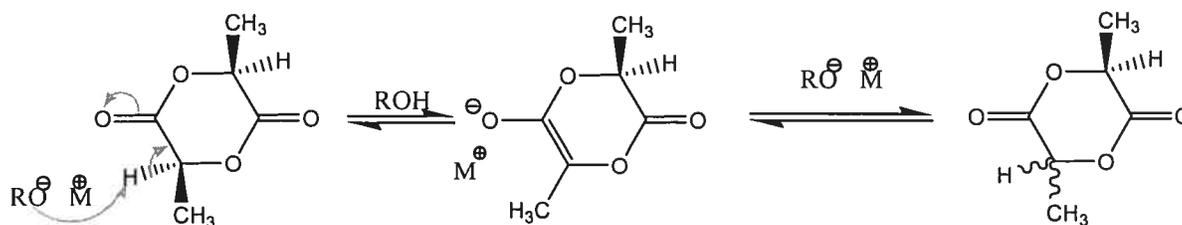


Figure 1. 8 Mécanisme de racémisation lors de la polymérisation anionique⁵

L'utilisation d'une base moins forte comme le méthanolate de potassium conduit à une polymérisation pratiquement quantitative avec des masses molaires contrôlées et des indices de polymolécularité relativement faibles (1.3-1.4).²²

La polymérisation par ouverture de cycle anionique présente l'avantage d'être réactive et entraîne des polymérisations rapides. Néanmoins, cette trop grande réactivité induit aussi une racémisation des PLAs. Pour cette raison, ce mode de synthèse ne sera pas utilisé dans cette étude.

2.1.2.3 Polymérisation par coordination / insertion

Nous avons vu précédemment que les polymérisations cationiques et anioniques du PLA sont sensibles aux impuretés nucléophile ou électrophile et présentent un certain taux de racémisation et de transestérification. De plus, étant conduites en solution, ces méthodes sont peu propices à une production industrielle à grande échelle. Ainsi, la chimie des polymères s'est cherché une autre voie de synthèse des PLAs avec l'introduction de nouveaux catalyseurs moins réactifs à base d'étain, d'aluminium, de zinc et dernièrement de composés à base de métaux de terres rares (yttrium, samarium et lanthane).

Kricheldorf et Serra ont publié en 1984 une étude sur plusieurs catalyseurs métalliques démontrant une efficacité certaine sur la polymérisation en masse du L-lactide avec des rendements presque quantitatifs et de hautes puretés optiques.²³ Le meilleur catalyseur décrit par les auteurs est l'octoate d'étain(II) [Sn(Oct)₂] capable de polymériser le L-lactide à 120 °C avec une conversion de 99%. Le polymère résultant possède un pouvoir rotatoire spécifique de -159°, conforme à un poly(L-lactide) optiquement pur. Cette comparaison s'appuie sur le pouvoir rotatoire spécifique de -150° rapporté en 1959 par Kleine et Kleine pour un PLLA ayant 98.5 % d'unités de répétition de configuration L.²⁴ Néanmoins, aucune information n'a été donnée par Kricheldorf et Serra quant à la masse molaire et l'indice de polymolécularité de ces polymères; seule la viscosité inhérente figure.

L'intérêt de cette synthèse est qu'elle permet de contrôler la masse molaire du polymère en variant le rapport initial monomère sur amorceur; de plus, du fait de la moins grande réactivité du centre actif vis-à-vis de la polymérisation ionique, moins de réactions secondaires surviennent et de plus hautes masses molaires sont obtenues. Ainsi, des PLAs optiquement purs peuvent être synthétisés au moyen de cette méthode. Notre choix portera donc sur ce mécanisme de polymérisation par rapport aux précédents.

2.1.2.3.1 Composés à base d'étain

L'octoate d'étain(II) est le composé ayant reçu le plus d'attention; en effet, il est disponible commercialement, soluble dans la majorité des lactones et permet de catalyser la polymérisation jusqu'à des masses molaires de l'ordre du million.²⁵⁻²⁸ En outre, ce composé est accepté par la *Food and Drug Administration* (FDA), autorisant ainsi l'utilisation de PLAs amorcés par ce dernier pour des applications biomédicales et contenant peu d'amorceur résiduel.

Schwach *et coll.* ont étudié les paramètres influençant la polymérisation et ont montré que la réaction de transésterification secondaire se produisant au cours de la réaction dépend, par ordre d'importance:²⁵

1. De la température de la polymérisation,
2. Du rapport monomère sur amorceur,
3. Et de la durée de polymérisation.

D'autres études ont montré que l'octoate d'étain permet d'obtenir des PLAs de masses molaires contrôlées à condition de l'initier *in situ* avec une quantité connue d'impuretés hydroxyle.²⁹⁻³¹ Puisque l'octoate d'étain doit être activé par échange d'un de ses ligands contre une molécule d'alcool, il n'est plus identique en fin de réaction; le terme exact le définissant est donc "amorceur" et non "catalyseur", contrairement à ce que rapportent un grand nombre d'auteurs dans la littérature.

Duda et Penczek ont développé un modèle de polymérisation réversible,³² qui a été complété par Witzke *et coll.*, donnant ainsi accès à l'étude de la cinétique de polymérisation et à d'autres paramètres tels que le taux de monomère résiduel à l'équilibre, la constante cinétique de propagation, la température plafond de la polymérisation ainsi que les valeurs d'enthalpie et d'entropie.³³ Kowalski *et coll.* ont prouvé au moyen de la spectrométrie de masse MALDI-TOF que la cinétique de catalyse par les composés à base d'étain est d'ordre global 2 (ordre partiel 1 par rapport au monomère et ordre partiel 1 par rapport à l'amorceur).³⁴ Le mécanisme de catalyse de la polymérisation du lactide par l'octoate d'étain est indiqué à la figure 1.9.

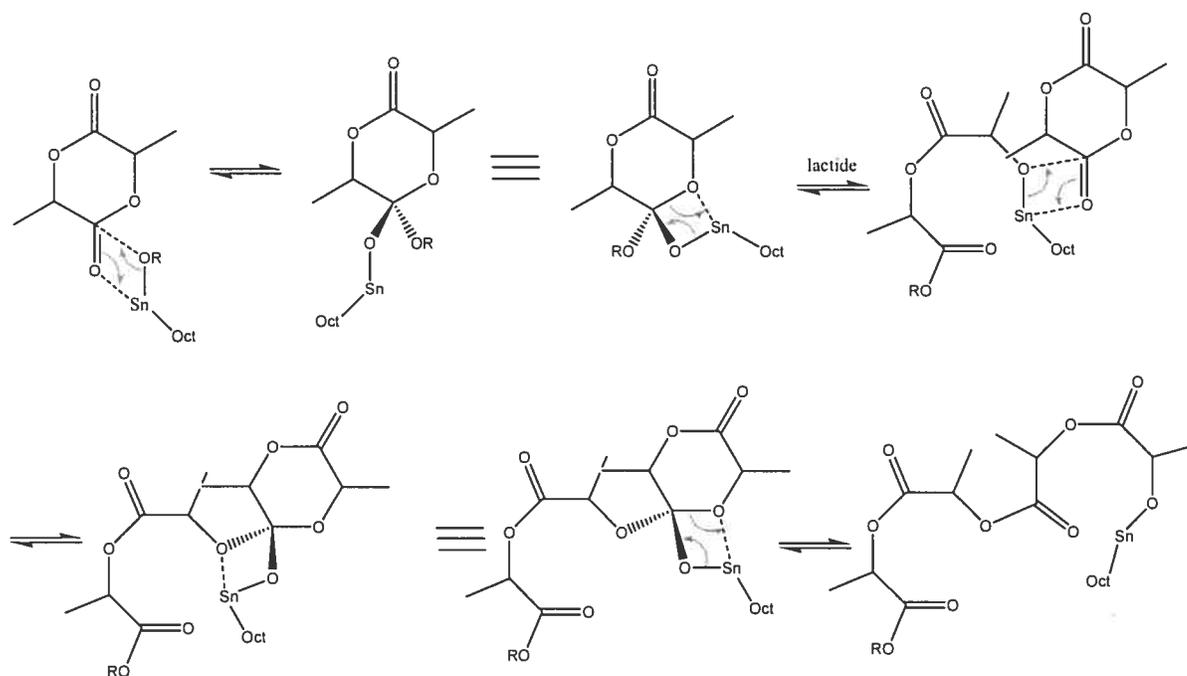


Figure 1. 9 Mécanisme de la polymérisation par coordination / insertion du lactide

Les amorceurs dérivés de l'étain (IV) permettent aussi la polymérisation de diverses lactones, incluant les lactides, mais sont moins utilisés car leur cinétique de réaction est plus lente que celle des dérivés à base d'étain (II).³⁵ Selon les auteurs, la plus faible accessibilité du monomère à l'atome d'étain(IV) pourrait expliquer le fait que l'étain(II) a une constante cinétique de propagation de l'ordre de 10^3 fois plus importante.

2.1.2.3.2 Composés à base d'aluminium et de zinc

Les catalyseurs à base d'alcoolates d'aluminium fonctionnent selon le même mécanisme d'insertion/cooordination que pour l'octoate d'étain et permettent également le contrôle des masses molaires avec de faibles indices de polymolécularité.³⁶ Kricheldorf *et coll.* ont rapporté l'utilisation du 2-

propanolate d'aluminium $[Al(OiPr)_3]$ pour la polymérisation du L-lactide et ont démontré que chacune des chaînes en croissance était initiée par un groupement 2-propanolate et que l'ouverture de cycle s'effectuait par rupture de la liaison acyl-oxygène.³⁷ Dubois *et coll.* ont étudié la cinétique de polymérisation et ont montré l'existence d'une période d'induction de quelques minutes due à l'agrégation des molécules d'amorceur. Ils ont également prouvé le caractère vivant de la réaction.^{38,39}

Néanmoins, l'aluminium a été fortement suspecté d'être une des causes de la maladie d'Alzheimer et leur utilisation industrielle a énormément diminué.¹⁵ À efficacité et réactivité équivalente, les amorceurs à base de zinc leur sont préférés du fait de leur non-toxicité et sont, de plus, utilisés industriellement, vu qu'ils conduisent à des PLAs similaires.⁴⁰

2.1.2.3 Composés à base de métaux de terres rares

McLain *et coll.* ont développé une nouvelle gamme d'amorceurs à base de dérivés de métaux de terre rare: yttrium, lanthane.⁴¹ Ces amorceurs peuvent être utilisés en solution ou en masse et conduisent à des PLAs de masses molaires contrôlées avec des indices de polymolécularité de l'ordre de 1.15. La cinétique de polymérisation est accrue, ne nécessitant souvent que quelques minutes. Ces composés sont relativement nouveaux et le nombre d'articles qui leur sont consacrés va grandissant.⁴²⁻⁴⁷ Néanmoins, de nombreux auteurs ont rapporté que seuls des PLAs de masse molaire maximale de $25 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$ pouvaient être synthétisés avec des dérivés d'yttrium, de samarium, de lanthanide et d'ytterbium.^{42,44,46,48} De plus, Spassky *et coll.* ont rapporté que les dérivés d'yttrium, de samarium et de lanthanide entraînent des taux de transestérification intra- et intermoléculaire allant jusqu'à 70 %.⁴⁶

Ce n'est que tout récemment que Ma et Okuda ont rapporté la synthèse à température ambiante de PLAs de hautes masses molaires ($370 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$).⁴⁹ Par contre, l'amorçage lent de la polymérisation, due à l'activation du centre métallique avec un alcool par échange de ligand, entraîne une large distribution de masses molaires donnant lieu à des indices de polymolécularité assez élevés (1.7 en moyenne). De plus, à conversion complète, des réactions de rétroscissions produisent de nombreux oligomères cycliques ($< 3 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$), augmentant ainsi l'indice de polymolécularité et diminuant la masse molaire des PLAs. Néanmoins, ces résultats préliminaires sont encourageants et ouvrent la possibilité à des polymérisations excessivement rapides produisant des polymères de hautes masses molaires.

Ce mode de synthèse est intéressant du fait qu'il permet des synthèses très rapides. Néanmoins, le fait de ne produire que des PLAs de faibles masses molaires, avec des indices de polymolécularité élevés et avec un taux de réactions secondaires non négligeable nous a conduit à ne pas choisir ce mode de synthèse. Néanmoins, ce dernier semble prometteur.

2.2 Propriétés physico-chimiques des PLAs

2.2.1 Solubilité

L'hexafluoroisopropanol (HFIP) est le meilleur solvant connu des PLAs, mais son coût est prohibitif (environ 1\$ le millilitre pour une pureté de 99%, de source Aldrich). Les solvants chlorés comme le chloroforme ou le dichlorométhane sont aussi d'excellents solvants du PLA. D'autres solvants plus usuels comme l'acétone ou le tétrahydrofurane sont de bons solvants pour des PLAs de faible masse molaire.

2.2.2 Propriétés thermiques

Les PLLA et PDLA sont des polymères semi-cristallins possédant une transition vitreuse (T_g) comprise entre 55 et 60 °C et un point de fusion (T_f) entre 170 et 180 °C.⁵⁰ Le poly(D,L-lactide) (PDLLA) est amorphe et possède la même température de transition vitreuse que les deux isomères optiquement actifs.^{51,52} La cristallisation peut être effectuée en masse⁵³ ou en solution⁵⁴ et conduit à des morphologies variées.

L'enthalpie de fusion d'un cristal parfait de PLLA et de longueur infinie est de 93 J.g⁻¹.⁵⁵ Les PLLAs et PDLAs de synthèse présentent généralement des taux de cristallinité de l'ordre de 30 à 55%.⁵⁶⁻⁵⁸ Néanmoins, ce taux de cristallinité dépend de deux facteurs principaux: la pureté optique et l'histoire thermique du polymère.^{59,60} Cet effet n'est pas propre aux PLAs et a déjà été rapporté pour les poly(α -méthyl- β -éthyl-propiolactone)s par Lavallée et Prud'homme.⁶¹ Par exemple, Brochu *et coll.* ont montré que la température de fusion d'un PDLA optiquement pur est de l'ordre de 183 °C alors qu'elle n'est que de 135 °C pour un PDLA incluant 10% d'unités de répétition de configuration "L".⁵⁹ Perego *et coll.* ont montré qu'un polymère majoritairement amorphe de 23 kg·mol⁻¹ ($\Delta H_f = 8$ J.g⁻¹) subissant un recuit devient semi-cristallin avec une enthalpie de fusion de 65 J.g⁻¹ (taux de cristallinité de 70%).⁶² Il est à noter que la température de fusion de la chaîne polymère augmente avec la masse molaire du polymère.⁶³

2.2.3 Propriétés optiques

La pureté optique (PO) est définie par le rapport entre le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]$ de l'échantillon et le pouvoir rotatoire d'un PLA optiquement pur²⁴ $[\alpha_0]$, selon la relation 1.1.

$$PO = \frac{[\alpha]}{[\alpha_0]} * 100 \quad (1.1)$$

Pour un PLA optiquement pur, le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha_0]$ mesuré est de $\pm 159^\circ$.^{16,64-67}

L'excès énantiomère (*ee*) d'un PLA représente la proportion de l'isomère majoritaire dans l'échantillon selon la relation 1.2.

$$ee = \frac{|D - L|}{D + L} * 100 \quad (1.2)$$

où *D* et *L* représentent les concentrations molaires d'unités de répétition d'acide D et L-lactique. Par exemple, un PLA composé de 10% d'unités acide L-lactique et de 90% d'unités acide D-lactique s'exprime par un excès énantiomère de 80% selon l'équation 1.2.⁵⁹

2.2.4 Propriétés mécaniques

Les PLAs sont des polymères thermoplastiques ayant des propriétés mécaniques intéressantes.⁶⁸ Witzke,⁶⁹ Dorgan *et coll.*⁷⁰ et Loefgren *et coll.*⁷¹ ont comparé ses propriétés à celles du poly(styrène) (PS), du poly(propylène) et du poly(éthylène) haute densité. Ces polymères sont tous dérivés du pétrole et utilisés en millions de tonnes par an; le PS est l'un des polymères de commodité les plus utilisés au monde.⁷² Les propriétés mécaniques du PLA sont similaires à celles du PS.^{1,70} Par contre, une transition vitreuse de 55-60 °C (contre 100 °C environ pour le PS), est un inconvénient majeur et limite les applications des PLAs à des températures inférieures à 50 °C. Néanmoins, les PLAs pourraient être largement utilisés pour des applications de la vie quotidienne, ce qui permettrait de réduire la dépendance au pétrole tout en utilisant un polymère dégradable issu de matières renouvelables.

Pour l'instant, seul le coût de fabrication restreint son utilisation à grande échelle.

2.2.5 Propriétés de dégradabilité

La dégradation du PLA conduit à la formation d'acide lactique, produit naturel de la contraction musculaire. Cet acide lactique est ensuite métabolisé en eau et en dioxyde de carbone selon le cycle de Krebs.^{68,73} Le produit de dégradation du PLA est donc "largement" accepté par l'organisme et n'entraîne aucune réaction cytotoxique, si ce n'est quelques crampes musculaires (acidose lactique). De ce fait, le PLA est un polymère biocompatible pouvant être utilisé dans l'industrie biomédicale et pharmaceutique, à la fois de par ses propriétés mécaniques et de résorbabilité.

2.2.5.1 Hydrolyse

La dégradation du PLA dépend à la fois de facteurs intrinsèques au polymère (masse molaire, indice de polymolécularité, tacticité, cristallinité, bouts de chaînes) et de facteurs extrinsèques (humidité, pH, température).¹⁵ Néanmoins, le facteur le plus important dont dépend la dégradabilité du PLA est son taux de cristallinité. La dégradation du PLA procède par hydrolyse de la liaison ester en deux étapes.⁶⁸ Dans un premier temps, l'eau pénètre les zones amorphes du polymère, qui sont moins denses que les zones cristallines et entraîne l'hydrolyse des chaînes par rupture des liaisons esters.⁵⁶ Il en résulte des chaînes plus courtes et un matériau comportant des zones érodées majoritairement cristallines. Dans un second temps, ces zones cristallines sont attaquées et à leur tour dégradées jusqu'à ce que le matériau soit totalement hydrolysé.^{68,74,75}

2.2.5.2 Action du pH

Le pH a lui aussi une influence significative sur la dégradation de films de PLA. Tsuji et Nakahara ont montré que la cinétique de dégradation est similaire en milieu acide (HCl, pH 2) et neutre (tampon phosphate, pH 7.4) à 37 °C.⁷⁶ L'hydrolyse s'effectue de façon homogène selon la section transversale du film par un phénomène d'érosion de masse et les résidus d'hydrolyse sont piégés dans les poches érodées du film.⁷⁷ Par contre, en milieu basique (NaOH, pH 12), la cinétique d'hydrolyse est plus rapide, ce qui signifie que les ions hydroxyle ont un meilleur effet catalytique sur l'hydrolyse de la liaison acyl-oxygène que les ions hydronium. L'hydrolyse ne se produit qu'en surface du film et les résidus de l'hydrolyse sont relargués en solution, diminuant ainsi l'épaisseur du film.^{55,78}

2.2.5.3 Influence des bouts de chaîne

La nature des bouts de chaînes a aussi une influence sur la dégradabilité du PLA. Tracy *et coll.* ont montré que le fait de substituer le bout de chaîne ester (amorçage par un alcool) par une fonction acide carboxylique (simple amorçage par de l'eau) accélère l'absorption de l'eau et la dégradation *in vitro*.⁷⁹ La fonction acide carboxylique a pour effet d'augmenter l'hydrophilie du PLA et d'accélérer son hydrolyse. Middleton et Tipton ont remplacé ce même bout de chaîne d'un copolymère poly(DL-lactide-co-glycolide) par un poly(éthylène glycol) et ont montré une augmentation de l'absorption de l'eau, mais sans aucune accélération de la dégradation.⁶⁸ Les auteurs suggèrent que la présence de l'éthylène glycol augmente l'hydrophilie du polymère sans toutefois diminuer le pH du milieu environnant.

De la même façon, Wiggins *et coll.* ont comparé l'absorption de l'eau et la dégradabilité de PDLLAs dihydroxy ou diacide carboxylique.⁸⁰ Le polymère ($5 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$) fonctionnalisé aux deux extrémités par des fonctions acide

carboxylique absorbe 200% de son poids originel en eau contre seulement 20% pour le polymère dihydroxylé et, est dégradé plus rapidement que son homologue dihydroxylé.

2.2.5.4 Dégradation enzymatique

Iwata et Doi ont montré que la protéinase K accélère l'hydrolyse des PLAs. Dans un premier temps, l'hydrolyse s'amorce sur la tranche des cristaux hexagonaux ou en losange pour former un cristal grossièrement circulaire (figure 1.10).⁸¹ Dans un second temps, la taille du cristal décroît, l'épaisseur des lamelles demeurant constante. L'hydrolyse s'effectue sur la tranche de la lamelle et non au niveau des repliements de chaînes, ce qui n'entraîne pas de diminution de la masse molaire des chaînes de PLLA, puisqu'elle est processive le long de la chaîne (figure 1.11a).⁸² Par ailleurs, le fait d'inclure dans la chaîne de courtes séquences de quelques unités de D-lactide génère un défaut qui interrompt l'hydrolyse enzymatique.⁸³ Lorsqu'une couche de la lamelle est "digérée", elle peut passer à la couche sous-jacente. Par contre, lorsqu'elle rencontre un lien entre deux lamelles cristallines adjacentes ("chaîne-pont"), l'hydrolyse s'arrête. Ce processus explique la faible variation de masse molaire observée sur un film de poly(β -hydroxybutyrate) (PHB) en cours de dégradation.⁸² Par opposition, une hydrolyse réalisée à l'aide d'une enzyme agissant sur les repliements de chaînes (figure 1.11b) est caractérisée par une diminution de la masse molaire et de l'épaisseur de la lamelle.⁸⁴ L'étude de l'action de la protéinase K sur des films de PLLA ayant des taux de cristallinité variables a montré que la perte de masse est plus importante dans les zones amorphes que dans les zones cristallines.⁸⁵

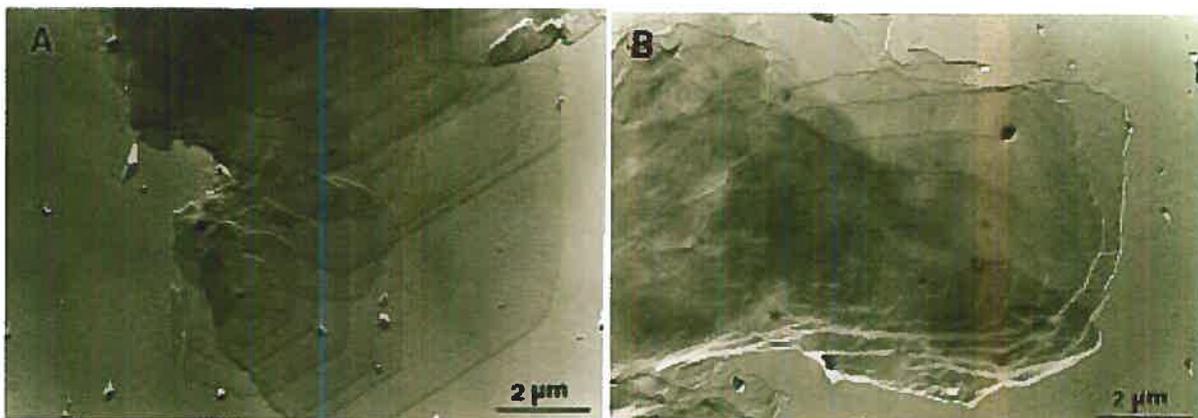


Figure 1. 10 Images de microscopie électronique à transmission de cristaux hexagonaux de PLLA après hydrolyse enzymatique par la protéinase K à 37 °C après 20 h (A); après 50 h (B)⁸¹

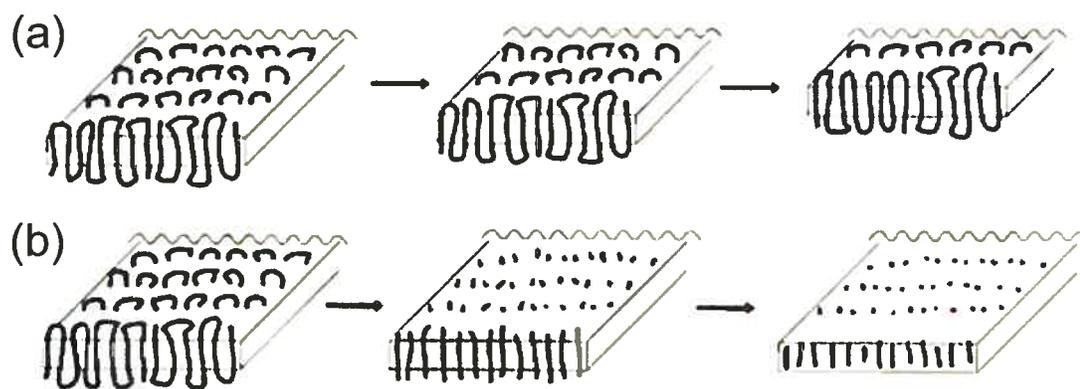


Figure 1. 11 Processus d'hydrolyse d'une lamelle cristalline par attaque sur la tranche de la lamelle (a) et sur les repliements de chaîne (b)⁸²

2.2.6 Applications des PLAs

Grâce à leur propriété de dégradabilité, les PLAs sont souvent utilisés pour des applications biomédicales et pharmaceutiques. De plus, ils peuvent aussi être utilisés dans la vie quotidienne, le but premier étant de réduire l'utilisation des matières plastique dérivant du pétrole.

2.2.6.1 Applications biomédicales et pharmaceutiques

Les PLAs peuvent être utilisés seuls ou bien en combinaison avec d'autres polymères (sous forme de copolymères ou de mélanges). La polymérisation à haute température (170-220 °C) telle qu'employée dans l'industrie, permet des polymérisations rapides mais, à l'équilibre, la concentration en lactide résiduel dans le polymère est élevée, de l'ordre de 3 à 5%.³³ Le lactide résiduel entraîne une diminution de la stabilité du polymère qui devient facilement hydrolysable en acide lactique ou acide lactoylactique (dimère non-cyclique de l'acide lactique), molécules elles-mêmes capables de catalyser également la dégradation du squelette polyester.⁶⁸ De plus, pour des applications médicales où une haute pureté est requise, le monomère peut être considéré comme une impureté potentiellement gênante. Il peut être éliminé par dissolution/précipitation du polymère, mais cette purification nécessite l'emploi de solvants qui risquent, à leur tour, d'être piégés au sein du matériau. Les exigences minimales requises pour l'utilisation de tels polymères en tant qu'applications en milieu biologique sont, dans l'ordre: la non-toxicité, les propriétés mécaniques, la stérilisabilité et la biocompatibilité.⁸⁶ La plupart des matériaux utilisés à des fins biomédicales appartiennent à la grande famille des polyesters, et les PLAs utilisés sont soit des homopolymères, soit des copolymères de lactide/glycolide (le glycolide est l'analogue achiral du lactide sans les deux groupements méthyle).⁶⁸

2.2.6.1.1 Applications biomédicales

Le choix d'un matériau pour une utilisation biomédicale est dicté, entre autres, par la durée de dégradation et les propriétés mécaniques désirées. Le taux de cristallinité est déterminant pour ajuster le temps de dégradation. Par ailleurs, la température de transition vitreuse est un autre facteur important puisqu'une T_g aux alentours de la température physiologique (37 °C) conduit à un matériau plus flexible qu'il ne l'est à température ambiante.

La cristallinité du PLA est néanmoins le facteur le plus influent sur la dégradation du matériau, c'est-à-dire la perte de ses propriétés mécaniques. Bergsma *et coll.* ont montré que des implants en PLLA de haute masse molaire ($\overline{M}_n = 760 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$) sont peu dégradés après 5.7 ans,⁸⁷ alors que ceux en PDLLA amorphe (\overline{M}_n non rapportée) sont totalement dégradés au bout d'un an environ.⁶⁸ Les copolymères à base de glycolide sont très souvent préférés aux homopolymères car en variant simplement le pourcentage de glycolide à incorporer, leur taux de cristallinité est modulable et donc leur temps de dégradation varie. Le poly(glycolide) pur est un polymère semi-cristallin qui devient amorphe lorsqu'il est copolymérisé avec plus de 50% en moles de D,L-lactide.⁶⁸ La cristallinité du copolymère diminue avec le pourcentage de D,L-lactide et pour une composition 50/50, correspondant à un matériau amorphe, la durée de résorption complète *in-vivo*, est de l'ordre de 1-2 mois au lieu de 6-12 mois pour du poly(glycolide) pur.

Suivant le taux de cristallinité des PLAs, les applications des ces matériaux peuvent être: les fils de suture bio-résorbables, les supports de milieu de croissance ainsi que les attelles orthopédiques (y compris leurs vis de fixation). Ces dernières constituent la part de marché la plus importante de l'utilisation des PLAs dans le secteur biomédical. Concernant les fils de sutures bio-résorbables, on peut citer le *Phantom Suture Anchor* de DuPuy

(fabriqué en PLLA pur), le *Biologically Quiet*[™] de Innovasive Devices (fabriqué en PDLGA 85/15) et le *SD SorbE-Z TAC*[®] de Surgical Dynamics (fabriqué en poly(L-lactide-co-glycolide), PLGA 82/18). Pour les attelles orthopédiques, on peut citer les *Smart Pins* (plaques de fixation) et les *SmartScrews* de Bionx Implants (vis de fixation) fabriqués en PLLA pur et utilisés pour la consolidation de fractures (figure 1.12).

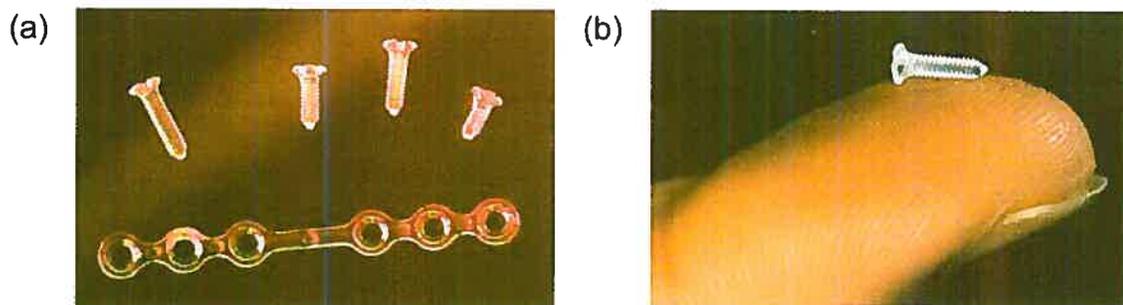


Figure 1. 12 Photographies de plaque et vis de fixation en PLLA (a) et à taille réelle (b)

La nécessité de régénération des tissus ou des organes a conduit à l'émergence de l'ingénierie tissulaire. Des cellules en culture sont incorporées à l'intérieur d'un matériau biodégradable qui, une fois transplanté dans la zone à reconstruire, les libérera progressivement et pourront ainsi proliférer de nouveau afin de reconstruire la matrice cellulaire.⁸⁸ L'objectif à long terme de la reconstruction tissulaire est de substituer le greffage d'organes (artificiels ou provenant de dons) à celui de tissus propres au patient. Ceux-ci étant plus fonctionnels et surtout biocompatibles, ils pourront ainsi prévenir les phénomènes de rejet.⁸⁶ La porosité du matériau est importante pour le ciblage de certains types de cellules selon leur taille, le transport des nutriments et l'élimination des déchets, alors que sa topographie est importante pour l'obtention d'une bonne adhésion des cellules. Malheureusement, l'hydrophobie du PLLA défavorise l'adhésion des cellules dans les pores du matériau.⁸⁹ Une alternative, grâce à un traitement au *plasma*, permet de créer des reliefs et des cavités sur le matériau afin

d'améliorer les propriétés d'adhésion et donc de prolifération des cellules sur le PLLA.⁹⁰ Le PLGA poreux, quant à lui, peut être obtenu par gonflage au CO₂.⁹¹ Les matériaux poreux présentent un immense avantage car la vascularisation peut se développer à l'intérieur même du matériau.⁹²⁻⁹⁴ En plus du PLGA, d'autres copolymères à base de PLA ont été synthétisés en vue de ce type d'applications, par exemple les copolymères à base de poly(éthylène glycol),^{95,96} de phospholipides⁹⁷ ou encore d'acrylamide.⁹⁸

2.2.6.1.2 Applications pharmaceutiques

Avec les progrès de la médecine et les avancées sans cesse croissantes du relargage contrôlé, les principes actifs peuvent maintenant atteindre un point cible précis (cellule, tissu, organe) au lieu de diffuser dans l'intégralité de l'organisme. De façon générale, la substance active est encapsulée à l'intérieur d'un vecteur qui la conduira jusqu'au site cible. L'utilisation de vecteurs polymères biodégradables permet d'une part de réduire les phénomènes de cytotoxicité, et d'autre part une libération progressive du principe actif au fur et à mesure de sa biodégradation, d'où l'appellation relargage "contrôlé". Les vecteurs polymères utilisés sont, le plus souvent, sous forme de microsphères.^{86,99-103}

2.2.6.2 Polymère de commodité

Depuis les années 1940, certains polymères synthétiques sont produits en grands volumes et l'industrie de l'emballage a été révolutionnée par les polymères à base de dérivés du pétrole comme le poly(styrène), le poly(éthylène), le poly(propylène), le poly(chlorure de vinyle)... Néanmoins, cette industrie est confrontée à deux problèmes majeurs: l'utilisation de produits issus de ressources non renouvelables et le stock mondial de pétrole. De plus, il est à noter que le temps de dégradation de ces polymères

se situe entre 500 et 1000 ans alors qu'il n'est que de quelques mois à quelques années pour les PLAs.

Les polymères représentent environ 6% en poids des déchets mondiaux et, dû à leur faible densité, équivalent à un large volume qui soulève un problème environnemental. Pour pallier à cela, trois stratégies se profilent en parallèle: le compostage, l'incinération et le recyclage. En 1995, on estimait la masse de déchets plastiques à 16 millions de tonnes, dont seulement 25% ont été incinérés afin de produire de l'énergie et 14% ont été enterrés.¹⁰⁴ Une partie de ces déchets se perd dans la nature et on estime qu'ils sont à l'origine de la mort de 100000 animaux marins et d'un à deux millions d'oiseaux de mer par année.¹ L'avantage de l'incinération des plastiques réside dans leur haute valeur calorifique, mais les usines doivent assurer une combustion complète de ces matériaux sans relâcher de gaz toxiques dans l'atmosphère. Le recyclage, quant à lui, est confronté à deux défis: premièrement l'identification/séparation des différents plastiques constituant les déchets, et deuxièmement la production de matériaux recyclés qui soit économiquement viable. Les matériaux issus du recyclage du poly(éthylène téréphtalate) et du poly(chlorure de vinyle) sont utilisés en tant que fibres d'isolation thermique (duvet, manteau) alors que ceux issus du poly(styrène), du poly(éthylène), et du poly(propylène) sont utilisés dans une large gamme de produits domestiques (étui de disque compact, caisse de rangement, tuyau, sac poubelle).

Ainsi, l'industrie s'est tournée vers une quatrième voie, l'utilisation de polymères biodégradables. Ceux-ci peuvent être de deux types, soit des matières naturelles connues pour se dégrader, ou bien des polymères modifiés chimiquement afin de faciliter leur dégradation (par réaction photochimique, par exemple).¹⁰⁴ La cellulose, molécule naturelle la plus abondante sur Terre, a donc été exhaustivement étudiée en vue d'applications pour l'industrie de l'emballage (sac en papier par exemple). Pour améliorer sa biodégradabilité et ses propriétés mécaniques (élongation

à la rupture par exemple)¹⁰⁵, la cellulose doit subir différents traitements chimiques afin de la rendre hydrolysable par des lipases, enzymes sécrétées par des microorganismes.⁸⁶ Cependant, les lipases ne sont pas capables d'hydrolyser les poly(esters) possédant un ou plusieurs carbone(s) asymétrique(s), comme le PLGA par exemple.¹⁰⁶

Des polymères issus de ressources renouvelables, tels que le PLA et le PGA, sont potentiellement intéressants pour des applications industrielles comme l'emballage alimentaire du fait de leur biocompatibilité et de leur dégradabilité en molécules non toxiques (figure 1.13). Néanmoins, ces polymères sont facilement hydrolysables ce qui limite leur utilisation en tant qu'emballage. Afin d'améliorer leurs propriétés mécaniques (élongation à la rupture, résistance à l'impact), des plastifiants et des additifs sont ajoutés ce qui permet aussi de réduire les coûts de production.



Figure 1. 13 Applications industrielles du PLA: (a) verre "jetable" (Biocorp)¹⁰⁷, (b) bouteilles (ecoPLA™ - Cargill)¹⁰⁸ et (c) tapis automobile (Ecodea™ - Toray)^{109,110}

Les grandes compagnies productrices de PLA à usage industriel sont :

- Biocorp - verres et vaisselle jetables¹⁰⁷
- Cargill (ecoPLA™) - bouteilles et contenants¹⁰⁸
- Toray / Toyota (Ecodea™) - fibres pour tapis automobile^{109,110}
- Hycail - plateaux, bouteilles et contenants¹¹¹
- Galactic - vaisselle jetable¹¹²

3. Phénomène de stéréocomplexation

Certains énantiomères de configuration opposée forment spontanément un stéréocomplexe lorsqu'ils sont mélangés et ce stéréocomplexe possède généralement des propriétés physico-chimiques différentes de chacun des deux énantiomères pris séparément. La formation de ce stéréocomplexe peut avoir lieu aussi bien avec de petites molécules organiques que de grands édifices macromoléculaires, tels que les polymères.⁶¹

3.1 Polymères

On appelle complexation l'association entre deux atomes ou groupes d'atomes. Un type d'association stéréosélective de deux molécules optiquement actives de même structure chimique mais de configuration opposée est appelé stéréocomplexation.¹¹³ Watanabe *et coll.*¹¹⁴ et Fox *et coll.*¹¹⁵ ont observé la formation d'un stéréocomplexe lors du mélange d'un poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA) isotactique avec un PMMA syndiotactique. En poursuivant cette étude, Challa *et coll.* ont montré par diffraction des rayons X et par calorimétrie différentielle, l'apparition d'une structure cristalline lors de la formation du stéréocomplexe alors que chaque polyénantiomère est amorphe.^{116,117} Hatada *et coll.* ont démontré la formation d'un stéréocomplexe entre le R-(+)- et le S-(-)- α -poly(méthacrylate de méthylbenzyle) par la technique de biréfringence *in-situ* et par spectroscopie

RMN ^1H .¹¹⁸ Chaque polyénantiomère possède un point de fusion de 81 °C alors que le stéréocomplexe fond à 230 °C. Fukuzawa *et coll.* ont démontré la formation de stéréocomplexes entre énantiomères de poly(glutamate de γ -benzyle) par calorimétrie différentielle et par diffraction des rayons X.¹¹⁹ Dumas *et coll.* ont montré qu'un poly(sulfure de 2-*tert*-butyléthylène) isotactique possède un point de fusion d'environ 160 °C, alors que le stéréocomplexe correspondant présente un point de fusion de 205 °C,¹²⁰ Matsubayashi *et coll.* ont par la suite prouvé la formation de ce stéréocomplexe par diffraction des rayons X.¹²¹ En 1984, Grenier et Prud'homme ont montré le premier polyester capable de former un stéréocomplexe; ils ont établi que deux poly(α -méthyl- α -éthyl- β -propiolactones) de configuration opposée forment un stéréocomplexe possédant un point de fusion de 202 °C contre 160 °C pour chaque polyénantiomère.¹²²

Par contre, tous les polymères optiquement actifs ne conduisent pas systématiquement à la formation d'un stéréocomplexe. Par exemple, Sakakihara *et coll.* ont montré que deux poly(sulfures de propylène) optiquement actifs et de configuration opposée ne forment pas une nouvelle entité, mais plutôt un mélange de cristallites S et R.¹²³

3.2 PLAs

En 1988, Murdoch et Loomies ont été les premiers à montrer qu'un mélange de deux polyénantiomères de PLAs de configuration opposée formait une nouvelle phase cristalline possédant un point de fusion supérieur de 50 °C à chaque polyénantiomère.¹²⁴ Ils ont aussi montré que les propriétés mécaniques du mélange étaient améliorées, de même que la résistance aux solvants. Pendant la même période, Ikada *et coll.* ont introduit le terme de stéréocomplexation pour les PLAs et ont étudié les propriétés thermiques et cristallographiques du stéréocomplexe.²⁹

Par la suite, de nombreuses études ont été réalisées afin de caractériser les propriétés physico-chimiques de ce stéréocomplexe et le phénomène de stéréocomplexation, dont la plupart ont été réalisées par Tsuji.^{60,63,65,125-127} De Santis et Kovacs ont montré que le PLLA possède une hélice gauche 10_3 (c'est-à-dire dix unités de répétition par trois tours d'hélice) et 3_1 pour le stéréocomplexe.¹²⁸ Okihara *et coll.* ont montré que la structure cristalline du stéréocomplexe est une maille triclinique avec des paramètres de maille $a=b=0.916$ nm, $c=0.870$ nm, $\alpha=\beta=109.2^\circ$ et $\gamma=109.8^\circ$.¹²⁹ Brizzolara *et coll.* ont proposé, par étude de diffraction de poudres et modélisation moléculaire, l'établissement d'interactions de type van der Waals entre les atomes d'oxygène et d'hydrogène afin d'expliquer la stabilisation thermique du stéréocomplexe.¹³⁰

Le phénomène de cristallisation du stéréocomplexation en lui-même a également été étudié. La plupart des études ont été réalisées en milieu fondu par calorimétrie différentielle,¹³¹ spectroscopie FTIR^{131,132} et diffraction des rayons X.^{131,133} Du fait de l'inadaptabilité de machines pour permettre une étude dynamique en solution, une seule étude cinétique a porté sur la stéréocomplexation en solution, mais les auteurs ne se sont intéressés qu'à l'aspect morphologique et thermique des stéréocomplexes à l'état solide en fin de stéréocomplexation, et non à l'étude dynamique en solution.¹³⁴

Tsuji *et coll.* ont montré que la formation d'un stéréocomplexe est favorable dans plusieurs solvants: dichlorométhane, chloroforme, benzène, dioxane et acétonitrile.^{65,134,135} Ils ont aussi montré par calorimétrie différentielle que la formation du stéréocomplexe en solution dépend de la vitesse d'agitation, le seuil minimal correspondant à 50 tours par minute. Dans les solvants tels que le dichlorométhane, le chloroforme, le benzène et le dioxane, les polyénantiomères et le stéréocomplexe sont solubles à température ambiante. Par contre, dans l'acétonitrile, les polyénantiomères

ne sont solubles qu'à partir de 40 °C alors que le stéréocomplexe, une fois formé, est insoluble quelle que soit la température.¹³⁴

4. Objectifs de cette étude

Dans la littérature, de nombreux PLAs ont été synthétisés utilisant divers types de polymérisations, de catalyseurs, de conditions expérimentales qui ont amené des polymères soit optiquement actifs, soit avec des masses molaires contrôlées et de faibles indices de polymolécularité (I_p), allant des faibles aux fortes masses molaires ($500 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$). Néanmoins, ces polymères ne conjuguent pas ces trois propriétés. Le but de cette étude est la synthèse de PLAs optiquement purs, dont la masse molaire est contrôlée et dont l'indice de polymolécularité est faible.

Pour ce faire, nous verrons au chapitre II le mode de synthèse par polymérisation par ouverture de cycle à partir de lactides optiquement purs. Afin d'éviter la racémisation du polymère produit, la synthèse sera conduite dans des conditions douces, en solution dans le toluène à 70 °C. Ensuite, nous caractériserons les propriétés optiques de ces polymères, par spectroscopie RMN ^{13}C et polarimétrie, ainsi que leurs propriétés thermiques par DSC.

Au chapitre III, les masses molaires et les indices de polymolécularité des différents PLAs synthétisés seront caractérisés. Pour ce faire, diverses techniques de caractérisation (spectroscopie RMN ^1H , GPC-RI, GPC-MALS, diffusion de neutrons aux petits angles, et spectrométrie MALDI-TOF) seront utilisées afin de vérifier le contrôle sur la masse molaire et le I_p .

Le chapitre IV sera consacré à l'étude de la cinétique de la réaction de polymérisation afin de voir l'évolution dans le temps de plusieurs paramètres. Dans une première partie, nous nous intéresserons au suivi de la masse

molaire du PLA synthétisé et du taux de conversion de la polymérisation. Cette étude a pour objet l'obtention des constantes cinétiques de propagation ainsi que des concentrations de monomère à l'équilibre de la réaction. Dans une seconde partie, le suivi de la réaction de polymérisation sera effectué au moyen de la spectrométrie de masse MALDI-TOF et montrera la présence, en plus des pics attendus, d'une seconde famille de pics attribuables à une réaction secondaire au cours de la polymérisation.

Chapitre II: Synthèse de PLAs et caractérisation des propriétés optiques et thermiques

La première partie de ce chapitre sera consacrée à l'étude et l'optimisation des conditions expérimentales nécessaires à l'obtention d'une gamme de PLAs optiquement purs, de masses molaires contrôlées et de faibles indices de polymolécularité. Ces conditions de polymérisation nous ont conduit à la synthèse de deux séries d'homopolymères optiquement purs de masses molaires comprises entre 1 et 35 kg·mol⁻¹. La spectroscopie RMN ¹³C, la polarimétrie et la DSC permettront de déterminer la pureté optique des PLAs synthétisés.

1. Synthèse des PLAs

1.1 Conditions expérimentales

L'étude de la polymérisation des lactides par ouverture de cycle a été exhaustivement décrite dans la littérature.^{15,71,89} Le mécanisme catalytique le plus souvent rencontré est de type insertion/coordination car il permet d'accéder à des PLAs de hautes masses molaires. Un grand nombre de protocoles expérimentaux ont été rapportés et ils diffèrent selon la température réactionnelle, le type de polymérisation (masse ou solution), le système amorceur/co-amorceur ainsi que les énantiomères lactides utilisés. Ces diverses conditions opératoires ont conduit à la synthèse de PLAs possédant des architectures variées, des masses molaires contrôlées ou non, des puretés optiques et des indices de polymolécularité variables.

1.1.1 Choix des monomères / amorceur / co-amorceur

Les monomères utilisés (L- et D-lactides) proviennent de la compagnie Purac Inc. et leur pureté initiale est de 99.5%. Cette pureté n'est pas suffisante pour l'obtention de PLAs optiquement purs et nécessitera donc une purification plus poussée par recristallisations successives (voir le paragraphe II.1.2.1).

Un des défis de notre étude est de synthétiser des PLAs optiquement actifs possédant une haute pureté optique. La pureté optique peut dramatiquement chuter lorsque des réactions parasites de racémisation et de transestérification se produisent au cours de la polymérisation. Elles dépendent principalement de deux facteurs: l'amorceur utilisé et la température réactionnelle. Les amorceurs à base d'étain sont les plus couramment utilisés, car les réactions parasites qu'ils induisent sont relativement limitées à faible température réactionnelle²³ par rapport aux composés à base de zinc.²⁵ Les dérivés chlorures des composés à base de zinc conduisent à environ 80% de transestérification contre seulement 15 à 25% pour les amorceurs à base d'aluminium.¹³⁶ Pour ces différentes raisons, les amorceurs à base d'étain, et plus particulièrement le bis-2-éthylhexanoate d'étain (II) sont considérés comme des amorceurs de choix et donc classiquement utilisés à la fois en recherche fondamentale et appliquée ainsi qu'en industrie. Sa grande efficacité combinée à sa disponibilité commerciale font que notre choix s'est donc naturellement tourné vers lui.^{6,137}

Il a été abondamment démontré dans la littérature que le pouvoir nucléophile du groupement 2-éthylhexanoate de l'octoate d'étain est trop faible pour amorcer la réaction de polymérisation par ouverture de cycle. Il est donc nécessaire de l'activer *in situ* au moyen d'une molécule contenant une fonction alcool^{5,38,63,64,138,139} (ou amine¹⁴⁰). Cette "impureté" hydroxyle, généralement un alcool primaire, peut être initialement présente dans le milieu réactionnel (eau résiduelle) ou bien volontairement additionnée au

milieu. Néanmoins, en maîtrisant la quantité de fonctions hydroxyles, il est possible de contrôler le nombre de molécules d'octoate d'étain activées, c'est-à-dire le nombre de sites actifs en croissance ce qui permet ainsi un bon contrôle de la masse molaire des PLAs obtenus.^{26,65,137,141,142}

Dans cette optique, nous avons choisi d'utiliser le 2,2-méthoxyéthoxyéthanol (MEE) puisque de Jong *et coll.* ont montré que l'utilisation de ce co-amorceur permet un très bon contrôle de la masse molaire des PLLAs jusqu'à un degré de polymérisation égal à 30 unités de répétition.²⁶ Néanmoins, la polymérisation a été réalisée en masse et a conduit à des indices de polymolécularité jusqu'à 2.0 pour les plus hautes masses molaires. De Jong *et coll.* se sont limités à synthétiser des oligomères, mais le concept reste valable afin d'obtenir des PLAs de masses molaires contrôlées plus élevées. De plus, ce co-amorceur possède un point d'ébullition de 194 °C à pression atmosphérique et peut ainsi être utilisé à la fois pour une polymérisation en masse comme en solution. En outre, il est commercialement disponible et possède un groupement méthoxy facilement identifiable en spectroscopie RMN ¹H sous forme d'un singulet dont l'intégration permettra la détermination précise de la masse molaire du polymère.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, le contrôle de la réaction de polymérisation dépend essentiellement du taux d'impuretés hydroxyles (eau résiduelle et/ou co-amorceur) présentes dans le milieu. Ainsi, pour obtenir le meilleur contrôle possible, le milieu doit être strictement anhydre tout au long de la réaction de polymérisation, ce qui signifie une verrerie flambée plusieurs fois sous vide juste avant réaction, des réactifs préalablement déshydratés ainsi qu'un milieu initialement exempt d'eau résiduelle et hermétiquement fermé sous atmosphère d'argon sec constante.

1.1.2 Choix des conditions expérimentales

Kricheldorf et Serra ont démontré qu'une température de réaction supérieure ou égale à 180 °C en présence d'octoate d'étain (II) par polymérisation en masse entraînait une racémisation assez significative du PLLA.²³ Par exemple, pour des températures de 120, 150 et 180 °C, le pouvoir rotatoire spécifique du PLLA est de -159, -147 et -116°, respectivement, correspondant à un excès énantiomère de 92% à 150 °C et 73 % à 180 °C par rapport au PLLA synthétisé à 120 °C ($ee = 100\%$). De plus, une diminution significative de la viscosité du polymère survient ainsi qu'une coloration brune du solide initialement blanc. Cette même coloration nous est apparue lors des premiers essais de synthèse au laboratoire par polymérisation en masse à des températures supérieures à 150 °C et ce phénomène a été accompagné d'un accroissement de l'indice de polymolécularité (1.9 - 2.1 à 179 °C contre 1.3 - 1.4 à 110 °C). Pour pallier à cet élargissement de la distribution de masses molaires, la synthèse a par la suite été conduite dans des conditions plus douces par polymérisation en solution, préférée à celle en masse. Dans la littérature, la polymérisation des lactides en solution a été étudiée dans plusieurs solvants et à différentes températures.^{27,66,142,143} Le chloroforme est un bon solvant des PLAs mais la polymérisation n'a pas lieu en utilisant ce dernier. Néanmoins, la plupart du temps, la synthèse en solution est majoritairement réalisée dans le toluène qui représente donc le meilleur solvant de polymérisation puisque tous les réactifs y sont solubles (monomère, amorceur et co-amorceur). Cependant, la solubilité totale du monomère n'est atteinte qu'à partir de 70 °C pour la concentration initiale de 1 mol·L⁻¹. Cette température a donc été définie comme seuil minimal pour solubiliser le monomère mais aussi minimiser les réactions secondaires de racémisation et de transestérification pouvant potentiellement survenir à plus haute température.

D'autre part, des tests préliminaires de polymérisation en masse du DL- et L-lactide ont été réalisés et on montrés des masses élevés (~ 200 kg·mol⁻¹)

mais des indices de polymolécularité assez élevés (entre 1.3 et 1.7). D'autre part, les PLAs subissaient une racémisation croissante et non négligeable entre 100 et 180 °C, ce qui nous a fait abandonner la polymérisation en masse.

1.1.3 Purification des réactifs

Chaque réactif doit être purifié afin d'éliminer les impuretés hydroxyles qui pourraient diminuer le contrôle de la masse molaire et fausser les rapports monomère / amorceur / co-amorceur. Le monomère doit être purifié de l'acide lactique résiduel par trois recristallisations successives dans l'acétate d'éthyle, puis déshydraté. L'amorceur, composé hygroscopique, contient des molécules de ligands libres (acide 2-éthylhexanoïque) et doit être distillé sous pression réduite. De même, le co-amorceur doit être distillé sous pression réduite afin d'éliminer l'eau résiduelle présente. Enfin, tous les solvants utilisés proviennent, soit d'un système de purification de solvants, soit sont redistillés le cas échéant.

1.2 Étude de la polymérisation

1.2.1 Synthèse des poly(lactide)s

Toutes les réactions de polymérisations ont été effectuées selon le même protocole expérimental. Seule la synthèse du PLLA de plus haute masse molaire (**L-11**) est détaillée dans cette partie.

Rappel:

Avant chaque série de synthèse, l'amorceur (2-éthylhexanoate d'étain(II) 95%, Sigma-Aldrich - Oakville, ON, Canada, $T_{eb} = 178$ °C sous 0.15 mm Hg)^{139,144} et le co-amorceur (2-méthoxyéthoxy)éthanol 99 %, Acros Organics -

Morris Plains, NJ, USA, $T_{eb} = 54\text{ °C}$ sous 0.15 mm Hg) ont été distillés sous pression réduite. Toute la verrerie a été préalablement séchée comme indiqué dans la partie II.1.1.1.

Le lactide (Purac America, Inc. – Lincolnshire, IL, USA) a été recristallisé trois fois dans l'acétate d'éthyle séché par $P_2O_5(s)$ et distillé (grade HPLC, VWR International Co. - Canada) sous atmosphère d'argon sec (grade UHP, Praxair Canada, Inc. - Canada), puis stocké sous vide.

6.6376 g de lactide (46 mmol) sont préalablement pesés dans un ballon sec, puis séchés de nouveau 3 h sous vide. Une solution contenant 57.1 mg d'amorceur (0.14 mmol), 16.9 mg de co-amorceur (0.14 mmol) dans 392 μL de toluène anhydre (grade ACS, VWR) est placée sous agitation pendant 3 h. 46 mL de toluène anhydre sont ajoutés au ballon contenant le lactide sec ($[M] = 1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), qui est ensuite placé sous atmosphère d'argon et immergé dans un bain d'huile à 70 °C sous agitation. Après dissolution complète du monomère, la solution contenant le mélange amorceur / co-amorceur est additionnée au milieu réactionnel. Le rapport molaire lactide / amorceur / co-amorceur est donc de 330 / 1 / 1.

Des ponctions de 1 mL sont réalisées périodiquement au cours de la polymérisation afin d'effectuer le suivi cinétique de la réaction par spectroscopie RMN ^1H (voir section IV.1.3). Après 21 jours de polymérisation, le ballon est refroidi dans l'azote liquide et le toluène est évaporé à sec. Un aliquot est prélevé afin d'évaluer le taux de conversion final de la polymérisation avant purification. Le PLA est ensuite redissous dans le dichlorométhane (grade HPLC, VWR) puis précipité dans un excès de 20 volumes de méthanol froid (grade HPLC, VWR). Le précipité est ensuite filtré sur papier, puis lavé avec deux fois 50 mL de méthanol froid. Le polymère résultant est finalement séché sous vide à température ambiante pendant 72 h.

Le rendement global de cette réaction de polymérisation est de l'ordre de 95 %.

1.2.2 Conditions expérimentales

Deux séries de PLAs de configuration L et D de différentes masses molaires ont été synthétisées en faisant varier le rapport initial monomère sur amorceur ($[M]_0 / [A]_0$) (tableau II.1), avec un rapport stœchiométrique entre l'amorceur et le co-amorceur. Globalement, les durées de polymérisations augmentent avec le degré de polymérisation attendus (DP). Ces derniers sont compris entre 20 et 814.

Tableau II. 1 Conditions expérimentales de la polymérisation du L- et du D-lactide, amorcée par l'octoate d'étain (toluène, 70 °C)

	$[M]_0 / [A]_0^a$	Durée de polymérisation (jour)	DP_{th}^b
L-1	13	2	26
L-2	28	1	56
L-3	33	1	66
L-4	54	2	108
L-5	66	24	132
L-6	72	29	144
L-7	114	20	228
L-8	123	20	246
L-9	168	23	336
L-10	199	21	398
L-11	330	21	660
D-1	10	1	20
D-2	20	4	40
D-3	31	4	62
D-4	53	4	106
D-5	67	4	134
D-6	106	5	212
D-7	221	21	442
D-8	316	22	632
D-9	407	22	814

^a Rapport molaire, $[M]_0 = 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

^b Degré de polymérisation théorique à conversion complète: $DP_{th} = 2 \cdot ([M]_0 / [A]_0)$

^c Les DP réels seront donnés au chapitre III.

2. Détermination de la pureté optique des PLAs

Le but premier de cette étude était l'obtention d'une gamme de polymères de masses molaires contrôlées ayant une activité optique la plus élevée possible. La pureté optique a été déterminée par les techniques de spectroscopie RMN ^{13}C et polarimétrie.

2.1 Spectroscopie RMN ^{13}C

2.1.1 Partie expérimentale

Les expériences de spectroscopie RMN ^{13}C ont été réalisées sur un spectromètre Bruker Advance 400 (fréquence ^{13}C de 100.625 MHz) en utilisant les séquences d'impulsions standards Bruker. Les spectres ont été enregistrés en solution dans le chloroforme deutérié (10 mg pour 1 mL de solvant) à 298 K dans des tubes de 5 mm de diamètre. Les paramètres d'acquisition sont des impulsions de 30° , une largeur spectrale de 22676 Hz, 65536 points expérimentaux, un temps d'acquisition de 3.283 s, un délai de relaxation de 10 s et 512 scans ont été accumulés. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et ont été indexés sur les signaux du chloroforme à 77.23 ppm. Les spectres ont été analysés avec le logiciel WINNMR version 6.1.0.0 (Bruker-Fanzen Analytic GmbH, Allemagne) en utilisant un facteur de correction exponentielle égal à 2.0 Hz.

2.1.2 Rappel théorique

Lors de la polymérisation du lactide, le PLA croît par addition successive d'unités lactide (modèle d'addition de paires); ainsi, en utilisant exclusivement du L-lactide (représenté par la paire LL), on forme le tétramère LLLL, puis l'hexamère LLLLLL, puis l'octamère LLLLLLLL, etc... Ces séquences peuvent être exprimées d'une autre façon, c'est-à-dire en regardant les enchaînements entre deux unités de répétition (et non entre deux paires). Une série de deux unités de répétition est appelée une diade (LL); de la même manière, une série de trois unités de répétition est une triade (LLL), une série de quatre unités de répétition est une tétrade (LLLL) et ainsi de suite. De façon générale, le lactide possède deux carbones asymétriques, chacun des 2 carbones pouvant être de configuration L ou D. Ainsi, un enchaînement entre deux unités de même configuration (LL ou DD) est

désigné comme isotactique (*i*) alors qu'un enchaînement entre deux unités de répétition de configuration opposée (LD ou DL) est désigné comme syndiotactique (*s*). Avec la dénomination *i* et *s*, la microstructure d'un PLA peut être caractérisée selon les cinq structures suivantes :

- Isotactique: même configuration (-LLLLLLLL-) ou (-DDDDDDDD-)
- Syndiotactique: configuration alternée (-LDLDDL-)
- Atactique: enchaînements aléatoires (-LDDLLLLD-)
- Alterné: enchaînements alternés (-LLDDLLDD-)
- Stéréobloc: groupes de même configuration alternés (-[LLLL]_x-[DDDD]_y-[LLLL]_z-)
- Hétérotactique: séquences atactiques répétitives (-[DDLLLLLL]_n-)

En partant de 100% de monomère optiquement pur (LL par exemple), le polymère obtenu devrait être uniquement composé d'enchaînements isotactiques (*iii* pour LLLL). Néanmoins, selon les conditions expérimentales (amorceur, température, temps prolongé de polymérisation), des réactions secondaires telles que la racémisation peuvent avoir lieu et provoquer une inversion de configuration d'une partie des carbones asymétriques de la chaîne polymère donnant lieu à l'apparition d'enchaînements de type syndiotactiques. Inversement, la polymérisation du méso-lactide (DL-lactide) pur doit conduire à un polymère syndiotactique si le phénomène de racémisation est absent; le cas échéant des diades isotactiques seront présentes.

La spectroscopie RMN, ¹H et ¹³C, permet de caractériser la microstructure des polymères. En effet, un motif de répétition aura un environnement chimique caractérisé par celui de ses voisins selon s'ils sont de configurations identiques ou opposées. En conséquence, les différents noyaux de la chaîne macromoléculaire n'auront pas la même fréquence de résonance suivant la disposition des atomes à leur voisinage. Ainsi, une diade *i* n'a pas le même déplacement chimique qu'une diade *s*. De la même

façon, toutes les n-ades peuvent se différencier au vu de leur déplacements chimiques différents.

Les PLAs peuvent être caractérisés par leurs n-ades, chaque n-ade comportant 2^{n-1} combinaisons de stéréoséquences possibles. Par conséquent, une diade a deux combinaisons possibles, *i* et *s*; de la même façon, il y a $2^2 = 4$ triades et $2^3 = 8$ tétrades. Néanmoins, de par la nature même de l'addition de paires, de nombreuses combinaisons sont interdites. En effet, en additionnant des unités lactide LL et/ou DD (diades *i*) les unes après les autres, on peut obtenir la combinaison *iii* si deux unités LL sont additionnées consécutivement ou bien la combinaison *isi* en présence de la séquence LLDD, comme indiqué à la figure 2.1. En règle générale, si aucune réaction de transestérification ou de racémisation parasite n'intervient au cours de la polymérisation, la succession de deux diades syndiotactiques est "interdite".

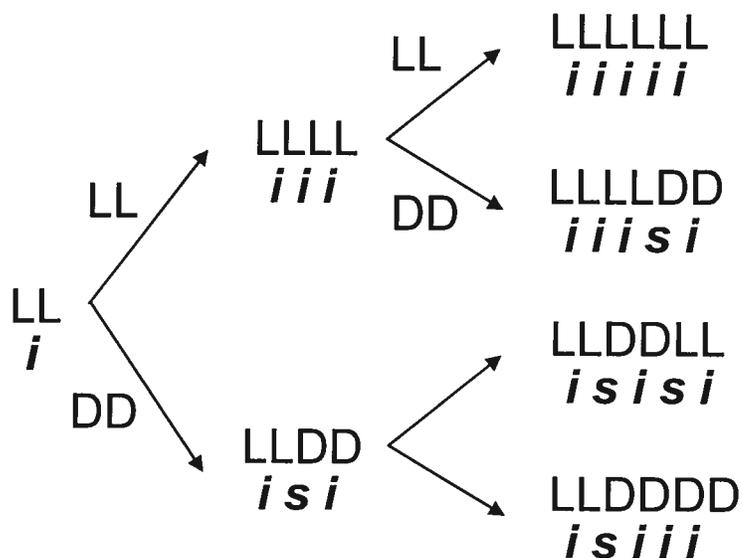


Figure 2. 1 Diades, tétrades et hexades isotactiques ou syndiotactiques lors de la polymérisation du L-lactide et/ou du D-lactide

Les stéréoséquences les plus souvent étudiées par spectroscopie RMN ^{13}C sont les tétrades et les hexades. Seules les cinq tétrades *iii*, *iis*, *sii*, *isi* et

sis sont autorisées, alors que les trois tétrades *iss*, *ssi* et *sss* sont interdites. De la même façon, sur les 32 hexades possibles, seulement 11 sont permises, les autres étant interdites. De plus, à cause de l'asymétrie de l'unité de répétition créée par la fonction ester, certaines stéréoséquences sont différentes alors qu'elles seraient équivalentes dans le cas d'un polymère dont le motif de répétition serait symétrique. En effet, le voisinage direct de l'atome de carbone portant le groupement chiral détermine si deux triades *si* et *is* sont images l'une de l'autre dans un miroir, donc de même déplacement chimique.

Quelle que soit la position du carbone chiral dans un motif de répétition à trois atomes, l'asymétrie du motif est déterminé par la nature des fonctions chimiques présentes sur les deux autres atomes de la chaîne. Dans un premier cas, si ces deux fonctions chimiques sont identiques (deux groupements CH₂ par exemple), une symétrie est présente autour du carbone chiral; les stéréoséquences *si* et *is* sont donc images de miroir et présenteront le même déplacement chimique. Par contre, si ces deux fonctions chimiques sont différentes (fonction ester par exemple, comme dans le motif de répétition acide lactique), le motif de répétition n'est pas symétrique au voisinage du carbone chiral; les stéréoséquences *si* et *is* ne sont pas images de miroir, ni équivalentes. Ainsi, pour le PLA, les tétrades *iis* et *ssi* ne sont pas magnétiquement équivalentes, de même que les hexades *iiiis* et *siiii*.

2.1.3 Caractérisation RMN de la microstructure des poly(lactide)s

La microstructure des PLAs a été étudiée à la fois par spectroscopie RMN ¹H et ¹³C. En 1975, Lillie et Schultz ont constaté par spectroscopie RMN ¹³C (25 MHz) la présence de trois massifs principaux pour la fonction carbonyle.¹⁴⁵ Cependant, à cause de la faible résolution du spectre, ils n'ont pas été en mesure de mettre en évidence un modèle de polymérisation à partir de la distribution statistique des signaux. L'année suivante, Schindler et

Harper ont montré par spectroscopie ^1H , à partir des tétrades de la fonction méthine, que la polymérisation du lactide suit la statistique de Bernoulli*, correspondant à un modèle d'addition de paires.¹⁴⁶ En 1983, Chabot *et coll.* sont arrivés à la même conclusion par spectroscopie RMN ^{13}C en étudiant la zone de la fonction carbonyle. Une sensibilité aux tétrades a été observée à 20 MHz et aux pentades à 60 MHz.⁴⁰

Avec le développement technologique des appareils à haut champ, Bero *et coll.*, en utilisant un spectromètre RMN ^{13}C de 75 MHz, ont observé une sensibilité aux tétrades dans la région des méthines et aux hexades dans la région des carbonyles repoussant ainsi la longueur de la stéréoséquence pouvant être étudiée pour les carbonyles.¹³⁶ En effet, une force croissante du champ magnétique permet l'observation de séquences configurationnelles de plus en plus longues accroissant ainsi la quantité d'informations disponibles. Néanmoins, aucune sensibilité à la tacticité de la chaîne n'a pu être démontrée pour la région des méthyles. Les cinq tétrades permises des méthines ont pu être attribuées, ainsi que dix des onze hexades de la fonction carbonyle. L'explication quant à l'absence d'attribution de la dernière hexade (*iisis*) n'a cependant pas été fournie par les auteurs. En 1995, une attribution différentes des déplacements chimiques des onze différentes hexades des méthines par spectroscopie RMN ^{13}C a été publiée par Kasperczyk.¹⁴⁷

Chisholm *et coll.* ont étudié par spectroscopie RMN HETCOR (RMN hétéronucléaire à deux dimensions) la microstructure des PLAs et ont confirmé les attributions de Kasperczyk, avec néanmoins, quelques différences concernant les séquences pour la région méthine en spectroscopie RMN ^1H .¹⁴⁸ Kasperczyk a par la suite modifié son attribution des séquences dans cette région, mais elle reste encore différente de celle de Chisholm.¹⁴⁹

* La statistique de Bernoulli énonce que la chiralité du bout de chaîne en croissance n'a pas d'influence sur la polymérisation d'un mélange de d'énantiomères; la fixation d'un monomère n'est due qu'à la proportion des deux énantiomères dans le milieu réactionnel.

Ainsi, au moyen de la spectroscopie RMN ^1H et ^{13}C , la microstructure des chaînes peut être étudiée. Néanmoins, la spectroscopie RMN ^{13}C permet d'obtenir plus de détails comparativement à la spectroscopie RMN ^1H . Pour cette raison, seule la spectroscopie RMN ^{13}C sera utilisée lors de notre étude puisque les atomes de carbones des trois fonctions méthyle, méthine et carbonyle présentent une sensibilité aux différents enchaînements d'unités de répétition de la chaîne PLA.

2.1.4 Résultats expérimentaux par spectroscopie RMN ^{13}C

Nous avons vu précédemment que la tacticité des PLAs peut être déterminée par l'analyse des stéréoséquences des trois carbones de la chaîne polymère. Cependant, la zone la plus sensible à l'environnement chimique et la plus détaillée est la zone carbonyle. La caractérisation de la pureté optique des PLAs sera donc déduite essentiellement des résultats de l'analyse RMN de cette zone.

Le spectre RMN ^{13}C du PLLA L-11 est présenté à la figure 2.2. Les signaux singulets observés correspondent aux trois carbones de la chaîne: méthyle ($\delta = 16.9$ ppm), méthine ($\delta = 69.2$ ppm) et carbonyle ($\delta = 169.8$ ppm).

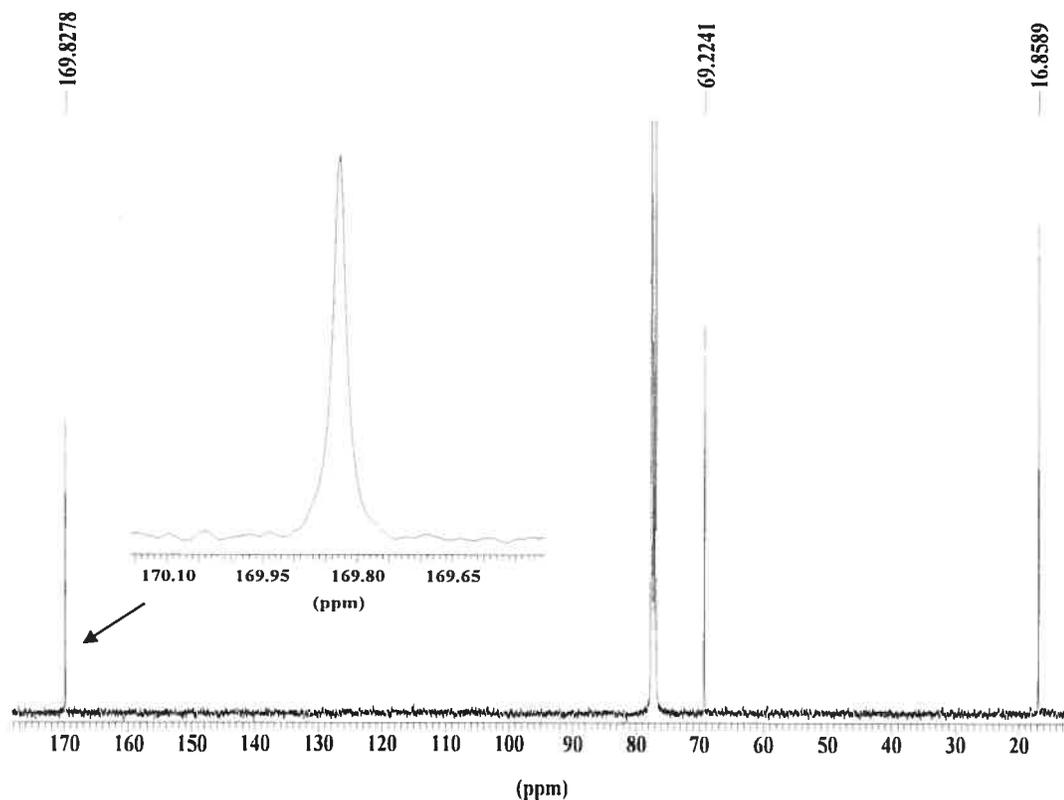


Figure 2. 2 Spectre RMN ^{13}C du PLLA L-11 (CDCl_3 , 298 K)

La figure 2.3 montre une comparaison des spectres enregistrés pour les deux PLAs optiquement purs et de configuration opposée (PLLA et PDLA). Aucune différence n'est observée entre les deux spectres, car ces deux polyénantiomères sont images l'un de l'autre dans un miroir; ainsi, dans la suite de cette étude, le spectre du PLLA servira toujours de référence.

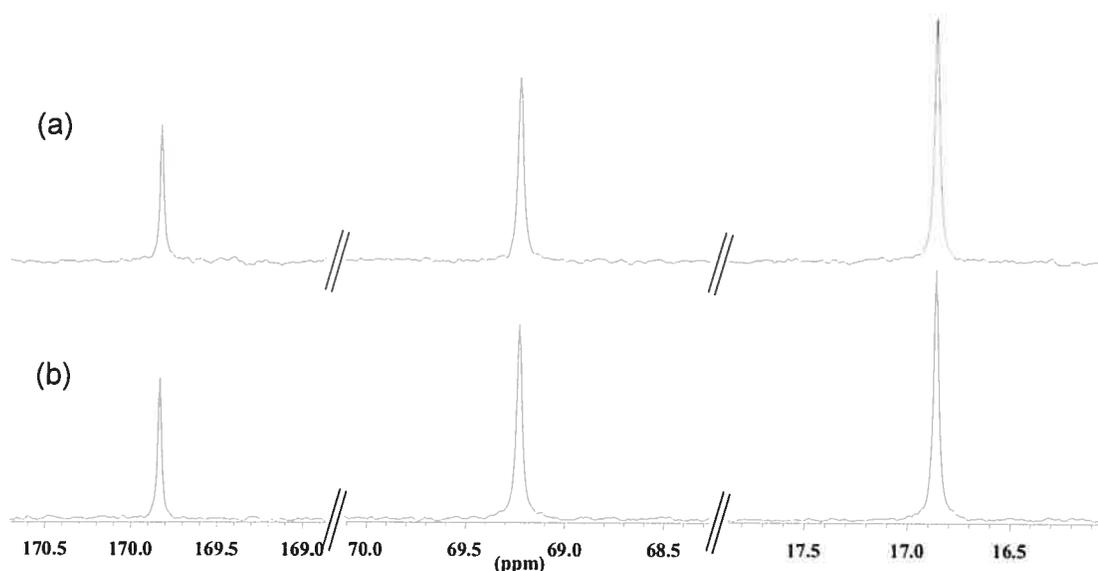


Figure 2. 3 Spectre RMN ^{13}C du PDLA D-8 (a) et du PLLA L-11 (b) (CDCl_3 , 298 K)

Le spectre ^{13}C du PLLA a été comparé à celui du PDLLA obtenu à partir d'un mélange racémique de L- et D-lactide (figure 2.4). L'addition de l'un ou l'autre de ces monomères s'effectue avec une probabilité identique sur le centre actif de la chaîne en croissance et peut entraîner la formation de différentes stéréoséquences (voir la figure 2.1).

La statistique de Bernoulli s'applique aux polymérisations qui suivent le modèle d'addition par paires. Si des réactions secondaires (transestérification ou racémisation) surviennent, la microstructure de la chaîne est modifiée et la statistique de Bernoulli n'est plus applicable.¹³⁶ Néanmoins, en cas de réactions secondaires lors de la synthèse du PDLLA à partir d'un mélange racémique, des enchaînements *ss* peuvent apparaître. Sur la figure 2.5, deux signaux de faibles intensités à 69.5 et 69.6 ppm, caractéristiques, respectivement, des tétrades "interdites" *sss* et *iss/ssi* montrent la présence de réactions secondaires.

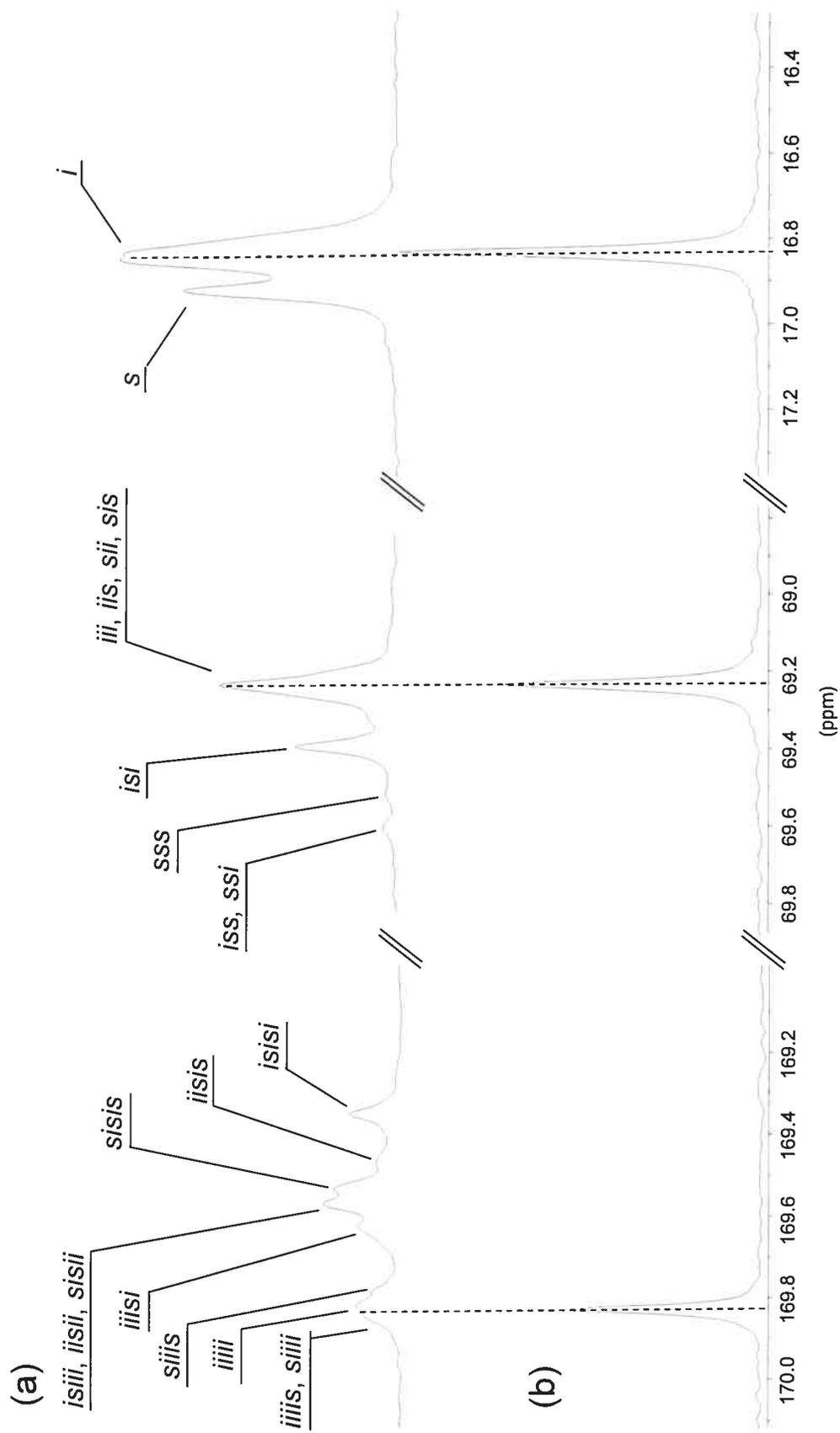


Figure 2.4 Spectre RMN ^{13}C du rac-PDLLA (a) et du PLLA (b) (CHCl_3 , 298 K)

Pour la zone carbonyle du rac-PDLLA, les onze hexades permises sont regroupées sous trois massifs: le massif A (iiii, iiis, siii et siis à 169.7-169.9 ppm), le massif B (iisi, iisii, sisii, sisis, iisis et isiii à 169.4-169.7 ppm) et le pic C (isis à 169.3 ppm). Par contre, le PLLA présente uniquement le signal correspondant aux hexades isotactiques ce qui prouve que les PLLAs et PLDAs synthétisés sont optiquement purs et ne contiennent que peu ou pas d'enchaînements syndiotactiques.

Concernant la région méthine, le spectre du rac-PDLLA présente deux massifs majoritaires: le premier centré à 69.2 ppm (tétrades *iii*, *iis*, *sii* et *sis*) et le deuxième à 69.4 ppm (tétrade *isi*). En outre, la région méthyle présente aussi les deux signaux attribuables aux diades *i* (16.9 ppm) et *s* (17.0 ppm).

La polymérisation d'un mélange racémique des monomères L- et D-lactide conduit en règle générale à un polymère atactique contenant des enchaînements *iii* ou *isi*. Néanmoins, l'utilisation de catalyseurs chiraux peut favoriser la polymérisation préférentielle d'un des deux isomères. Par exemple, Wisniewski *et coll.* ont utilisé un amorceur chiral pour polymériser préférentiellement le D-lactide dans un mélange racémique afin d'obtenir un polymère formé de stéréoblocs.¹⁵⁰ Ce contrôle est efficace aux faibles conversions, jusqu'à ce que l'isomère défavorisé par le catalyseur s'enrichisse dans le milieu de synthèse. La microstructure de ce copolymère a été confirmée par spectroscopie RMN ¹³C qui a montré que la répartition des unités de répétition de configurations L et D suivent le modèle de Markov 1er ordre. Par la suite, Coates *et coll.* ont modifié le catalyseur chiral de Wisniewski et ont rapporté la polymérisation du méso-DL-lactide conduisant à un polymère syndiotactique. Cet amorceur est sélectif pour l'un des isomères L ou D, mais les auteurs n'ont pu spécifier l'isomère préférentiel. Par contre, n'ayant qu'un seul monomère dans le milieu, le contrôle de la polymérisation ne dépend plus de la conversion de la réaction et est excellent tout au long de la polymérisation.⁴⁵

Un poly(DL-lactide) peut donc être synthétisé à partir d'un méso-DL-lactide ou à partir d'un rac-lactide. L'utilisation de la spectroscopie RMN ^{13}C permet de préciser quel(s) monomère(s) de départ ont été utilisés pour sa synthèse, puisque la microstructure résultante est différente. Sur la figure 2.5 sont représentés les spectres obtenus par spectroscopie RMN ^{13}C pour le méso-PDLLAs (2.5a) et pour le rac-PDLLA 50-50 (2.5b).¹⁵¹

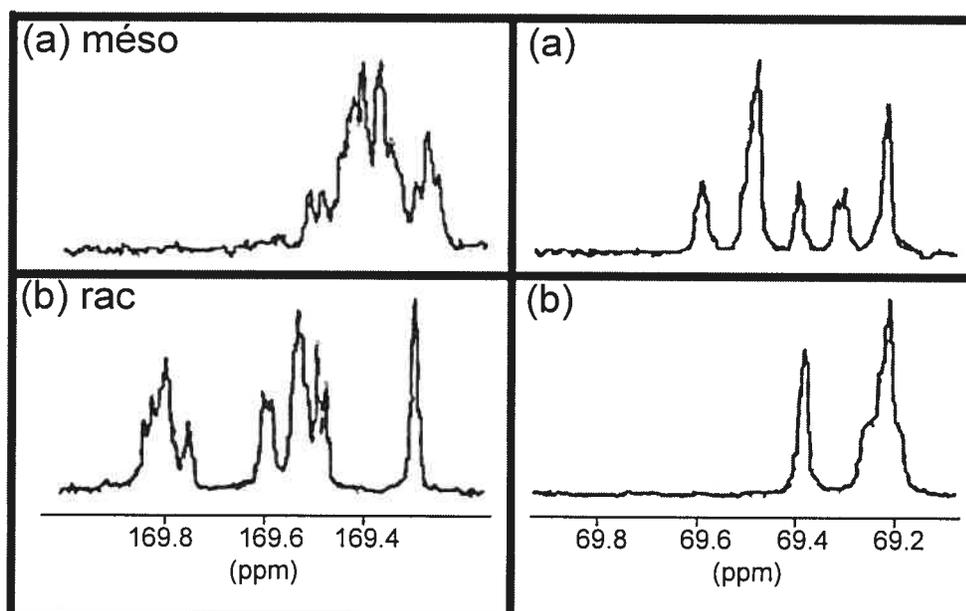


Figure 2. 5 Spectres RMN ^{13}C de PDLLAs synthétisés à partir du méso-lactide (a) et à partir de rac-lactide (b) dans le CDCl_3 ¹⁵¹

L'allure générale des spectres de spectroscopie RMN ^{13}C obtenus est fondamentalement différente selon le(s) monomère(s) de départ utilisé(s) lors de la polymérisation. Concernant la région des carbonyles, le méso-PDLLA présente un massif formé par les signaux correspondants aux hexades majoritairement syndiotactiques; en effet, l'accrochage de deux unités de répétition DL-lactide forme une stéréoséquence *sss* ou *sís* selon que l'on accroche respectivement LD-LD ou LD-DL, mais en aucun cas il n'y aura de succession de deux enchaînements isotactiques. Comme l'indique la figure 2.5a, les hexades majoritairement syndiotactiques se situent à des

déplacements chimiques inférieurs à 169.5 ppm. Néanmoins, les signaux carbonyles sont trop proches les uns des autres pour pouvoir être assignés et aucune attribution, même partielle, de ces derniers n'a été rapportée. Contrairement au rac-PDLLA (figure 2.5b), aucun enchaînement isotactique n'est présent dans ce polymère puisqu'aucun signal correspondant aux enchaînements majoritairement isotactiques n'apparaît vers 169.8 ppm (massif A), ni vers 169.6 ppm (massif B) sur le spectre du PDLLA préparé à partir de méso-lactide (figure 2.5a). Néanmoins, la fonction méthine du méso-PDLLA a été analysée et les stéréoséquences ont été attribuées. Les nouvelles tétrades rapportées par Thakur sont *sis* ($\delta = 69.2$ ppm) , *iss* et *ssi* ($\delta = 69.3$ et 69.6 ppm), *isi* ($\delta = 69.4$ ppm), *sss* ($\delta = 69.5$ ppm).¹⁵¹

Ainsi, la spectroscopie RMN ¹³C est un outil de choix pour déterminer la microstructure des polymères du fait de la sensibilité à l'environnement chimique de certains carbones. A partir des spectres ¹³C, nous avons pu démontrer que les PLAs optiquement actifs (PLLA et PDLA) issus de nos synthèses sont isotactiques. Aucune stéréoséquence correspondant à un enchaînement syndiotactique n'a été observée, démontrant ainsi qu'aucune réaction de racémisation ne survient lors de la polymérisation.

2.2 Polarimétrie

2.2.1 Partie expérimentale

L'angle de rotation optique a été mesuré à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer Polarimeter 241 fonctionnant à une longueur d'onde de 569 nm (correspondant à la raie D du sodium). Les mesures ont été réalisées à 25 °C à partir de solutions à 1 g·dL⁻¹. La longueur du trajet optique (*l*) des cellules utilisées est de 10 cm. L'angle de rotation optique de la lumière (α) a été

mesuré, puis le pouvoir rotatoire spécifique de la solution ($^{\circ}$) $[\alpha]_D^{25}$ a été déterminé par la loi de Biot:

$$[\alpha]_D^{25} = \frac{\alpha}{l.c} \quad (2.1)$$

où c est la concentration du soluté (en g·dL⁻¹) à 25 °C. L'erreur sur la détermination du pouvoir rotatoire spécifique, obtenue par la mesure de plusieurs solutions identiques, est de $\pm 0.3^{\circ}$.

2.2.2 Résultats expérimentaux

Afin de confirmer la pureté optique des PLLAs et PDLAs, le pouvoir rotatoire spécifique de ces polymères a été déterminé et les résultats sont présentés au tableau II.2. Le rac-PDLLA atactique, obtenu à partir d'un mélange racémique de L et D-lactide, possède un pouvoir rotatoire spécifique nul.

Tableau II. 2 Pouvoir rotatoire spécifique des PLLAs et PDLAs

(chloroforme, 25 °C)

	$[M]_0/[A]_0^a$	$[\alpha]_D^{25}$ (°) ± 0.2
L-1	13	-142.5
L-2	28	-153.8
L-3	33	-152.2
L-4	54	-157.5
L-5	66	-157.8
L-6	72	-159.5
L-7	114	-154.2
L-8	123	-158.9
L-9	168	-157.9
L-10	199	-158.6
L-11	330	-160.3
D-1	10	154.3
D-2	20	157.5
D-3	31	155.5
D-4	53	156.1
D-5	67	155.2
D-6	106	156.6
D-7	221	156.9
D-8	316	157.1
D-9	407	157.0
rac-PDLLA	102	-0.3
L-lactide	-	-260.7
D-lactide	-	253.0
rac-DL-lactide	-	0.1

^a Rapport molaire.

Les monomères de L- et D-lactide, possèdent un pouvoir rotatoire spécifique plus élevé que celui des homopolymères synthétisés, dont la valeur est de l'ordre de $\pm 157^\circ$. Nous pouvons donc en conclure que les polymères purifiés sont pratiquement exempts de monomère résiduel. Cette valeur est conforme à celles de la littérature et est caractéristique des PLAs

optiquement purs, même si les valeurs du pouvoir rotatoire spécifique d'un PLA optiquement pur diffèrent selon les articles.^{16,64-67,152}

Néanmoins, la valeur du pouvoir rotatoire spécifique de l'échantillon L-1 est plus faible que les autres poly(L-lactide)s. L'étude par spectroscopie RMN ^1H de ce polymère (figure 2.6) présente un dédoublement du signal de la fonction méthine, ainsi que de la fonction méthyle. Le spectre RMN ^{13}C montre un faible pic pour les tétrades *iss/ssi* montrant que cet effet est sans dû à une réaction secondaire de racémisation de l'échantillon lors de la polymérisation. En effet, cet échantillon comporte la plus grande concentration d'amorceur et il a été montré dans la littérature que la racémisation est catalysée par la quantité d'amorceur métallique utilisé.^{23,152} L'échantillon D-1 présente aussi un peu de racémisation, ce qui peut expliquer sa valeur de pouvoir rotatoire spécifique légèrement plus faible.

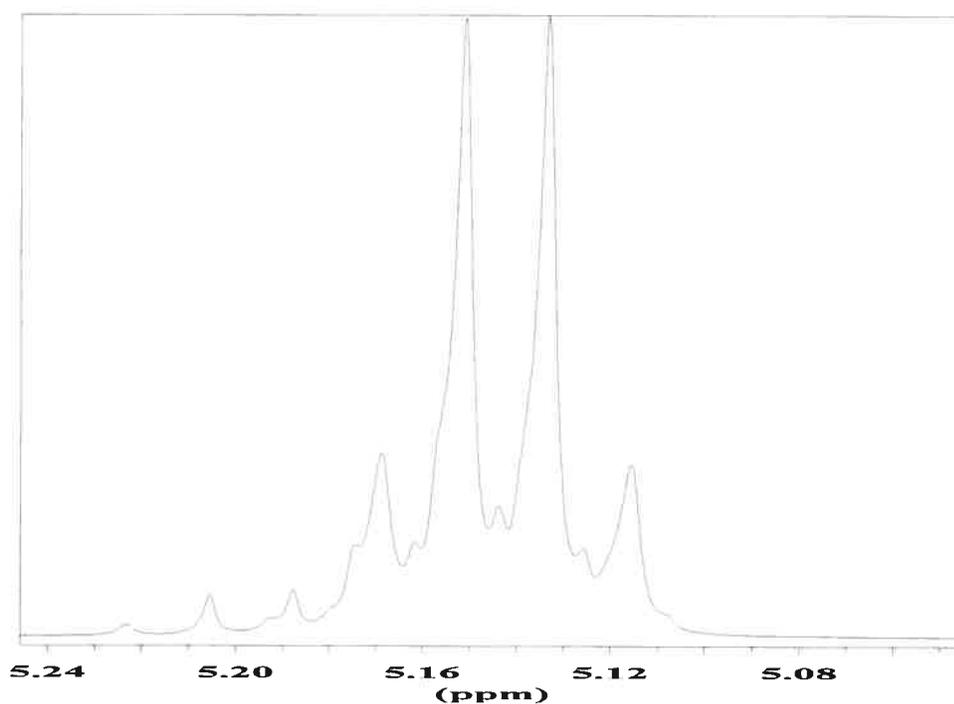


Figure 2. 6 Spectre RMN ^1H partiel de la fonction méthine de L-1 (CDCl_3 , 298 K)

Ainsi, ces résultats de polarimétrie confirment les résultats RMN ^{13}C et montrent que les PLLAs et PDLAs synthétisés ont une activité optique très élevée, voisine de celle de PLAs rapportés comme optiquement purs dans la littérature. La spectroscopie RMN ^{13}C , combinée à la polarimétrie, permet de déterminer la microstructure et la pureté optique d'un polymère chiral.

2.3 Calorimétrie différentielle à balayage

2.3.1 Principe

Lorsqu'un matériau soumis à un balayage de température subit une transformation, son enthalpie change et l'utilisation de la calorimétrie différentielle à balayage (DSC) permet de mesurer cette variation de capacité calorifique du matériau. Le thermogramme ainsi obtenu correspond à la dérivée de l'enthalpie par rapport à la température. Les matériaux polymères sont caractérisés par une température de transition vitreuse (T_g), correspondant à un mouvement concerté d'un groupe de 10-20 atomes de la chaîne macromoléculaire. En dessous de cette température caractéristique, le polymère est dans un état figé, c'est-à-dire que les chaînes macromoléculaires n'ont aucune liberté de mouvement à longue distance; le matériau est donc dur et fragile, pouvant casser facilement. Par contre, au-dessus de cette température, les polymères sont dans un état caoutchouteux, caractérisé par un matériau mou et flexible.

Certains polymères sont semi-cristallins, c'est-à-dire que certains morceaux de chaînes s'organisent et présentent une grande régularité moléculaire. La cristallinité est caractérisée par une température de fusion (T_f). Au-dessus de la T_f , le polymère est à l'état fondu, totalement désordonné.

2.3.2 Partie expérimentale

Les thermogrammes ont été enregistrés à l'aide d'un calorimètre Perkin-Elmer DSC-7 équipé d'un contrôleur TAC 7/DX; le calorimètre a été calibré avec de l'indium pur. La vitesse de balayage est de 10 °C par minute et les expériences ont été conduites sous flux d'azote constant. La masse de polymère utilisé est approximativement de 10 mg par cupule.

Le comportement thermique du PLA a été étudié de 20 à 200 °C à 10 °C·min⁻¹, puis laissé 1 min à 200 °C afin d'éliminer toute histoire thermique (première chauffe). Le PLA est ensuite refroidi jusqu'à 20 °C à la vitesse de 10 °C·min⁻¹ et laissé 1 min à cette température. Il est de nouveau chauffé jusqu'à 200 °C à 10 °C·min⁻¹ puis laissé 1 min à 200 °C (seconde chauffe). Après 1 min, le polymère est refroidi rapidement à 500 °C·min⁻¹, laissé 1 min à cette température, puis chauffé de nouveau jusqu'à 200 °C à 10 °C·min⁻¹ (troisième chauffe).

La température de fusion et l'enthalpie de fusion ont été mesurées lors de la seconde chauffe. L'analyse des thermogrammes a été réalisée à l'aide du logiciel 7Series/UNIX Thermal Analysis System. La température de fusion (T_f) du polymère correspond au maximum du pic de fusion.

Le pourcentage de cristallinité (χ_c) des PLLAs est calculé en utilisant comme référence la valeur de l'enthalpie de fusion d'une lamelle cristalline de PLA d'épaisseur infinie ($\Delta H_f^0 = 93 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$) selon la formule:⁵⁵

$$\chi_c(\%) = \frac{\Delta H_f}{\Delta H_f^0} * 100 \quad (2.2)$$

où ΔH_f est l'enthalpie de fusion mesurée pour le PLLA étudié.

2.3.3 Résultats expérimentaux

Les PLLAs et PDLAs sont des polymères semi-cristallins et présentent une température de transition vitreuse d'environ 50-60 °C¹⁵³ et une température de fusion d'environ 170-180 °C. Tsuji et Ikada ont étudié la cristallisation d'un copolymère formé d'unités L- et D-lactide et ont montré que la cristallisation n'a plus lieu lorsque la pureté optique du copolymère devient inférieure à 72 %.¹³⁸ Vert *et coll.* ont trouvé un seuil minimum du pureté optique de 84 %¹⁵⁴ et Brochu *et coll.*, de 78 %.⁵⁹ Le PDLLA est amorphe et n'est donc caractérisé que par une température de transition vitreuse.

Le thermogramme du PLLA L-11 isotactique est présenté à la figure 2.7. Sur ce thermogramme, les 3 transitions caractéristiques d'un matériau semi-cristallin sont observées: la transition vitreuse vers 60 °C, la cristallisation vers 105 °C et la fusion vers 170 °C.

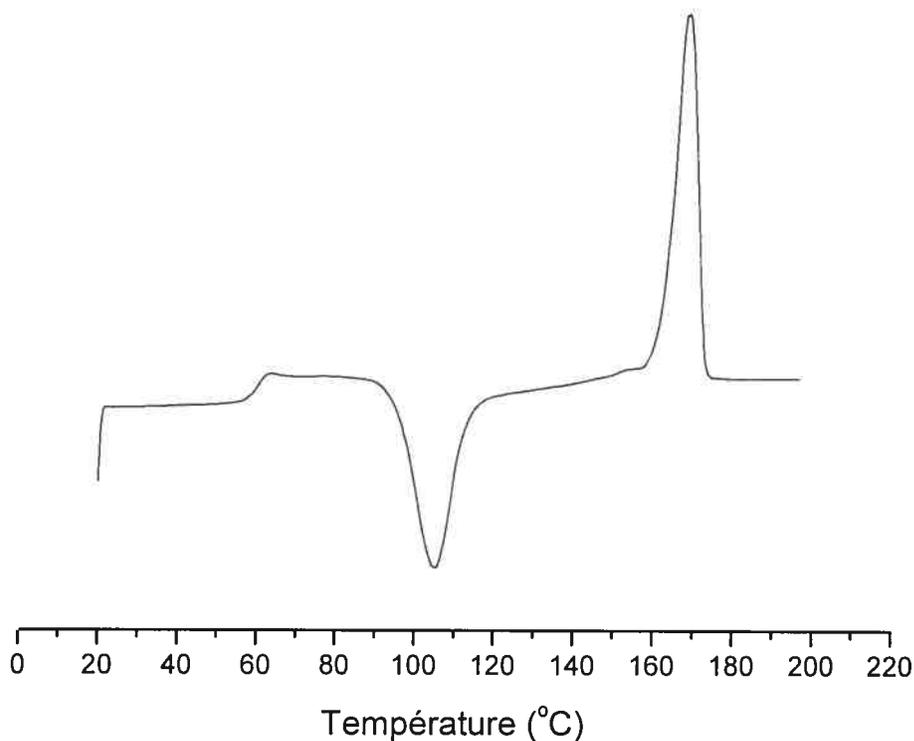


Figure 2. 7 Thermogramme DSC du PLLA L-11 (45 kg·mol⁻¹)

Les résultats DSC pour la série **L** sont présentés au tableau II.3. La température de fusion augmente avec la masse molaire des PLLAs. Pour un PLLA de masse molaire moyenne en poids de $200 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$, Miyata et Masuko ont rapporté une température de fusion de $171 \text{ }^\circ\text{C}$.¹⁵⁵ Ce phénomène est général pour les polymères et est énoncé par la théorie thermodynamique de Flory: les bouts de chaînes ne peuvent cristalliser et sont considérés comme des impuretés gênant la cristallisation, effet plus important pour les polymères de faible masse molaire. La T_f de **L-1** s'éloigne notablement des autres. La racémisation observée par spectroscopie RMN ^1H et polarimétrie entraîne l'apparition d'unités de répétition acide D-lactique qui gênent la cristallisation, abaissant ainsi la température de fusion du polymère. D'autre part, l'enthalpie de fusion de **L-2** est légèrement élevée par rapport aux autres PLLAs, ce qui pourrait être expliqué par le fait qu'une chaîne macromoléculaire de faible masse molaire cristallise plus vite que les autres PLLAs lors de la chauffe et ont besoin de moins d'énergie pour s'arranger en un assemblage semi-cristallin.

Tableau II. 3 Données thermiques sur la fusion des PLLAs

PLLA	T_f ($^\circ\text{C}$)	ΔH_f ($\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$)	χ_c (%)
L-1	138	29.9	32
L-2	153	61.9	67
L-3	158	47.0	51
L-4	158	64.0	69
L-5	162	57.9	62
L-6	157	58.6	63
L-7	166	51.8	56
L-8	167	52.9	57
L-9	167	-	-
L-10	169	56.6	61
L-11	170	54.3	58

Ainsi, les PLLAs synthétisés présentent des températures caractéristiques de PLAs optiquement purs. La mesure des enthalpies de fusion a permis de déterminer que le pourcentage de cristallinité de l'ordre de 60 %.

En conclusion, ces données thermiques confirment donc celles de spectroscopie RMN ^{13}C et de polarimétrie pour tous les PLLAs de la série L, à savoir que les PLLAs synthétisés sont optiquement purs. D'autre part, les mesures de spectroscopie RMN ^{13}C et de polarimétrie montrent que les PDLAs sont aussi optiquement purs. L'échantillon L-1 a été racémisé lors de la polymérisation, mais conserve néanmoins une activité optique élevée, de l'ordre de 90 % d'unités de répétition L. L'objectif premier étant d'obtenir des PLAs optiquement purs est donc pleinement satisfait.

Au chapitre suivant, nous allons nous intéresser à la caractérisation de la masse molaire et à leur distribution afin de déterminer s'il est possible d'obtenir un bon contrôle de la masse molaire tout en gardant un indice de polymolécularité faible.

Chapitre III: Caractérisation des masses molaires

Au cours de ce chapitre sera présentée, au moyen de diverses techniques physico-chimiques, la caractérisation des masses molaires ainsi que l'indice de polymolécularité des polymères synthétisés au chapitre précédent. La spectroscopie RMN ^1H , la chromatographie de perméation de gel (GPC), la diffusion statique de la lumière et des neutrons, et la spectrométrie MALDI-TOF seront les techniques mises en œuvre pour cette étude.

1. Spectroscopie RMN ^1H

1.1 Partie expérimentale

Les expériences de spectroscopie RMN ^1H ont été réalisées à l'aide d'un spectromètre Bruker Advance 400 (fréquence de 400.132 MHz) en utilisant les séquences standards Bruker. Les PLAs ont été étudiés dans le chloroforme deutérié (10 mg pour 1 mL de solvant) à 298 K dans des tubes de 5 mm de diamètre interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et ont été indexés sur le signal singulet du chloroforme à 7.24 ppm. Les spectres ont été enregistrés en utilisant des impulsions de 30° , une largeur spectrale de 4990 Hz, 32768 points expérimentaux, un temps d'acquisition de 1.445 s, 10 s de délai de relaxation et 6144 scans ont été accumulés. Les spectres ont été analysés avec le logiciel WINNMR version 6.1.0.0 (Bruker-Fanzen Analytic GmbH, Allemagne) en utilisant un facteur de correction exponentielle égal à 0.2 Hz.

1.2 Caractérisation du taux de conversion

Le taux de conversion de la réaction, *conv*, a été déterminé par spectroscopie RMN ¹H en calculant le rapport des intégrales des signaux CH (ou CH₃) du monomère et du polymère résultant selon l'équation 3.1 :

$$conv = \frac{I_{PM}}{I_{PM} + I_M} * 100 \quad (3.1)$$

où *I_{PM}* et *I_M* représentent respectivement l'intégrale des signaux CH (ou CH₃) du polymère (*PM*) et du monomère (*M*). Notons que l'intégration des deux précédents pics prend en compte les pics satellites carbone 13 de chaque signal. Les pics satellites résultent du couplage entre l'atome d'hydrogène et celui de l'isotope 13 du carbone. Sur la figure 3.1, les signaux satellites du signal CH du PLA apparaissent à 4.95 et 5.33 ppm, donc l'intégration totale représente environ 1 % du pic principal (δ = 5.14 ppm). Le signal du monomère est situé à 5.01 ppm.

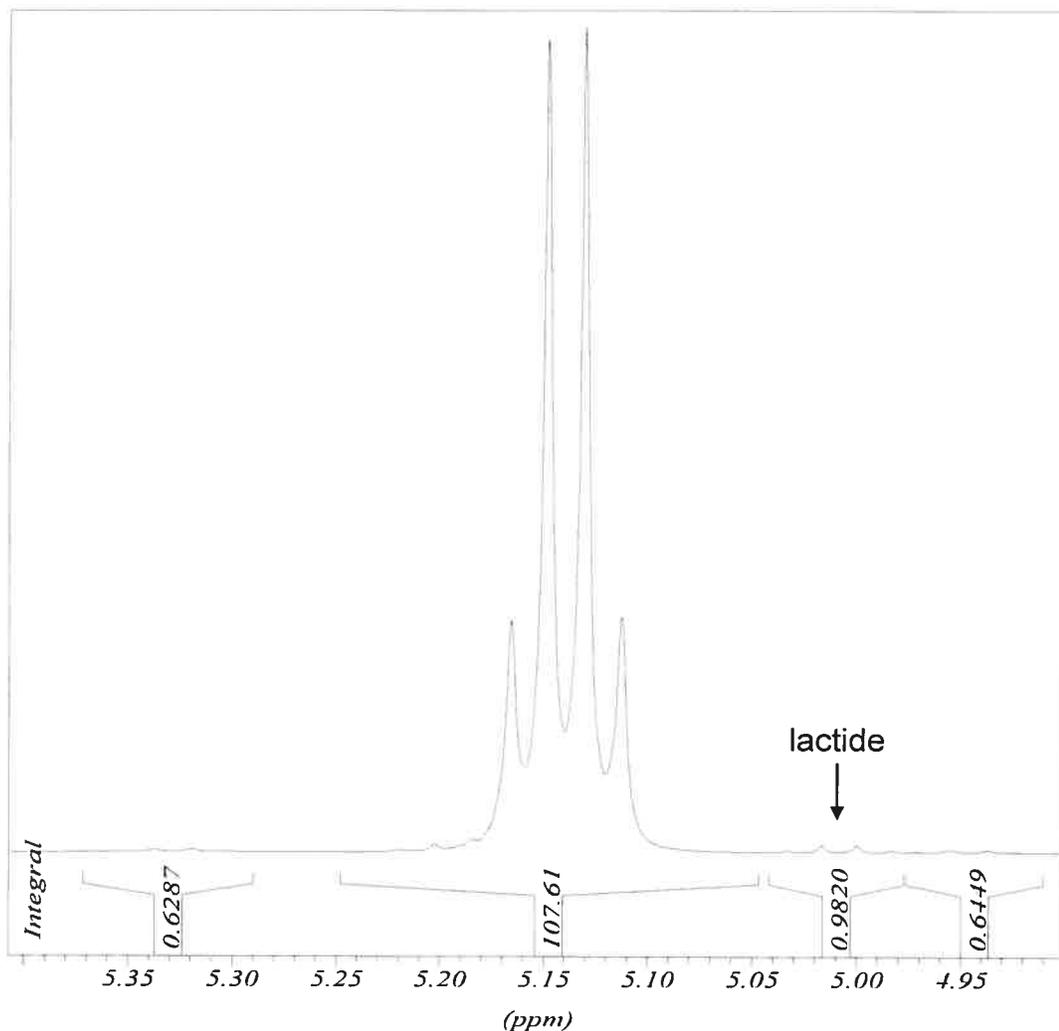


Figure 3. 1 Spectre RMN ^1H partiel des groupements CH du PLLA L-7 (16 $\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$, CDCl_3 , 298 K)

Les intégrales des signaux correspondant aux groupements CH et CH_3 peuvent toutes deux être utilisées pour le calcul du taux de conversion. La figure 3.2 montre les signaux de la région méthyle du polymère ($\delta = 1.55$ ppm) et de ses pics satellites ^{13}C ($\delta = 1.39$ et 1.72 ppm), ainsi que ceux du monomère ($\delta = 1.65$ ppm). Les signaux des deux groupements méthyle des bouts de chaînes sont situés à $\delta = 1.46$ et 1.49 ppm (pics $f+j$ sur la figure 3.3). Or, la largeur du signal polymère du CH_3 à sa base peut entraîner une surestimation de la valeur de l'intégrale du monomère, et donc un taux de

conversion sous-estimé. Pour cette raison, tous les taux de conversion ont été déterminés à partir des intégrales des groupements CH.

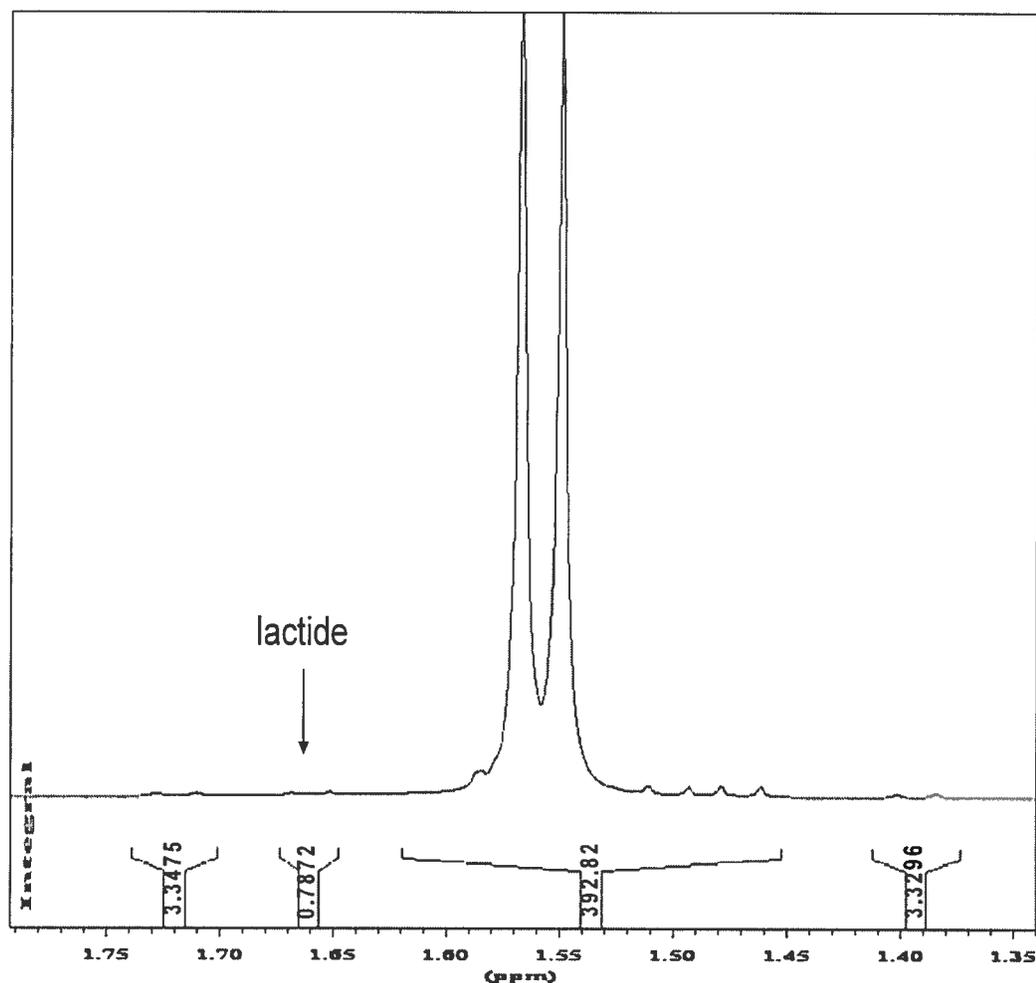


Figure 3. 2 Spectre RMN ^1H partiel des groupements CH_3 du PLLA L-7
($16 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$, CDCl_3 , 298 K)

Le tableau III.1 présente un récapitulatif des PLAs synthétisés selon différents rapports molaires $[\text{M}]_0 / [\text{A}]_0$. Dans la grande majorité des cas, le taux de conversion est supérieur à 96 %.

**Tableau III. 1 Taux de conversion des polymérisations du lactide (séries L et D)
amorçées par l'octoate d'étain (toluène, 70 °C)**

	$[M]_0 / [A]_0^a$	Taux de conversion (%) ^b
L-1	13	99.4
L-2	28	97.4
L-3	33	96.2
L-4	54	94.5
L-5	66	99.6
L-6	72	98.0
L-7	114	97.6
L-8	123	98.6
L-9	168	99.5
L-10	199	88.5
L-11	330	96.2
D-1	10	99.3
D-2	20	99.6
D-3	31	98.8
D-4	53	98.6
D-5	67	97.1
D-6	106	99.9
D-7	221	99.9
D-8	316	99.0
D-9	407	98.4

^a Rapport molaire, $[M]_0 = 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

^b Donnée obtenue par spectroscopie RMN ¹H.

1.3 Caractérisation de la masse molaire

1.3.1 Méthode

Grâce à la présence du co-amorceur à l'extrémité de la chaîne polymère, la masse molaire moyenne en nombre (\overline{M}_n) peut être déterminée par spectroscopie RMN ¹H.²⁶ Le groupement méthoxy du co-amorceur

présente un signal singulet parfaitement défini à 3.35 ppm (figure 3.3) dont l'intégration servira de référence. Ainsi, après détermination des valeurs des intégrales correspondant au groupement CH, il est possible de calculer un nombre moyen de protons par chaîne macromoléculaire permettant d'accéder à la valeur moyenne du degré de polymérisation de la chaîne macromoléculaire (\overline{DP}_n). Notons que les protons de l'unité terminale (protons *i* sur la figure 3.3) possèdent un déplacement chimique différent du reste de la chaîne et pour lesquels l'intégrale n'est pas quantifiable expérimentalement; le \overline{DP}_n expérimental est obtenu par le rapport entre la somme des intégrales des protons CH et les protons de la fonction méthoxy du co-amorceur. Cette somme doit être incrémentée de 1 pour tenir compte de la présence de l'unité de répétition terminale selon l'équation 3.2:

$$\overline{DP}_n = \frac{3I_{e+g}}{I_a} + 1 \quad (3.2)$$

où I_{e+g} et I_a représentent respectivement les intégrales des signaux *e+g* et *a*. De même que pour le calcul du taux de conversion de la réaction, les pics satellites de chaque signal doivent être intégrés. Néanmoins, le signal du groupement méthoxy est faible et ses pics satellites sont trop faibles pour être mesurés correctement.

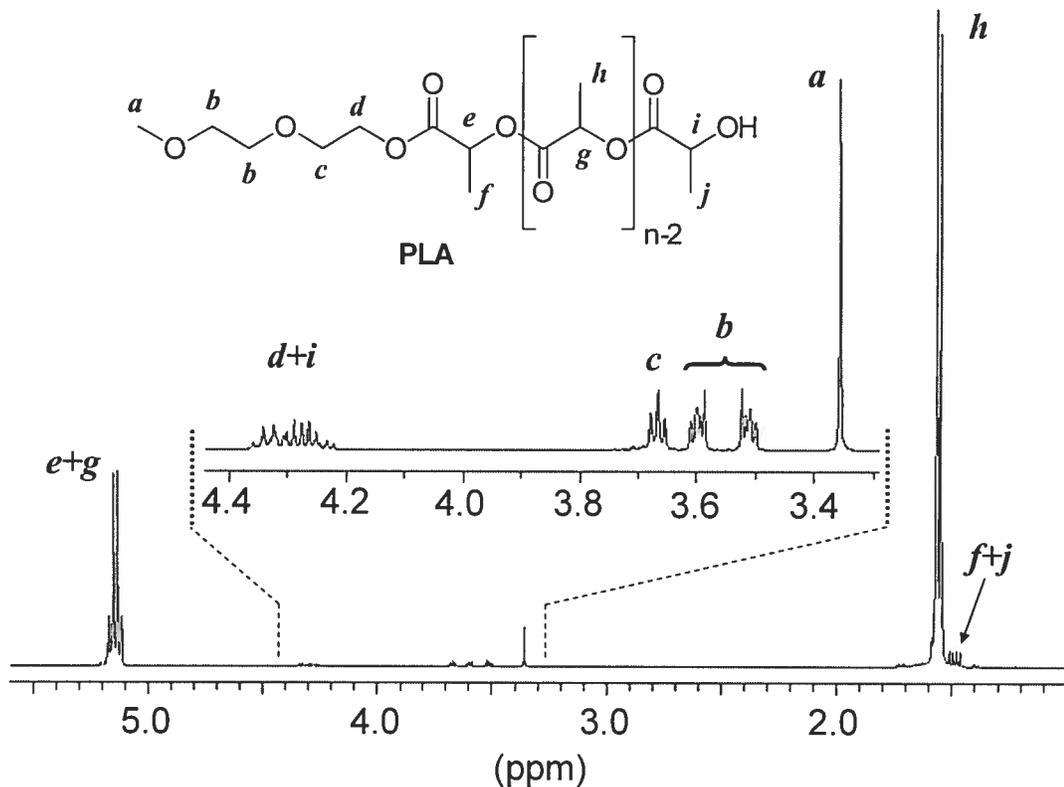


Figure 3. 3 Spectre RMN ^1H du PLLA L-3 ($5 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$, CDCl_3 , 298 K)

1.3.2 Résultats expérimentaux

Les \overline{DP}_n expérimentaux obtenus par spectroscopie RMN ^1H à 298 K sont présentés sur la figure 3.4. Pour des valeurs de DP < 300, le DP est conforme à celui attendu. Par contre, pour des valeurs supérieures à 300 unités de répétition, les DP expérimentaux s'écartent de façon graduelle de la valeur calculée.

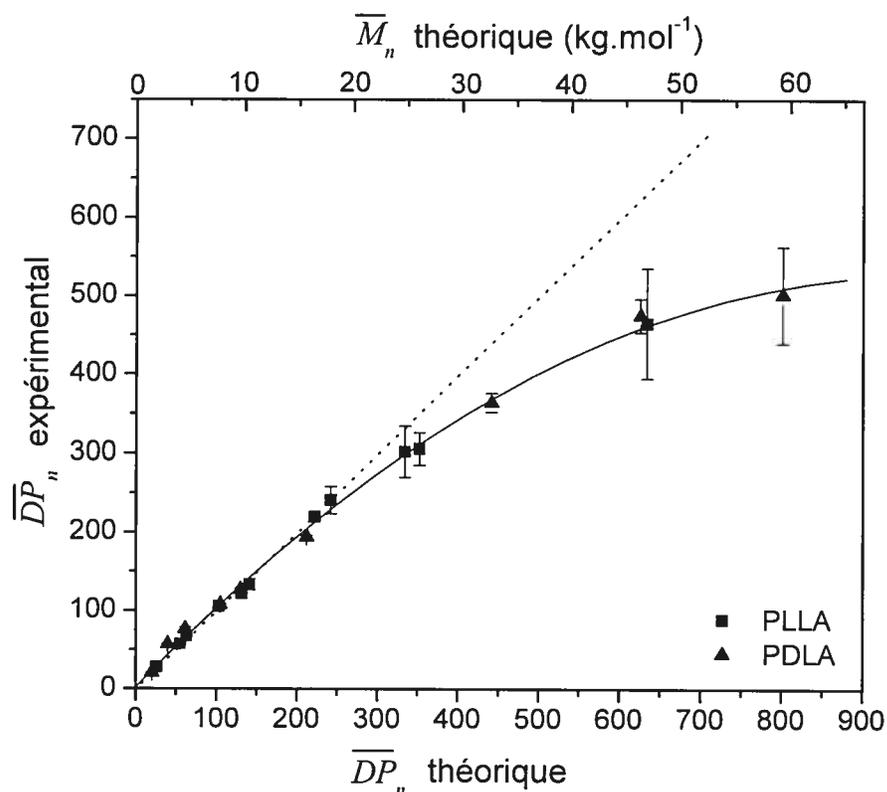


Figure 3. 4 \overline{DP}_n expérimental (spectroscopie RMN ^1H) en fonction du \overline{DP}_n théorique corrigé par le taux de conversion expérimental (eq. 3.1) pour les PLLAs (■) et pour les PDLAs (▲)

L'origine de cet écart pourrait venir d'un problème survenant lors de la polymérisation des plus hautes masses molaires. Dubois *et coll.* ont observé le même comportement pour la polymérisation du DL-lactide amorcée par du 2-propanolate d'aluminium dans le toluène à 70 °C;³⁸ en effet, à partir d'un DP de 600, obtenu par GPC-RI en équivalent poly(styrène), le taux de conversion de la réaction se situe autour de 90-93 %, et le DP expérimental est inférieur au DP attendu, accompagné d'une augmentation drastique de la distribution des masses molaires. Ces auteurs proposent comme hypothèse l'apparition de réactions secondaires de transestérifications intramoléculaires et intermoléculaires qui apparaissent à des températures de polymérisation différentes, expliquant ainsi la diminution de masses moléculaires ainsi que l'élargissement de la distribution des masses moléculaires. De plus, ils

suggèrent que la réaction est de plus en plus sensible aux impuretés lorsque la concentration de centres actifs en croissance est faible dans le milieu. Néanmoins, dans notre cas, les distributions de masses moléculaires obtenues lors de nos synthèses sont faibles (voir la section II.2.1.3.1 de ce chapitre) et les polymérisations conduisent à des PLAs de hautes masses molaires présentant des conversions plus élevées que 96 %.

L'hypothèse la plus probable afin d'expliquer cette diminution de masse molaire à conversion complète est l'amorçage "sauvage" par de l'eau résiduelle. En effet, la masse molaire est contrôlée par le nombre de molécules d'amorceur activé par le co-amorceur 2,2-méthoxyéthoxyéthanol. En effet, le ligand 2-éthylhexanoate n'a une nucléophilie suffisante pour amorcer la réaction. Ainsi, ce ligand est remplacé par une espèce plus nucléophile qui est capable d'amorcer la réaction. Cette espèce est le 2,2-méthoxyéthoxyéthanol, mais elle peut être concurrencée par l'eau résiduelle présente dans les différents réactifs; ainsi, un grand soin doit être apporté dans la déshydratation des réactifs et dans le choix des conditions expérimentales. Or, pour les polymères de plus hautes masses molaires, les quantités d'amorceur et de co-amorceur sont infimes et l'eau résiduelle (ou toute autre impureté hydroxyle) devient non négligeable. En effet, à partir du \overline{DP}_n expérimental et des quantités initiales de réactifs, nous pouvons calculer la quantité d'eau dans le milieu. Concernant l'échantillon **L-1**, cette quantité est négligeable par rapport à celle du co-amorceur et entraîne une variation du \overline{DP}_n à hauteur d'une unité de répétition. Par contre, lorsque la quantité de co-amorceur diminue, la quantité d'eau résiduelle entraîne une augmentation considérable du nombre de chaînes macromoléculaires et donc une diminution de la longueur des chaînes.

Le \overline{DP}_n s'écarte de la droite du DP attendu; le contrôle de la réaction de polymérisation est donc excellent jusqu'à des \overline{DP}_n de l'ordre de 300 unités de répétition ($\sim 22 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$), et, après cette valeur, le \overline{DP}_n expérimental

diffère de plus en plus avec le DP théorique et la taille du polymère est moins bien contrôlée. L'influence de l'eau résiduelle pourrait expliquer cet effet pour les plus importants \overline{DP}_n . Par contre, pour des \overline{DP}_n plus importants, la détermination de la masse molaire par spectroscopie RMN ^1H devient assez imprécise à cause des faibles valeurs d'intégrales mesurées pour le signal du méthoxy du co-amorceur. Dans ce cas, d'autres techniques de caractérisation doivent être employées. Dans la suite de ce manuscrit, nous allons confronter les résultats expérimentaux obtenus par spectroscopie RMN ^1H à d'autres techniques communément utilisées pour déterminer la masse molaire de polymères.

2. Chromatographie de perméation de gel (GPC)

2.1 Détection par indice de réfraction (GPC-RI)

2.1.1 Principe de la méthode

La chromatographie par perméation de gel (GPC) est une technique communément utilisée pour caractériser les masses molaires moyennes des polymères ($\overline{M}_n, \overline{M}_p$). Contrairement à la spectroscopie RMN, elle permet d'avoir aussi accès à la valeur de l'indice de polymolécularité (I_p) qui est caractéristique de la distribution des masses molaires de l'échantillon.

Le principe de la GPC est basé sur la séparation des macromolécules en fonction de leur rayon hydrodynamique, qui représente le volume réellement occupé par une chaîne macromoléculaire gonflée de solvant. La séparation des macromolécules s'effectue grâce à des millions de petites billes poreuses (figure 3.5) ou dans un réseau tridimensionnel poreux. Les molécules dont le diamètre est supérieur à celui des pores seront exclues et éluées au volume mort de la colonne. Les molécules dont le diamètre est

inférieur ou égal à la porosité des billes seront plus ou moins retardées en fonction de leur taille et de leur forme. Le temps de rétention est inversement proportionnel au logarithme de leur masse molaire.

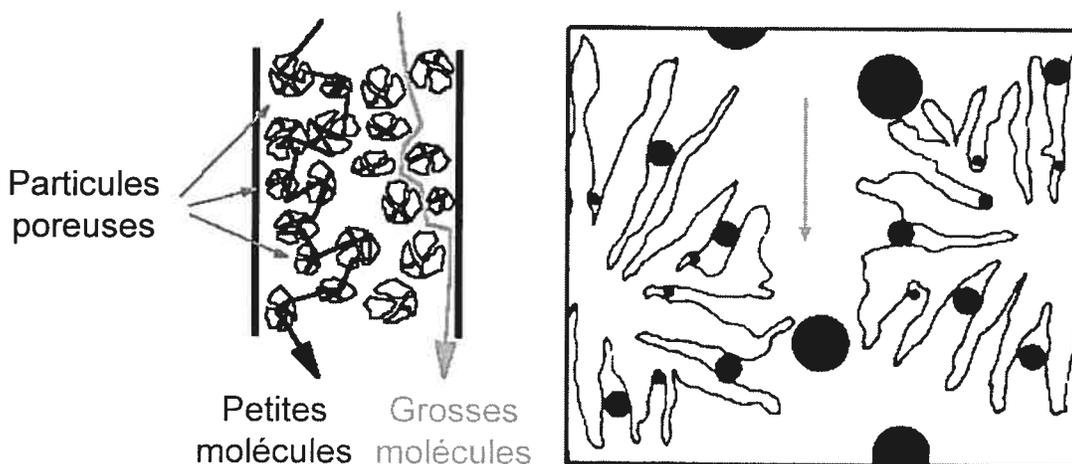


Figure 3. 5 Principe de séparation par GPC

2.1.2 Partie expérimentale

Les expériences de GPC ont été réalisées avec un système muni d'une pompe HPLC modèle 510, un injecteur 715 Ultra Wisp, un réfractomètre différentiel modèle 410 (Waters Associates Inc., Milford, MA), une colonne de garde (50x7.8 mm, 5 μm , Phenomenex USA), et deux colonnes phenogel en série de porosité 10^3 et 10^4 Å (300x7.8 mm, 5 μm , Phenomenex USA) disposées à l'intérieur d'un chauffe-colonne, modèle Waters CHM-009920. Après filtration sur membrane de poly(tétrafluoroéthylène) de porosité de 0.2 μm , les échantillons sont dissous dans le chloroforme (2 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$), puis 100 μL sont injectés à un débit de 1 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$. La température du chauffe-colonne a été fixée à 30 °C. L'étalonnage a été réalisé à l'aide de standards constitués de mélanges monodisperses de poly(styrène) ($I_p \leq 1.06$, Shodex SM-105, Showa-Denko, Japon) dont les masses molaires sont comprises entre 3 et 390 $\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$. Les chromatogrammes ont été analysés au moyen du logiciel Millennium 32 v. 3.20.

2.1.3 Résultats expérimentaux

2.1.3.1 Masse molaire

Les résultats obtenus par GPC-RI pour les deux séries de PLAs sont présentés au tableau III.2:

Tableau III. 2 \overline{M}_n théoriques et expérimentales obtenues par GPC-RI et indices de polymolécularité

	$[M]_0 / [A]_0^a$	\overline{M}_n théorique ^b (kg·mol ⁻¹)	\overline{M}_n exp (kg·mol ⁻¹)	I_p
L-1	13	2.0	4.3	1.09
L-2	28	4.0	7.1	1.08
L-3	33	4.7	8.4	1.08
L-4	54	7.5	12.0	1.07
L-5	66	9.6	14.4	1.04
L-6	72	10.3	12.2	1.04
L-7	114	16.1	25.0	1.04
L-8	123	17.6	29.0	1.04
L-9	168	24.2	32.4	1.04
L-10	199	25.5	27.3	1.04
L-11	330	45.8	42.7	1.04
D-1	10	1.5	2.7	1.15
D-2	20	3.0	6.9	1.39
D-3	31	4.5	9.1	1.43
D-4	53	7.6	13.3	1.04
D-5	67	9.5	16.5	1.04
D-6	106	15.4	23.9	1.03
D-7	221	31.9	36.7	1.04
D-8	316	45.2	38.3	1.05
D-9	407	57.8	45.2	1.03

^a rapport molaire.

^b $\overline{M}_n = 120 + \frac{2[M]_0}{[A]_0} * \frac{conv}{100} * 72$; 120 et 72 étant les masses molaires

respectives du co-amorceur et de l'unité de répétition acide lactique.

La filtration des solutions n'a aucune influence quant à la masse molaire ou à l'indice de polymolécularité de l'échantillon, mais a pour but de protéger les colonnes contre de quelconques poussières ou fibres de papier, inhérentes à la filtration du polymère précipité. D'autre part, la précipitation des PLAs dans le méthanol n'a aucune influence sur l'indice de polymolécularité du polymère synthétisé.

Les résultats expérimentaux obtenus par GPC-RI, comparés aux données théoriques, sont présentés sur la figure 3.6. Les masses molaires déterminées par GPC-RI sont nettement supérieures à celles attendues; cette différence s'explique par le fait que cette méthode permet l'obtention d'une masse molaire relative exprimée en équivalent poly(styrène). Afin de connaître la masse absolue du PLA, c'est-à-dire en équivalent PLA, un étalonnage universel a été réalisé au moyen de la relation de Benoit:¹⁵⁶

$$\ln M_{PLA} = \frac{1}{1 + a_{PLA}} \ln \frac{K_{PS}}{K_{PLA}} + \frac{1 + a_{PS}}{1 + a_{PLA}} \ln M_{PS} \quad (2.3)$$

où a et K sont les paramètres de Mark-Houwink-Sakurada utilisés pour le poly(styrène)¹⁵⁷ et pour le PLA¹⁵⁸ dans le chloroforme à 30 °C et indiqués par les relations 2.4 et 2.5.

$$\text{Poly(styrène): } [\eta] = 2.59 \cdot 10^{-4} \bar{M}_v^{0.734} \quad (2.4)$$

$$\text{Poly(lactide): } [\eta] = 5.45 \cdot 10^{-4} \bar{M}_v^{0.730} \quad (2.5)$$

où $[\eta]$ est la viscosité intrinsèque du polymère et \bar{M}_v , est la masse molaire viscosimétrique. Afin de pouvoir utiliser la relation 2.3, nous ferons le postulat que \bar{M}_n est égale à \bar{M}_v . Cette hypothèse est admissible car les PLAs obtenus (hormis **D-1** à **D-3**) ont tous des indices de polymolécularité

inférieurs à 1.1 Ainsi, pour un I_p qui tendrait vers 1, nous aurions $\bar{M}_n = \bar{M}_v = \bar{M}_p$.

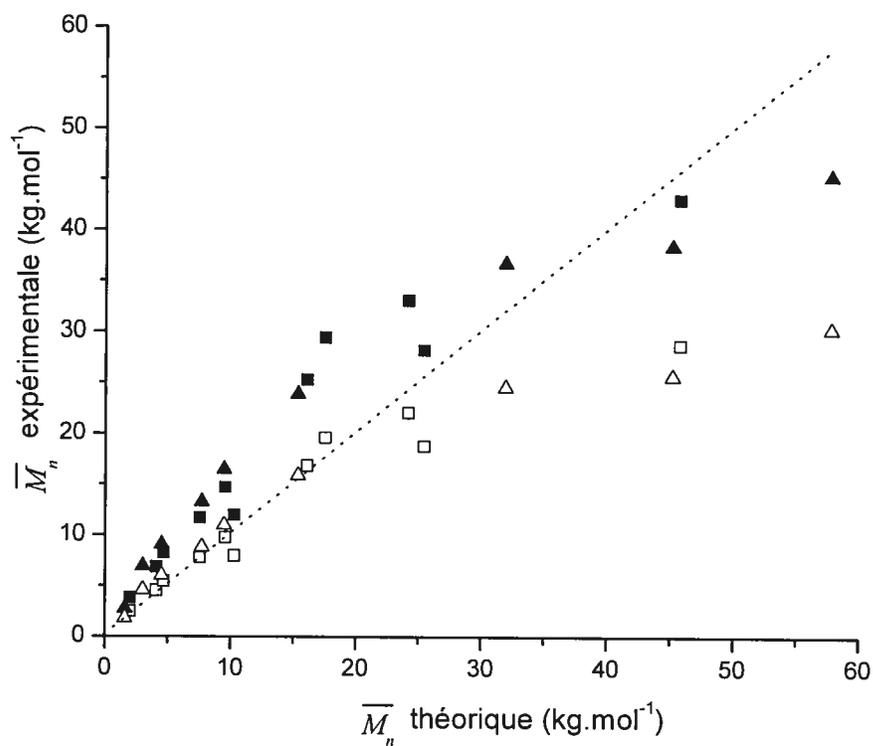


Figure 3.6 \bar{M}_n mesurée par GPC en équivalent PS (symbole plein) et en équivalent PLA (symbole vide) pour les PLLAs (■) et PDLAs (▲) en fonction de la \bar{M}_n théorique. La droite en pointillés correspond à la \bar{M}_n théorique

Sur la figure 3.6, les données de masses molaires moyennes en nombre découlant de l'étalonnage spécifique en équivalent PLA corrélerent bien avec la masse molaire théorique jusqu'à une masse molaire d'environ 20-25 kg.mol⁻¹, ce qui est en bon accord avec la corrélation \bar{M}_n RMN ¹H et la \bar{M}_n théorique (~ 22 kg.mol⁻¹). Par contre, après cette valeur critique, la masse molaire en équivalent PS ou PLA tend à s'éloigner de la linéarité, en accord avec les résultats de spectroscopie RMN ¹H et montrant ainsi qu'à partir d'environ 25 kg.mol⁻¹, le contrôle sur la masse molaire est plus faible.

Ainsi, l'étalonnage universel permet à partir de la GPC-RI de déterminer la masse molaire absolue d'un PLA sans avoir recours à des étalons PLA. Néanmoins, les paramètres de Mark-Houwink-Sakurada doivent être connus dans les conditions de température et de solvant, ce qui n'est pas toujours le cas. Afin de ne pas employer l'étalonnage universel ou d'autres méthodes de caractérisation, certains auteurs ont proposé un facteur de correction entre la \overline{M}_n en équivalent PS et la \overline{M}_n absolue. Par exemple, Kowalski *et coll.* ont rapporté qu'il était possible, à partir des masses relatives, d'obtenir les valeurs absolues en multipliant les données par un facteur correctif de 0.58; par contre, cette correction n'est valable que pour des masses molaires inférieures à $10 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$.¹⁵⁹ Le même facteur correctif a aussi été rapporté par Spassky *et coll.*⁴⁶, Ma *et coll.*⁴⁹ et Save *et coll.*¹⁶⁰ Néanmoins, toutes les données de facteur correctif présentent de grandes variations sur les diverses masses molaires rapportées. De plus, ce facteur correctif n'est valable que pour des masses molaires moyennes en nombre de moins de $10 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$; une masse moyenne en nombre supérieure à cette valeur ne peut être évaluée facilement. Ce rapport correctif dérivant des masses molaires expérimentales des PLAs entre la spectroscopie RMN ^1H et la GPC-RI en équivalent PS est présenté à la figure 3.7:

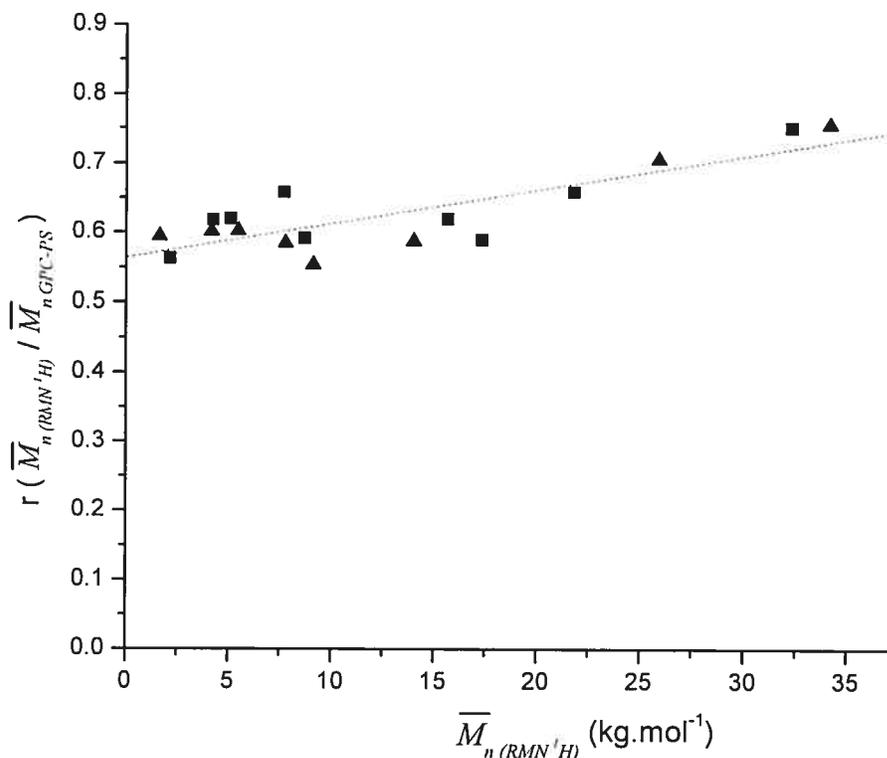


Figure 3. 7 Rapport \bar{M}_n (RMN ^1H) / \bar{M}_n (GPC-RI) en fonction de \bar{M}_n (RMN ^1H) pour les PLLAs (■) et PDLAs (▲)

Sur la figure 3.7, pour l'intervalle 0-15 kg.mol $^{-1}$, le rapport des masses molaires moyennes en nombre mesurées par spectroscopie RMN ^1H et par GPC-RI en équivalent PS tend vers une valeur moyenne centrée autour de 0.58, en accord avec Kowalski *et coll.* Néanmoins, cette valeur de 0.58 n'est qu'une valeur moyenne présentant des variations importantes, de l'ordre de 0.15 unités.

Afin de pallier à ce problème, nous proposons un modèle de conversion entre ces deux méthodes de caractérisation, valable sur un intervalle de masse molaire plus large. Sur la figure 3.8 est présenté le graphique de la \bar{M}_n (RMN 1H) en fonction de la \bar{M}_n (GPC-PS). Un modèle polynomial engendre une excellente régression des données expérimentales ($r^2 = 0.997$) et l'équation de la courbe est de la forme:

$$M_{n(GPC-RI)} = -970 * M_{n(RMN^1H)}^2 + 2.M_{n(RMN^1H)} + 1.9 \times 10^{-5} \quad (3.6)$$

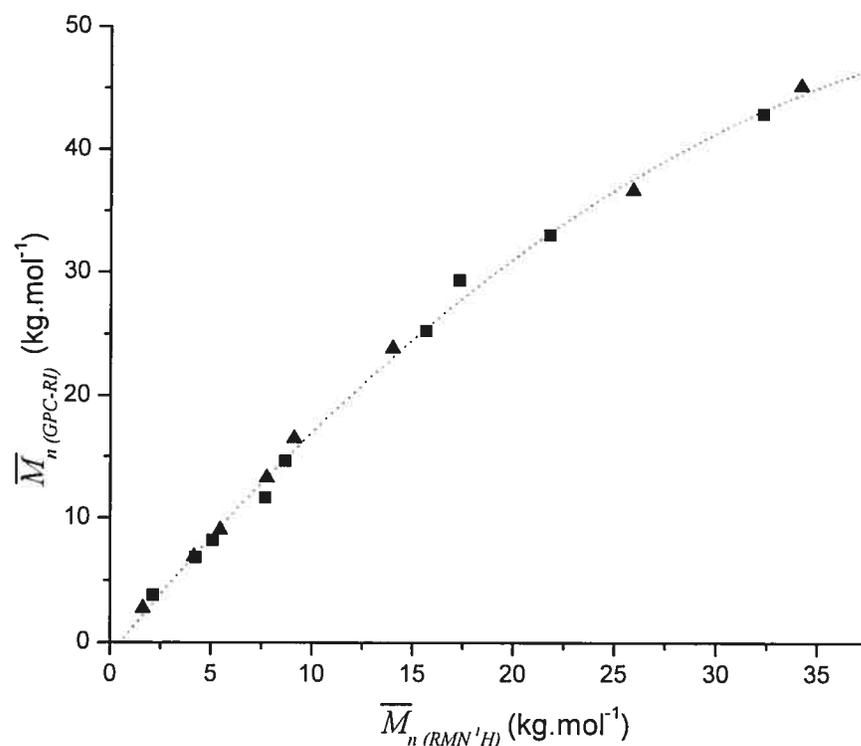


Figure 3.8 \bar{M}_n (RMN 1H) en fonction de \bar{M}_n (GPC-RI) pour les PLLAs (■) et PDLAs (▲)

2.1.3.2 Indice de polymolécularité

Comme mentionné précédemment, l'indice de polymolécularité fournit également des informations sur la distribution des masses molaires. Les I_p obtenus pour les deux séries de PLAs sont reportés à la figure 3.9. De façon générale, les indices de polymolécularité expérimentaux sont relativement bas et proches de 1. Cependant deux échantillons présentent des valeurs reproductibles égales à 1.39 et 1.44 et, malheureusement, ce phénomène n'a pu être expliqué. Il est à noter que ces deux points expérimentaux ont été supprimés du graphique pour une meilleure lisibilité. L'indice de polymolécularité part d'une valeur de 1.15, puis décroît avec la masse molaire jusqu'à une valeur de 1.04. Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que le contrôle de la masse molaire est moins efficace pour les faibles masses molaires. En effet, si la croissance de toutes les chaînes ne débute pas simultanément, la différence relative en terme de distribution de masses molaires est plus importante pour les faibles masses molaires que pour les hautes masses molaires.

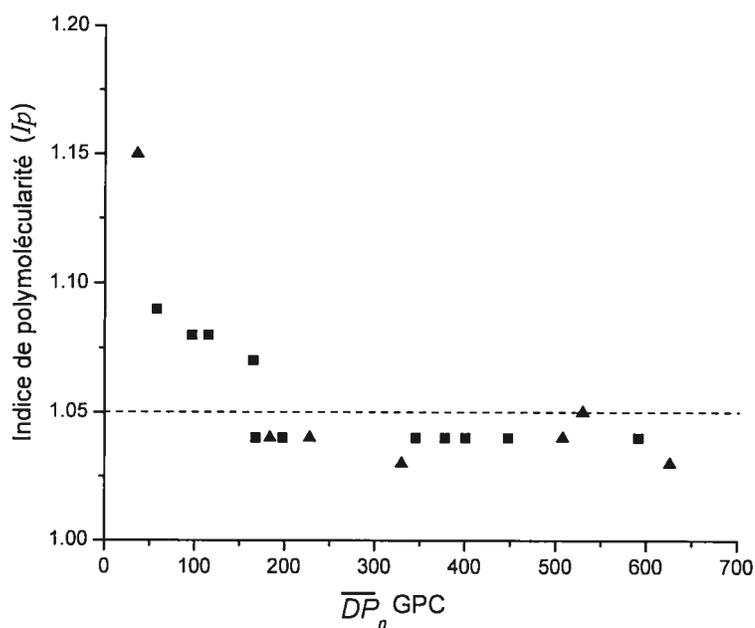


Figure 3. 9 Indice de polymolécularité pour les séries de PLLA (■) et de PDLA (▲) obtenus par GPC

En plus de confirmer les mesures de spectroscopie RMN ^1H , la GPC démontre que les polymères synthétisés sont isomoléculaires, ce qui était l'un des objectifs de cette synthèse.

2.2 Détection par diffusion statique de la lumière

La GPC permet de quantifier les masses molaires moyennes en nombre et en poids, ainsi que la distribution des masses molaires, mais ces données dépendent d'un étalonnage réalisé à partir de poly(styrène)s (sauf si l'étalonnage universel est employé). Pour pallier à ce problème, des mesures de diffusion statique de la lumière ont été réalisées pour accéder aux masses absolues.

2.2.1 Principe de la diffusion statique de la lumière

Lorsque la lumière traverse un milieu homogène contenant des particules ayant un indice de réfraction différent de celui du solvant, elle est diffusée par ces particules en solution.

L'expression du rapport de Rayleigh est indiquée par la relation 3.7

$$\frac{K \cdot c}{\Delta R_{\theta}} = \frac{1}{\bar{M}_p} P(\theta)^{-1} \quad (3.7)$$

où K est la constante optique, c est la concentration en macromolécules, ΔR_{θ} est le rapport de Rayleigh, \bar{M}_p est la masse molaire moyenne en poids de la macromolécule et $P(\theta)^{-1}$ est l'inverse de la fonction de diffusion.

L'expression de la constante optique K est exprimée par la relation 3.8

$$K = \frac{4\pi^2 n_0^2 (dn/dc)^2}{\lambda_0^4 N_A} \quad (3.8)$$

où n_0 représente l'indice de réfraction du solvant, dn/dc est l'incrément d'indice de réfraction, λ_0 est la longueur d'onde de la lumière incidente et N_A est le nombre d'Avogadro. L'inverse de la fonction de diffusion fait intervenir le rayon de giration de la macromolécule (R_g) et le vecteur de diffusion de la lumière diffusée (q):

$$P(\theta)^{-1} = 1 + \frac{R_g^2}{3} q^2 \quad (3.9)$$

Pour une solution de polymère, l'équation de diffusion de la lumière appliquée aux macromolécules (3.10) fait intervenir le second coefficient du viriel (A_2):

$$\frac{K \cdot c}{\Delta R_\theta} = \frac{1}{M_p} \left[1 + \frac{R_g^2}{3} q^2 \right] + 2A_2 \cdot c \quad (3.10)$$

Le second coefficient du viriel est un facteur thermodynamique proportionnel à l'interaction entre la macromolécule et le solvant:

- Si $A_2 > 0$, le solvant possède un fort pouvoir solvant de la chaîne macromoléculaire dans les conditions de température données.
- Si $A_2 = 0$, la chaîne macromoléculaire n'est pas perturbée par le solvant, ce dernier est alors appelé "solvant théta" (valables dans des conditions de température spécifiques).
- Si $A_2 < 0$, le solvant a un faible pouvoir solvant pouvant entraîner une précipitation de la chaîne macromoléculaire.

Ainsi, un diagramme de Zimm peut être tracé ($\frac{K.c}{\Delta R_\theta}$ en fonction de $\sin^2 \frac{\theta}{2} + a.c$ où a est une constante arbitraire) donnant ainsi accès à la masse molaire moyenne en poids (M_p), au rayon de giration de la macromolécule (R_g) et au second coefficient du viriel (A_2), peuvent être déterminées. En effet, la valeur du second coefficient du viriel résulte de l'extrapolation des données expérimentales à angle de diffusion nul ($\theta = 0$). La valeur du rayon de giration provient de l'extrapolation à concentration nulle ($c = 0$). Et enfin, la masse molaire moyenne en poids découle de la double extrapolation à angle et à concentration nulle.

Avec un seul détecteur de diffusion de la lumière, des solutions à différentes concentrations sont requises pour tracer le diagramme de Zimm, et la masse molaire moyenne en poids est évaluée. En combinant les détecteurs RI et MALS, l'expérience ne requiert qu'une seule concentration et permet d'avoir accès à la masse molaire moyenne en nombre (\overline{M}_n) et en poids (\overline{M}_p), ainsi qu'à la distribution de masses molaires ou indice de polymolécularité du polymère (I_p). Les résultats de GPC-MALS peuvent être représentés par un diagramme de Debye, comme indiqué à la figure 3.10.

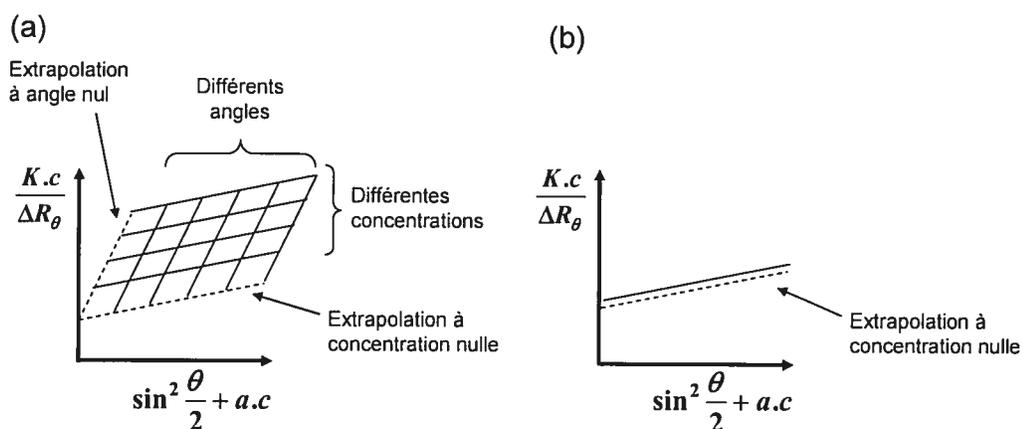


Figure 3. 10 Diagrammes de Zimm (a) et diagramme de Debye (b)

Lorsqu'une solution de polymère est injectée dans un chromatographe GPC, le chromatogramme résultant du réfractomètre montre une distribution de masses molaires. Le détecteur MALS détecte aussi la même distribution de masses molaires et pour chaque point de la courbe, un diagramme de Debye est tracé ($\frac{K.c}{\Delta R_\theta}$ en fonction de $\sin^2 \frac{\theta}{2}$).

Ainsi, chaque point expérimental de la distribution de masses molaires du polymère est relié à une masse molaire absolue et un rayon de giration (diagramme de Debye), mesurés par diffusion de la lumière. Par contre, ce même point expérimental correspond à un nombre de molécules, mesuré par réfractométrie. De la combinaison de ces deux détecteurs, la masse molaire moyenne en nombre (\overline{M}_n), en poids (\overline{M}_p), l'indice de polymolécularité (I_p) et le rayon de giration (R_g) sont obtenus pour une macromolécule en solution. Par contre, aucune information quant à la valeur du second coefficient du viriel ne peut être déduite.

2.2.2 Partie expérimentale

À la différence près des détecteurs utilisés, le système chromatographique utilisé est en tout point identique à celui de la section précédente (2.1). Dans cette série d'expériences, deux détecteurs sont branchés en série: un DAWN EOS (Wyatt Technology Corp. – Santa Barbara, CA, USA) pour les mesures multi-angles de diffusion statique de la lumière (MALS) et un réfractomètre différentiel Optilab rex (Wyatt Technology Corp. – Santa Barbara, CA, USA) pour les mesures de l'indice de réfraction (RI). Les 17 détecteurs de lumière diffusée sont disposés à des angles compris entre 21 et 152°. Les données ont été traitées avec le logiciel Astra 5.1.5 (Wyatt Technology Corp. – Santa Barbara, CA, USA). Des solutions de PLLAs sont préparées dans le chloroforme à une concentration de 5 mg.mL⁻¹, le débit est de 1 mL.min⁻¹ et la température des colonnes est de 30 °C. La

longueur d'onde du laser gallium-arsenic (GaAs) du détecteur MALS est de 690 nm.

2.2.3 Résultats expérimentaux

Avant la caractérisation des PLLAs par GPC-MALS, l'incrément d'indice de réfraction (dn/dc) a été préalablement évalué. Cette expérience consiste à injecter successivement des solutions de PLLA à différentes concentrations et à mesurer la différence d'indice de réfraction, entre le polymère et le solvant, pour chaque solution. Un exemple est présenté à la figure 3.11 pour l'échantillon L-7.

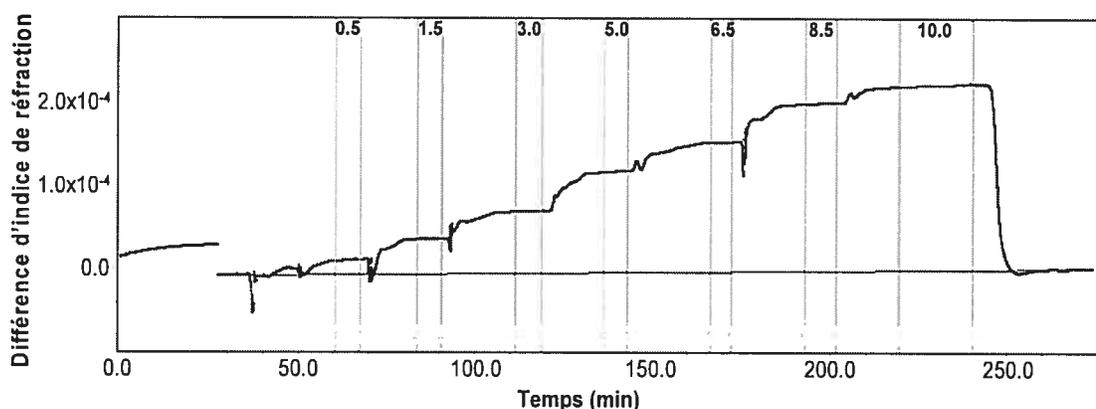


Figure 3. 11 Mesure de la différence d'indice de réfraction de l'échantillon L-7 à plusieurs concentrations comprises entre 0.5 et 10.0 mg.mL⁻¹ (CHCl₃ - 30 °C)

Sur la figure 3.11, la ligne de base représente le solvant seul et les plateaux correspondent aux indices de réfraction des solutions. Ces derniers sont moyennement bien définis puisque, entre chaque solution, le système a été ouvert afin de procéder à un changement de solution. Le détecteur étant sensible au changement de pression du système, il faut quelques minutes afin qu'il se stabilise à la pression de ce dernier. L'intensité des plateaux est proportionnelle à la concentration de la solution (figure 3.12).

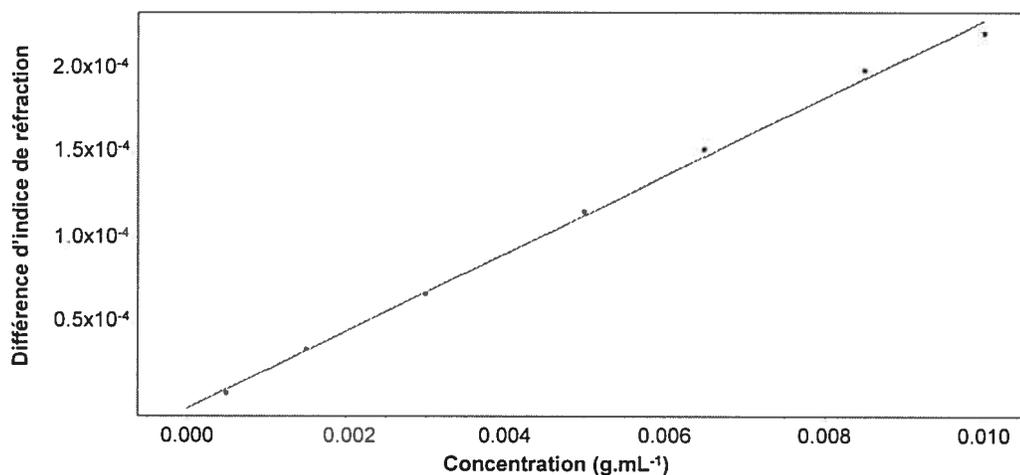


Figure 3. 12 Différence d'indice de réfraction en fonction de la concentration de la solution de L-7 (CHCl₃, 30 °C)

La pente de ce graphique, permet de déterminer, pour l'échantillon L-7, la valeur de l'incrément d'indice de réfraction qui est de $0.022 \pm 0.001 \text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$. De la même façon, le dn/dc a été obtenu pour différents échantillons et les valeurs sont résumées au tableau III.3. La valeur du dn/dc est croissante avec la masse molaire du PLA; ce même comportement a été rapporté dans la littérature pour plusieurs polymères d'intérêt, tels le poly(styrène) et le poly(éthylène glycol).^{161,162} À partir d'une certaine masse molaire ($16 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$ pour le PLLA), la valeur du dn/dc ne varie plus avec la masse molaire, comme démontré avec un PLLA commercial de masse molaire de $70 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$. Ainsi, pour les polymères de masses molaires supérieures à $16 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$, la valeur du dn/dc utilisée pour l'analyse de GPC-MALS sera de $0.022 \text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$.

Tableau III. 3 dn/dc obtenus pour quelques PLAs (chloroforme, 30 °C)

	\overline{M}_n RMN ^1H ($\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$)	dn/dc ($\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$) ± 0.001
L-2	4.2	0.015
L-6	9.6	0.017
L-7	15.7	0.022
PLLA ^a	70.0	0.022

^a PLLA commercial, $I_p = 1.4$

Il est à noter que la valeur du dn/dc du PLA dans ce solvant est faible par rapport à celle de polymères usuels. Par exemple, le poly(styrène) présente des valeurs de dn/dc supérieures à 0.1 dans la plupart des solvants, 0.110 dans le toluène¹⁶³, 0.161 dans le chloroforme¹⁶⁴ et 0.205 dans le tétrahydrofurane (THF)¹⁶⁵, à 25 °C. L'utilisation de THF comme solvant aurait amélioré la situation, du fait de la différence d'indice de réfraction entre ces deux solvants, mais le THF a un pouvoir solvant bien plus faible que les solvants chlorés.

Puis, les masses molaires moyennes en nombre de la série des PLLAs a ensuite été caractérisée par GPC-MALS (figure 3.13):

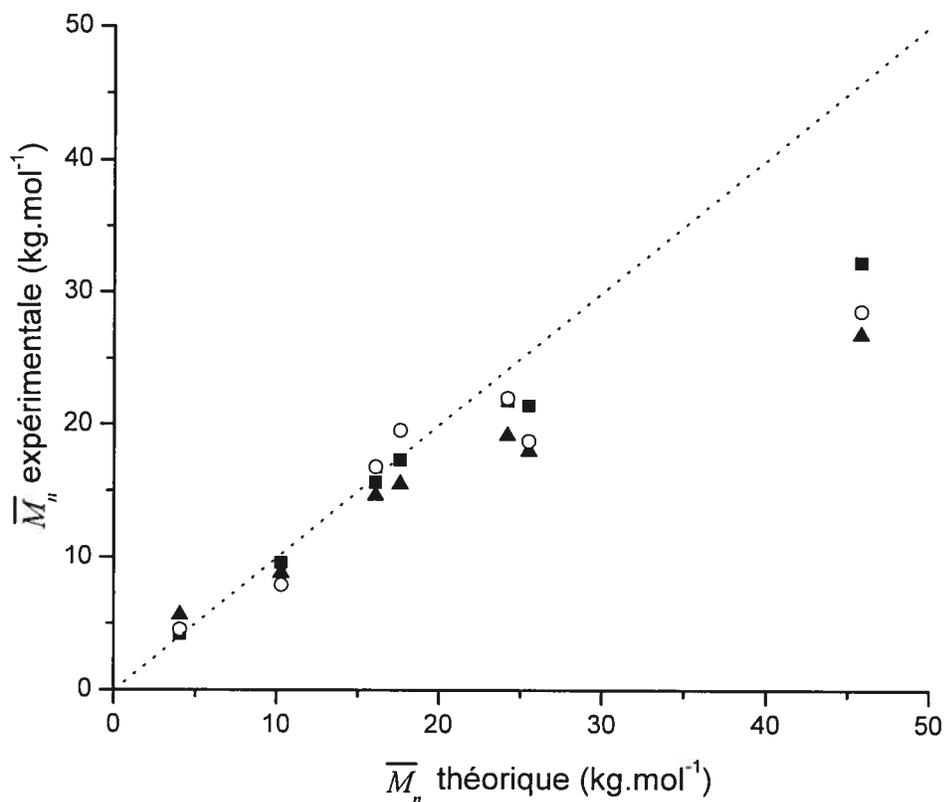


Figure 3. 13 \bar{M}_n expérimentale par RMN ¹H (■), GPC-MALS (▲) et GPC-RI en équivalent PLA (○) en fonction de la \bar{M}_n théorique pour la série des PLLAs

De la figure 3.13, les \bar{M}_n déterminées par GPC-MALS et celles mesurées par RMN ¹H et GPC-RI (en équivalent PLA) montrent un bon accord avec la valeur théorique. Par contre, avec l'augmentation de la taille de la chaîne macromoléculaire, la \bar{M}_n mesurée tend à s'écarter de la valeur théorique, mais va de pair avec celles de RMN ¹H et de GPC-RI. Cela reprend les résultats de spectroscopie RMN ¹H et de GPC-RI où le contrôle de la masse molaire semble être moins adéquat pour les masses molaires les plus importantes.

Les indices de polymolécularité, rayons de giration, masses molaires moyennes en poids et seconds coefficients du viriel, mesurés par diffusion de lumière et de neutrons aux petits angles sont résumés au tableau III.4 (Les expériences de diffusion de neutrons aux petits angles seront décrites à la section 3 de ce chapitre). Les valeurs d' I_p mesurées par GPC-MALS sont plus grandes que celles mesurées par GPC-RI ou par spectrométrie de masse MALDI-TOF (section III.5). Néanmoins, ils restent toujours faibles et montrent encore une fois que les PLLAs synthétisés ont une distribution de masses molaires assez étroite.

Tableau III. 4 Indice de polymolécularité, rayon de giration, masse molaire moyenne en poids et second coefficient du viriel pour quelques PLLAs obtenus par GPC-MALS et par diffusion de neutrons

	GPC-MALS (CHCl ₃ , 30 °C)			diffusion de neutrons (CD ₂ Cl ₂ , 30 °C)		
	I_p	R_g (nm)	\bar{M}_p (kg·mol ⁻¹)	\bar{M}_p (kg·mol ⁻¹)	R_g (nm)	A_2 (cm ³ ·mol·g ⁻²)
L-2	1.16	-	6.5	-	-	-
L-6	1.17	-	10.4	-	-	-
L-7	1.09	26	16.0	-	-	-
L-8	1.13	30	17.6	-	-	-
L-9	1.18	48	23.2	23.2	31.0	2.65 x10 ⁻³
L-10	1.11	34	20.6	20.9	31.0	2.04 x10 ⁻³
L-11	1.21	55	32.6	34.4	33.0	2.34 x10 ⁻³

Les rayons de giration des PLLAs obtenus par GPC-MALS en solution dans le chloroforme à 30 °C (tableau III.4) augmentent en fonction de la masse molaire. Ces valeurs peuvent être comparées aux valeurs rapportées dans la littérature. Par exemple, Kang *et coll.* ont rapporté par diffusion de lumière, des rayons de giration de 17, 28 et 35 nm pour des PLLAs de \bar{M}_p

respectives de 49, 101 et 138 $\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$ dans un mélange dichlorométhane:acétonitrile 90:10 (v/v) à 25 °C.¹⁶⁶ D'autre part, Tonelli et Flory ont rapporté par diffusion de la lumière un rayon de giration de 28 nm pour un PLLA de \bar{M}_p égale à 490 $\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$ dans le bromobenzène à 85 °C.¹⁶⁷ Par contre, Anderson et Hillmyer ont rapporté par diffusion des neutrons aux petits angles une valeur moyenne de 7 nm pour le rayon de giration d'un PLA de \bar{M}_p de 50 $\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$ à l'état solide (probablement conditions θ), valeur singulièrement faible pour un polymère de si haute masse molaire.¹⁶⁸ Une grande inhomogénéité existe dans les résultats rapportés dans la littérature.

Cette inhomogénéité apparente peut provenir des conditions expérimentales et, le second coefficient du viriel obtenu par diffusion de neutrons aux petits angles peut être un bon indicateur. La valeur moyenne du second coefficient du viriel mesuré pour L-9, L-10 et L-11 est de $(2.34 \pm 0.30) \times 10^{-3} \text{ cm}^3\cdot\text{mol}\cdot\text{g}^{-2}$. Cette valeur, de signe positif, permet de définir le dichlorométhane deutérié à 30 °C comme un bon solvant. Néanmoins, la technique utilisée par GPC-MALS ne permet pas d'obtenir une mesure de ce paramètre avec une seule solution de concentration donnée. Cette valeur moyenne peut être corrélée à la valeur moyenne de $1.1 \times 10^{-3} \text{ cm}^3\cdot\text{mol}\cdot\text{g}^{-2}$ rapportée par Kang *et coll.* dans un mélange dichlorométhane:acétonitrile 90:10 (v/v).¹⁶⁶ L'acétonitrile est un non solvant des PLAs ce qui peut expliquer la différence entre notre valeur et celle de Kang. D'autre part, Tonelli et Flory ont réalisé leurs expériences dans le bromobenzène à 85 °C, et la valeur du second coefficient du viriel rapportée est de $(0.32 \pm 0.03) \times 10^{-3} \text{ cm}^3\cdot\text{mol}\cdot\text{g}^{-2}$,¹⁶⁷ donc une valeur dix fois plus faible que dans nos conditions. Le pouvoir solvatant du bromobenzène à 85 °C est donc plus faible que celui du dichlorométhane. Pour finir, Anderson et Hillmyer ont rapporté un rayon de giration de 7 nm pour un polymère à l'état solide; l'absence de solvant peut expliquer cette faible valeur par rapport aux études précédentes réalisées en solution.¹⁶⁸ En définitive, le second coefficient du viriel a montré que les solvants chlorés utilisés lors de nos expériences présentent une meilleure

solvation du PLA par rapport aux données de la littérature et explique que nos valeurs de rayon de giration soient plus importantes que celles rapportées.

D'autre part, l'accord entre les masses molaires moyennes en poids mesurées par diffusion de lumière et par diffusion des neutrons aux petits angles pour les trois échantillons analysés à ce jour est excellent. Ceci montre encore une fois que la masse molaire mesurée par plusieurs techniques de caractérisation est similaire.

3. Diffusion des neutrons aux petits angles

Néanmoins, la faible différence d'indice de réfraction entre le PLA et le solvant provoque un signal faible lors des expériences de diffusion de la lumière, et de la diffusion de neutrons aux petits angles a été réalisée. En effet, la diffusion des neutrons permet d'obtenir les mêmes informations que la diffusion de lumière mais en utilisant les noyaux comme centres diffusants plutôt que les atomes. La diffusion de neutrons aux petits angles (SANS) est une technique permettant d'étudier des particules de diamètre compris entre 1 et 50 nm. Elle s'est développée dans les années 1970 du fait de la possibilité de différencier deux isotopes d'un même atome.

3.1 Principe de la diffusion des neutrons

3.1.1 Interaction neutron - matière

Le neutron est une particule électriquement neutre de masse atomique 1.008665. En pénétrant profondément dans la matière, il peut atteindre les noyaux et distinguer chaque atome, ainsi que ses isotopes. Sa longueur

d'onde est similaire à la distance entre deux atomes, ce qui lui permet de quantifier la taille d'un atome ou d'une molécule, et son énergie est directement liée à sa vitesse incidente.

Lorsqu'un neutron interagit le noyau rencontré, cette interaction dépend de la section efficace du noyau. Deux noyaux ou deux isotopes n'ont pas la même section efficace. Par exemple, l'atome d'hydrogène possède une section efficace d'absorption de $0.3326 \times 10^{-24} \text{ cm}^2$ alors le deutérium a une section efficace de $0.0005 \times 10^{-24} \text{ cm}^2$; ce dernier absorbe donc moins le faisceau de neutrons que l'atome d'hydrogène. Lors de cette étude, nous avons utilisé du dichlorométhane deutérié au lieu de son homologue hydrogéné, dans le but d'augmenter le contraste. De plus, nous avons choisi le dichlorométhane plutôt que le chloroforme, car ces deux solvants permettent une solubilisation des PLAs étudiés, mais l'augmentation du nombre de deutérium du solvant permet d'accroître le contraste polymère-solvant.

3.1.2 Théorie

Un faisceau incident de neutrons interagit avec le noyau d'un atome et, pour chaque noyau, une longueur de diffusion peut être déterminée selon l'équation:

$$b = \sum b_i . n_i \quad (3.11)$$

où b_i est la longueur de diffusion d'un noyau (cm) et n_i le nombre de noyaux de même numéro atomique composant l'élément diffusant. Il est à noter que le formalisme "1" sera utilisé pour désigner le polymère et l'indice "0" pour le solvant. Concernant les polymères en général, il peut être postulé que l'élément diffusant de base est l'unité de répétition car le volume de la chaîne macromoléculaire n'est souvent pas connu. Ainsi, le rapport b_1/V_1 du

polymère (avec respectivement b_l et V_l , la longueur de diffusion et le volume occupé par la chaîne macromoléculaire) est équivalent au rapport b_l/v_l pour l'unité de répétition (avec respectivement b_1 et v_1 , la longueur de diffusion et le volume occupé par l'unité de répétition).¹⁶⁹

L'intensité diffusée par unité de volume $I(q)/V$ est donnée pour une solution à dilution infinie et à angle de diffusion nul par la relation:

$$\frac{I(0)}{V} = b_v^2 \cdot c \frac{\overline{M}_p}{N_A} (v_1^s)^2 \quad (3.12)$$

où b_v^2 est le contraste entre polymère et solvant, c est la concentration de macromolécules en solution, N_A est le nombre d'Avogadro, \overline{M}_p est la masse molaire moyenne en poids de la macromolécule et v_1^s est le volume spécifique de l'unité diffusante, encore équivalent à l'inverse de la densité de l'espèce diffusante.

Le contraste b_v^2 (en cm^{-4}) entre polymère (b_{d1}) et solvant (b_{d0}) est obtenu par différence entre les densités de volume de diffusion de chaque espèce diffusante:

$$b_v^2 = (b_{d1} - b_{d0})^2 \quad (3.13)$$

La densité de volume de diffusion est obtenue à partir des longueurs de diffusion selon la relation 3.14:

$$b_d = \frac{b \cdot d \cdot N_A}{M} \quad (3.14)$$

où d est la densité de l'espèce diffusante ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$) et M est la masse molaire de l'espèce diffusante ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Néanmoins, comme pour la diffusion de la lumière, la dépendance de diffusion angulaire est donnée par le facteur de forme $P(q)$ et l'intensité diffusée par unité de volume peut être exprimée sous forme d'une équation de Zimm en tenant compte d'une solution de polymère de concentration c :

$$\frac{c \cdot V}{I(q)} = \frac{1}{b_v^2} \frac{N_A}{(\nu_1^s)^2} \left\{ \frac{1}{\overline{M}_p \cdot P(q)} + 2A_2 \cdot c \right\} \quad (3.15)$$

où $I(q)$ est l'intensité diffusée à n'importe quel angle de diffusion et A_2 le second coefficient du viriel dans les conditions de solvant et de température choisies.

En remplaçant le facteur de forme par son expression en fonction de l'angle de diffusion (équation 3.9), l'équation de Zimm devient:

$$\frac{c \cdot V}{I(q)} = \frac{1}{b_v^2} \cdot \frac{N_A}{(\nu_1^s)^2} \cdot \left[\frac{1}{\overline{M}_p} \left(1 + \frac{R_g^2}{3} q^2 \right) + 2A_2 \cdot c \right] \quad (3.16)$$

où R_g est le rayon de giration du polymère et q est le module du vecteur de diffusion, où l'expression entre crochets est la même qu'en diffusion de la lumière (équation 3.10).

En remplaçant le produit de la concentration de polymère en solution (c) par le volume spécifique du polymère (ν_1^s), la fraction volumique du polymère (φ) est obtenue et l'équation de Zimm devient alors:

$$\frac{\varphi.V}{I(q)} = \frac{1}{b_v^2} \cdot \frac{N_A}{v_1^s} \cdot \left[\frac{1}{\bar{M}_p} \left(1 + \frac{R_g^2}{3} q^2 \right) + 2A_2 \cdot d_1 \cdot \varphi \right] \quad (3.17)$$

L'équation de Zimm peut être exprimée en fonction de paramètres connus:

$$\frac{\varphi.V}{I(q)} = \frac{M_1}{pf} \cdot \left[\frac{1}{\bar{M}_p} \left(1 + \frac{R_g^2}{3} q^2 \right) + 2A_2 \cdot d_1 \cdot \varphi \right] \quad (3.18)$$

où pf est le préfacteur expérimental donné par la relation entre le contraste et le volume de l'espèce diffusante (v_1) selon l'équation:

$$pf = b_v^2 \cdot v_1 \quad (3.19)$$

avec v_1 , le volume de l'unité diffusante obtenu au moyen de l'équation suivante:

$$v_1 = \frac{M_1}{d_1 \cdot N_A} \quad (3.20)$$

Le diagramme de Zimm est obtenu en traçant $\frac{\varphi.V}{I(q)}$ en fonction de $q^2 + a \cdot \varphi$ (a étant une constante arbitraire). La méthode par extrapolation à fraction volumique et/ou angle de diffusion nul permet d'obtenir la masse molaire moyenne en poids de la macromolécule (\bar{M}_p), son rayon de giration (R_g) ainsi que le second coefficient du Viriel (A_2) dans les conditions d'étude.

3.2 Partie expérimentale

Des solutions de PLA ont été préparées à des concentrations de 1, 2 et 4 % en masse dans le dichlorométhane deutérié (CD_2Cl_2 , pureté 99.99%, ACPchem).

Les mesures de diffusion de neutrons aux petits angles ont été réalisées au *National Institute of Standards and Technology* (NIST, Gaithersburg, MD, USA) et au *Centre Canadien de Neutrons* (Chalk River, ON, Canada) sur le système NG3 de 30 m. Afin d'obtenir un large intervalle angulaire, deux distances échantillon – détecteur ont été utilisées (1.33 et 5 m), conduisant à un intervalle de vecteur de diffusion de 0.011 à 0.37 \AA^{-1} . La longueur d'onde du faisceau de neutrons utilisé est de 0.6 nm. L'intensité diffusée est mesurée au moyen d'un détecteur proportionnel ^3He .¹⁷⁰

3.3 Résultats expérimentaux

Des mesures de diffusion de neutrons aux petits angles ont été réalisées sur trois de nos échantillons. Sur la figure 3.14 est présenté le diagramme de Zimm pour L-9 avec les extrapolations à fraction volumique et angle de diffusion nuls (en pointillés).

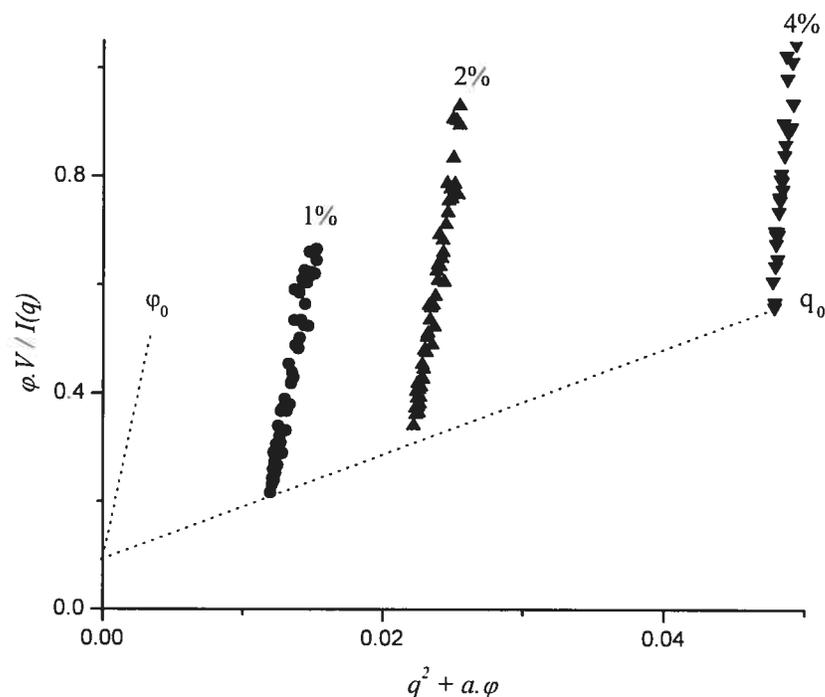


Figure 3. 14 Diagramme de Zimm par diffusion des neutrons aux petits angles pour L-9 (ϕ_0 est l'extrapolation à fraction volumique nulle et q_0 l'extrapolation à angle de diffusion nul)

Les masses molaires en poids déterminées à partir de l'ordonnée à l'origine ont été comparées à celles obtenues à partir des mesures de diffusion statique de la lumière (tableau III.4). Pour des raisons évidentes d'accessibilité à l'appareil de diffusion des neutrons, seuls deux polymères ont pu être analysés au NIST et le troisième (L-11) a été analysé au Centre canadien de faisceaux de neutrons de Chalk River.

Comme il a été discuté à la section 2.2.3 de ce chapitre, il y a un excellent accord entre les valeurs de masses molaires moyennes en poids mesurées par diffusion des neutrons aux petits angles et celles mesurées par diffusion de la lumière. D'autre part, ces mesures ont permis l'évaluation du second coefficient du viriel dans le dichlorométhane à 30 °C dont la valeur moyenne est de $(2.34 \pm 0.30) \times 10^{-3} \text{ cm}^3 \cdot \text{mol} \cdot \text{g}^{-2}$. Cette valeur indique que le

solvant utilisé possède un bon pouvoir solvatant dans nos conditions expérimentales.

Concernant les rayons de giration mesurés par la diffusion des neutrons, les données obtenues par le diagramme de Zimm sont irrégulières et varient de 60 à 80 nm, valeurs nettement trop importantes pour des PLAs de si faibles masses molaires. Néanmoins, au moyen de l'équation de Guinier, les valeurs de rayon de giration indiquées au tableau III.4 semblent mieux correspondre à ces PLAs et corréler bien avec les quelques valeurs rapportées dans la littérature. Cette différence provient sans doute de l'approximation de Zimm à concentration et angle nul.

Un nouveau créneau doit nous être alloué courant juillet 2007 afin d'étudier les PLAs et notamment ceux de plus basses masses molaires.

4. Spectrométrie de masse MALDI-TOF

La spectrométrie de masse MALDI-TOF est une technique particulièrement intéressante car elle permet la détermination de la masse molaire de chaque chaîne macromoléculaire présente dans l'échantillon donnant ainsi une information sur la distribution de masses molaires.

4.1 Principe

4.1.1 Introduction

La spectrométrie de masse est souvent problématique pour l'analyse de molécules de hautes masses car leur ionisation s'accompagne généralement de fragmentation. Pour pallier à ce problème, la spectrométrie de masse MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight) a

été développée. Dans cette méthode, un faisceau laser interagit avec la macromolécule à étudier, préalablement incorporée dans une matrice organique. Cette matrice absorbe à la longueur d'onde d'émission du laser et se volatilise sous un vide poussé. La matrice est ainsi désorbée sous forme d'un nuage de molécules entraînant avec elle la macromolécule à étudier (analyte), comme indiqué à la figure 3.15. Certains sels sont souvent ajoutés aux mélanges polymère-matrice afin de faciliter l'ionisation des molécules et ainsi améliorer le rapport signal sur bruit mesuré.

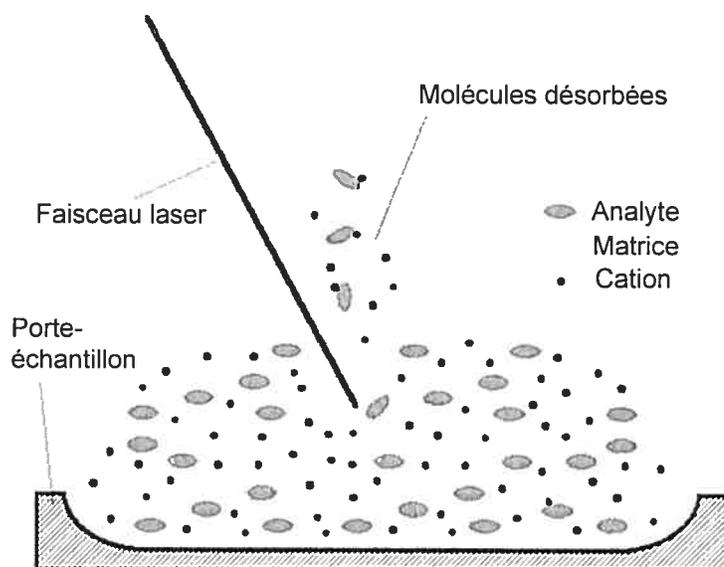


Figure 3. 15 Désorption d'un mélange analyte-matrice-cation lors d'une analyse par spectrométrie de masse MALDI-TOF

La faible proportion de polymère par rapport à la matrice permet une bonne dispersion. Les molécules de matrice désorbées transfèrent l'énergie absorbée aux macromolécules qui s'ionisent après collisions avec des cations initialement présents dans le milieu ou bien ajoutés lors de la préparation du mélange (H^+ , Na^+ , Ag^+ , Cs^+ , etc...). Par la suite, une différence de potentiel est appliquée pour diriger le nuage de molécules ionisées en direction du détecteur; le temps de parcours (t) d'une molécule

pour se rendre jusqu'au détecteur est relié à sa masse molaire (m) et à sa charge (z) selon l'équation 3.21:

$$t = l \cdot \left(\frac{m}{2 \cdot z \cdot e \cdot E \cdot d} \right)^{1/2} \quad (3.21)$$

où l est la longueur du tube de vol, e la charge élémentaire de l'électron (1.602×10^{-19} C), et E le champ électrique appliqué sur une distance d . Une molécule contenant deux charges ($z = 2$) est accélérée deux fois plus rapidement qu'une molécule de même masse mono-chargée, ce qui peut entraîner une incertitude sur la masse réelle d'une macromolécule. Afin de pallier à ce problème, les masses molaires attribuées par la spectrométrie de masse MALDI-TOF sont des masses molaires corrigées par la charge de la molécule (m/z) selon la relation 3.22.

$$m / z = 2 \cdot e \cdot E \cdot d \cdot \left(\frac{t}{l} \right)^2 \quad (3.22)$$

4.1.2 Extraction des ions

Lors d'une impulsion laser, toutes les molécules du volume irradié sont désorbées au même instant et les collisions qui se produisent entre les molécules leur confèrent des énergies cinétiques différentes. L'application d'une différence de potentiel accélère les molécules ionisées mais, étant donné qu'elles ne possèdent pas toutes la même énergie cinétique initiale, elles n'entrent pas simultanément dans le tube de vol et des molécules de m/z identiques impactent le détecteur à des temps légèrement différents. Le signal d'une molécule de masse molaire donnée est donc large sur quelques unités de m/z . Afin de résoudre ce problème, la différence de potentiel appliquée n'est pas continue (*Continuous Ion Extraction*) mais un délai (*Pulse Ion Extraction*) est imposé entre l'impulsion et la différence de potentiel

(*Delayed Ion Extraction*). Ainsi, le nuage de molécules désorbées peut se dissiper dans l'espace proche du cratère de désorption induisant moins de collisions, ainsi toutes les molécules de m/z identiques impactent le détecteur au même instant.

De plus, la spectrométrie de masse MALDI-TOF présente l'avantage de tenir compte de l'abondance isotopique naturelle des éléments. Par exemple, l'abondance de l'isotope 13 du carbone est de 1.1%. Par contre, l'abondance isotopique du deutérium n'est que de 0.015 %, trop faible pour donner lieu à une distribution isotopique visible. Ainsi, pour un pic caractéristique d'une masse molaire M , le premier pic à $m/z = M$ correspond à une molécule où 100% des atomes présents sont les éléments non-isotopiques.

4.1.3 Étalonnage

Le temps de vol d'une macromolécule dépend de sa masse molaire et de sa charge, mais la valeur de m/z obtenue est relative à un standard car l'appareil requiert un étalonnage externe. En règle générale, les étalons utilisés sont constitués de mélanges de peptides et la masse molaire d'un peptide ne présente pas de distribution autre que la distribution isotopique. De plus, une large gamme de masses molaires est commercialement disponible. Par contre, les polymères sont peu utilisés en tant qu'étalons car, même s'ils sont relativement monodisperses, ils présentent quand même une distribution certaine de masses molaires, compliquant ainsi l'attribution.

4.1.4 Mode linéaire / mode réflectron

Un spectromètre de masse MALDI-TOF possède généralement deux modes de fonctionnement: le mode linéaire et le mode réflectron. Le mode linéaire est une accélération en ligne droite des particules ionisées, qui atteignent le détecteur en même temps que les agrégats de matrice. Ces

derniers diminuent considérablement la qualité du signal en générant des pics de forte intensité. Pour améliorer la qualité du signal pour des molécules et des macromolécules de faibles masses molaires, le mode réflectron a été conçu.

En mode réflectron, les molécules ionisées et les agrégats de matrice sont accélérés une première fois avant d'entrer dans le tube de vol (identique au mode linéaire). À la sortie du tube de vol, une seconde différence de potentiel, transversale, est appliquée, comme indiqué sur la figure 3.16. Les molécules chargées sont ainsi déviées de leur trajectoire initiale et dirigées vers un second détecteur situé à un angle de 150°. Les agrégats de matrice ne sont pas affectés par la deuxième différence de potentiel; ils impactent le premier détecteur sans être quantifiés et ne gênent pas la mesure sur le deuxième détecteur.

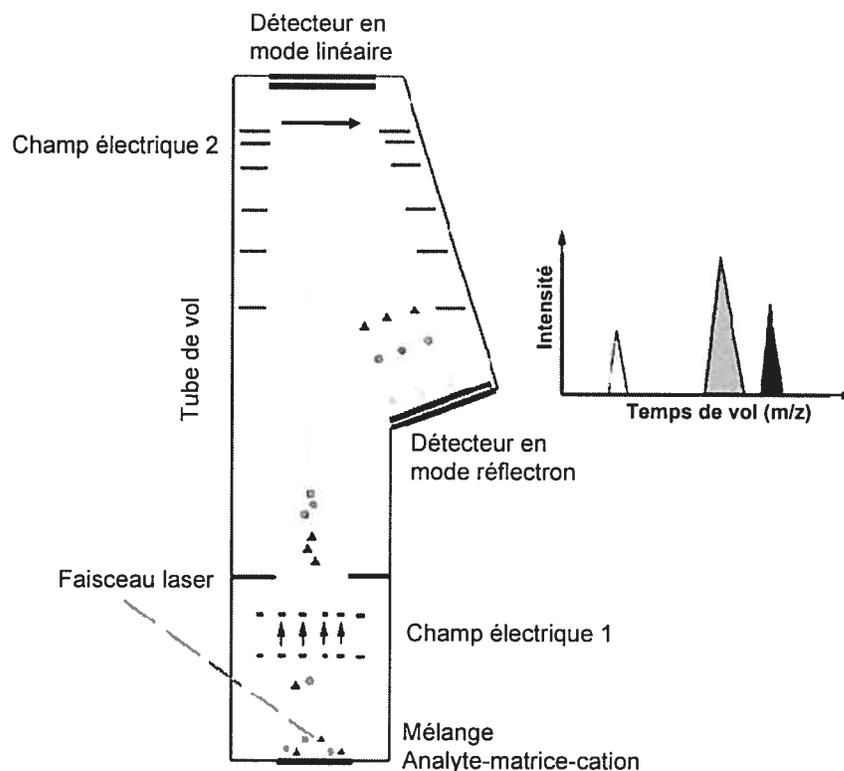


Figure 3. 16 Fonctionnement du spectromètre MALDI-TOF en modes linéaire et réflectron

La résolution spectrale peut être calculée à partir de la relation 3.23.

$$R = m / \Delta m \quad (3.23)$$

où m est la masse molaire moyenne de la chaîne (sommet du pic) et Δm est la largeur du pic à mi-hauteur. La figure 3.17 montre le spectre partiel de L-1 caractérisé en modes linéaire et réflectron. Du mode linéaire résulte un pic large pour l'ensemble des masses molaires dont la résolution est de l'ordre de 900. Par contre, le mode réflectron permet l'obtention d'une série de pics fins séparés les uns des autres, le premier pic correspondant à la masse molaire de la molécule sans isotope avec une résolution de 11000. Le mode réflectron présente la meilleure résolution et sera utilisé chaque fois que possible. Néanmoins, ce dernier n'est pas capable de dévier les chaînes polymères de hautes masses molaires de leur trajectoire initiale alors que le mode linéaire peut être utilisé pour étudier des polymères de masses molaires de plus d'un million de $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Par exemple, Schriemer et Li ont rapporté la caractérisation d'un poly(styrène) de $1500 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$, bien que l'analyse d'un échantillon d'une telle masse molaire par spectrométrie de masse MALDI-TOF soit exceptionnelle.¹⁷¹

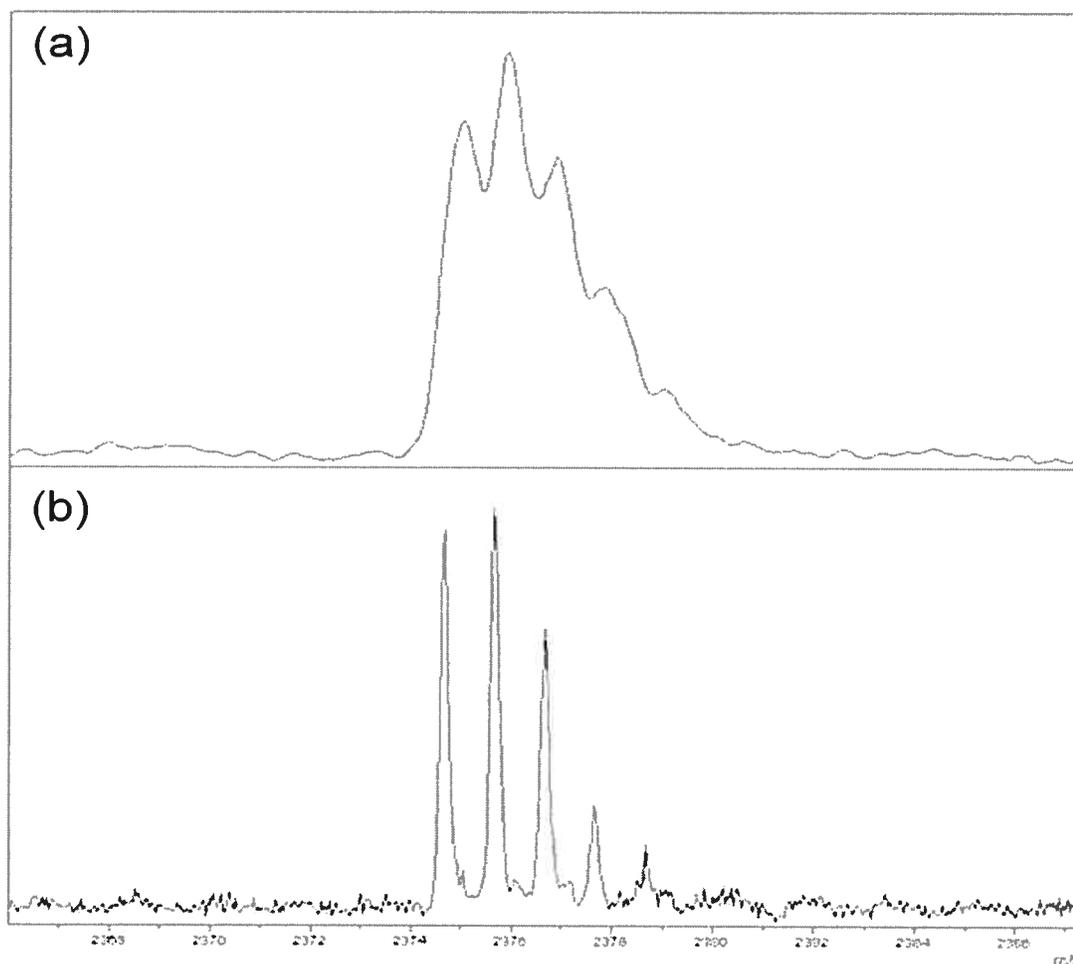


Figure 3. 17 Spectre MALDI-TOF partiel de L-1 en mode linéaire (a) et en mode réflectron (b)

4.2 Partie expérimentale

4.2.1 Protocole général

Les expériences de spectrométrie de masse MALDI-TOF ont été réalisées sur un spectromètre Bruker Autoflex (Bruker Daltonics, Inc. – Billerica, MA, USA). La source de lumière monochromatique est un laser à azote de longueur d'onde de 337 nm avec une fréquence d'impulsion de 5 Hz. Les molécules ionisées sont accélérées par une différence de potentiel de l'ordre de 20 kV en mode linéaire avant d'entrer dans un tube de vol de

longueur de 100 cm sous un vide de 2.4×10^{-7} mbar; puis, une différence de 17-19 kV est à nouveau appliquée si le mode réflectron est utilisé. L'étalonnage de l'appareil est effectué au moyen de deux standards constitués de mélanges de polypeptides (Bruker Peptide Calibration standard kit): $0-4 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$ et $4-20 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$.

La matrice et le sel utilisés sont respectivement l'acide 2-(4-hydroxyphénylazo)benzoïque (HABA, Aldrich Canada) et le trifluoroacétate de sodium (NaTFA, Aldrich Canada). Toutes les solutions ont été préparées dans le tétrahydrofurane. Les échantillons ont été préparés à partir d'un mélange de 5 μL de polymère ($C_{\text{polymère}} = 5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$), 9 μL de matrice ($C_{\text{matrice}} = 10 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) et 1 μL de sel ($C_{\text{sel}} = 2 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$). 1 μL de cette solution a été déposée sur une plaque porte-échantillon SCOUT-MTP, puis laissée à sécher à température ambiante.

Pour chaque échantillon (PLA ou standard), 100 mesures ont été sommées. Les spectres ont été analysés avec les logiciels FlexAnalysis 2.0 (Build 21) et Polytools 1.0 (Bruker Daltonics - Billerica, MA, USA).

4.2.3 Optimisation des conditions opératoires

4.2.3.1 Influence de la matrice

Le choix de la matrice est déterminant car elle sert à protéger la chaîne macromoléculaire, à absorber le faisceau laser et à transférer son énergie au polymère. L'optimisation des conditions expérimentales a été réalisée en mode réflectron. A cette fin, L-1 et L-2 ont été testés avec différentes matrices; ces deux échantillons correspondent respectivement à une faible ($2 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$) et moyenne ($3,8 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$) masse molaire. Les résultats sont résumés au tableau III.5.

Dans une première série d'expériences, afin de n'étudier que l'efficacité des matrices, aucun sel dopant n'a été ajouté au mélange macromolécule-matrice et les pics à $m/z = 2015$ et 3600 ont été analysés. Le dithranol permet l'analyse des chaînes macromoléculaires de faibles masses molaires mais aucun signal n'est détecté pour les plus hautes masses molaires. Nous pouvons supposer que le dithranol n'est plus capable de désorber ou d'ioniser les chaînes de plus hautes masses molaires. Le SA et l'IAA permettent une bonne résolution mais avec une intensité de signal assez faible pour les faibles masses molaires. Avec l'augmentation de la masse molaire en présence d'IAA, la résolution devient faible alors qu'elle reste convenable avec le SA. Pour les faibles masses molaires, le SDHB et le HCCA sont comparables au dithranol avec une résolution convenable et un signal relativement intense. Néanmoins, l'intensité du signal devient faible avec l'augmentation des masses molaires et la résolution des pics diminue pour ne donner qu'une enveloppe de pics tel que représenté à la figure 3.17a. Les meilleurs résultats sont obtenus avec le HABA qui permet l'obtention de pics fins et intenses, avec une résolution dépassant les 10000. Cette matrice sera donc retenue pour la suite des expériences de spectrométrie MALDI-TOF.

Tableau III. 5 Intensité maximale et résolution obtenues avec différentes matrices (mode réflectron)

Échantillon	Matrice	Intensité max (U.A.) ^a	Résolution ^a
L-1	SA	450	3800
	IAA	600	5000
	SDHB	1800	2900
	dithranol	2000	3600
	HCCA	2200	3200
	HABA	7000	12600
L-2	dithranol	_ ^b	_ ^b
	IAA	300	400
	HCCA	450	900
	SA	500	6000
	SDHB	900	950
	HABA	2500	11500

^a Mesures réalisées sur le pic à $m/z = 2015$ et à $m/z = 3600$ pour, respectivement, les échantillons **L-1** et **L-2**.

^b Aucun signal mesuré.

Les acronymes des matrices étudiées sont:

- SDHB: mélange d'acide 2,5-dihydroxybenzoïque et d'acide 2-hydroxy-5-méthoxybenzoïque (90 : 10 en masse) [SDHB = super DHB]
- SA: acide sinapinique
- IAA: acide indole acrylique
- HCCA: acide α -cyano-4-hydroxycinnamique
- HABA: acide 2'-(4-hydroxyphénylazo)benzoïque

4.2.3.2 Influence du sel

En spectrométrie de masse, les molécules à étudier sont souvent dopées par un sel qui permet une meilleure ionisation. A cette fin, le PLA L-1, mélangé à la matrice HABA, a été étudié en présence de divers sels. Les résultats en termes d'intensité maximale et de résolution sont résumés au tableau III.6.

Les signaux les plus intenses sont obtenus avec le cation sodium, et NaTFA semble être un meilleur ionisant que NaI, avec cependant des résolutions similaires. Néanmoins, lorsque l'analyse est réalisée sans ajout de sel, deux distributions sont observées, caractéristiques des adduits sodium et potassium. Le dopage du mélange macromolécule-matrice avec NaTFA conduit majoritairement à une seule distribution alors que le dopage avec NaI laisse apparaître la distribution due au complexe avec le potassium, comme cela est présenté à la figure 3.18. Les intensités des signaux obtenus avec l'ajout d'autres sels tels que LiTFA, KI et AgTFA sont plus faibles que pour le mélange macromolécule-matrice sans cation. AgTFA a tout particulièrement une intensité très faible pour la distribution de la macromolécule complexée au cation Ag^+ . Ces cations ionisent moins la chaîne de PLA que le cation sodium. Il est aussi à noter qu'avec AgTFA et LiTFA, les deux distributions sodium / potassium sont présentes. Dans le cas de KI, l'intensité de la distribution sodium est identique à celle découlant de la complexation avec le cation potassium. Tous ces résultats montrent que la chaîne de PLA semble se complexer préférentiellement avec des cations de petites tailles. Les mêmes conclusions ont été obtenues avec des PLAs de plus hautes masses molaires.

Tableau III. 6 Intensité maximale et résolution obtenues en présence de différents sels dans le THF (mode réflectron)

sel	Adduit ^a	Intensité max (U.A.)	Résolution
-	Li ⁺	_ ^b	_ ^b
-	Na ⁺	1900	3300
-	K ⁺	1100	3200
-	Ag ⁺	_ ^b	_ ^b
LiTFA	Li ⁺	1200	4500
LiTFA	Na ⁺	200	100
LiTFA	K ⁺	200	100
NaTFA	Na ⁺	5000	4800
NaTFA	K ⁺	150	200
NaI	Na ⁺	3600	4500
NaI	K ⁺	350	500
KI	Na ⁺	1000	5300
KI	K ⁺	1000	5400
AgTFA	Na ⁺	900	4400
AgTFA	K ⁺	900	4000
AgTFA	Ag ⁺	1200	4800

^a Les pics ont été mesurés à $m/z = 1999$ (Li⁺), 2015 (Na⁺), 2031 (K⁺) et 2099 (Ag⁺).

^b Aucun signal mesuré.

Les acronymes des sels étudiés sont:

- LiTFA: trifluoroacétate de lithium
- NaTFA: trifluoroacétate de sodium
- NaI: iodure de sodium
- KI: iodure de potassium
- AgTFA: trifluoroacétate d'argent

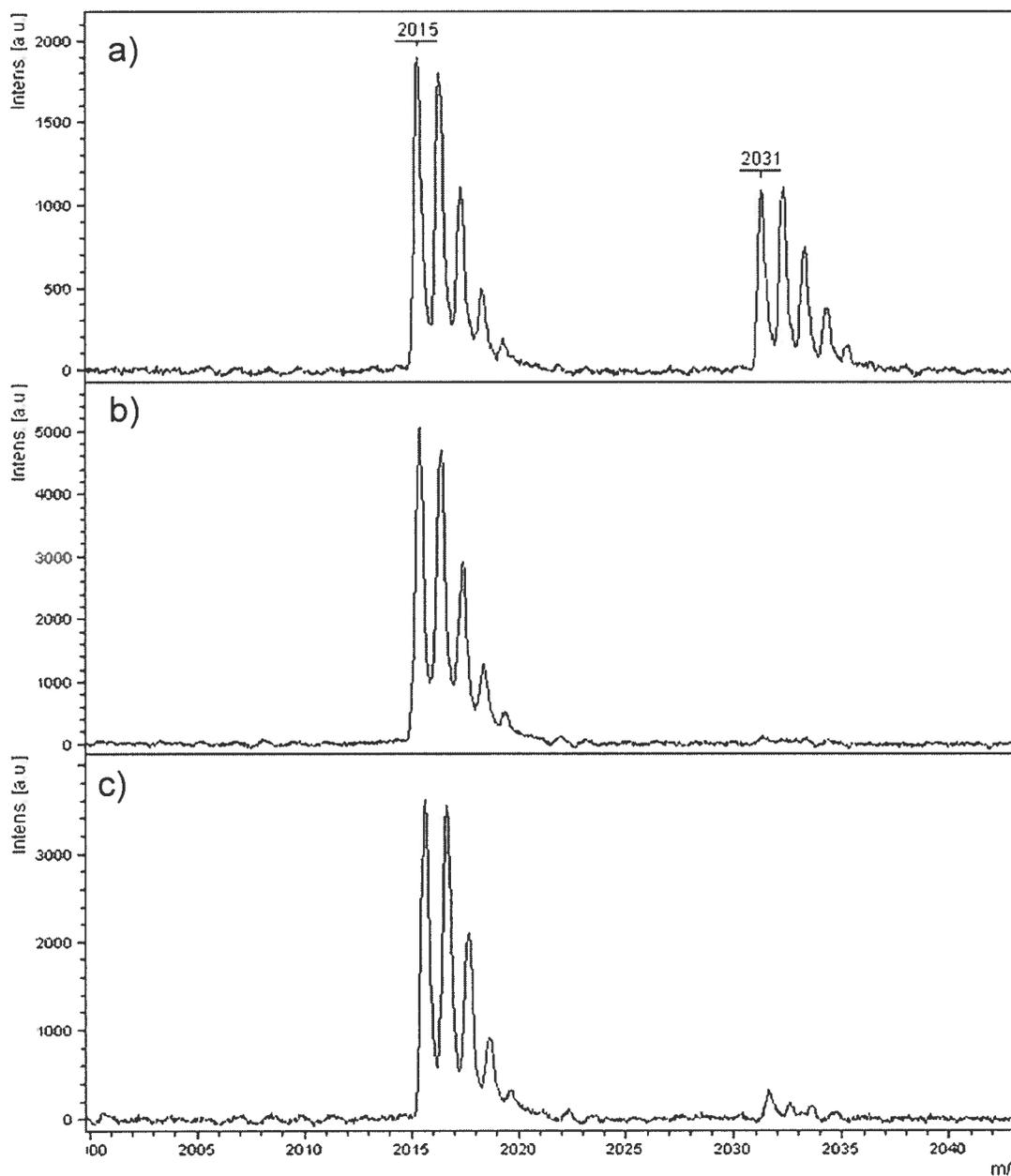


Figure 3. 18 Spectre MALDI-TOF partiel de L-1 à $m/z = 2015$ (Na^+) et $m/z = 2031$ (K^+) en mode réflectron sans sel (a), avec NaTFA (b) et avec NaI (c)

En outre, la spectrométrie de masse MALDI-TOF permet la caractérisation des bouts de chaînes. Rappelons que le premier pic de la distribution correspond à la molécule non-isotopique. Sur la figure 3.18, le pic à $m/z = 2015$ correspond à une chaîne polymère complexée avec un cation sodium ($23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$). Ainsi, $2015 - 23 = 1992 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, ce qui représente 26

unités de répétition d'acide lactique ($72 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) et un résidu de $120 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Ce résidu de $120 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ correspond au co-amorceur déprotonné (2,2-méthoxyéthoxyéthanol, $119 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) d'un coté de la chaîne et à un proton à l'autre bout de la chaîne. De la même façon, le pic à $m/z = 2031$ est caractéristique de la même chaîne que précédemment, mais complexée à un cation potassium ($M = 39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$). La structure des PLAs caractérisés par spectrométrie MALDI-TOF correspond donc à la structure: ***[co-amorceur-(acide lactique)_n-H + Na⁺]***.

La spectrométrie de masse MALDI-TOF ne montrant qu'une seule distribution avec le co-amorceur, l'amorçage "sauvage" par de l'eau résiduelle dans le milieu réactionnel ne se produit donc pas lors de cette synthèse ou, du moins, pas dans une proportion quantifiable par spectrométrie MALDI-TOF. Avec un amorçage par de l'eau, la structure obtenue serait: ***[HO-(acide lactique)_n-H + Na⁺]***. De même, pour les masses molaires plus importantes, aucun pic caractéristique d'une distribution amorcée par l'eau n'a été observé, grâce au suivi cinétique de la masse molaire (voir section IV.2).

Aucune autre distribution n'a été observée sur les spectres, ni avec des macrocycles, ni avec des résidus d'amorceur à l'étain. La résolution spectrale doit être élevée et permettre de différencier des molécules différant d'une unité de m/z . La masse molaire de l'étain est de $119 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ et celle du co-amorceur de $120 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; de même, celle du ligand 2-éthylhexanoate (= octoate) est de $143 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, voisine de la masse molaire du monomère de départ ($144 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$). Ainsi, en suivant le modèle de polymérisation par insertion/coordination, le PLA en croissance correspond à la structure: ***co-amorceur-(acide lactique)₂₆-Sn-octoate*** complexé à un cation sodium et serait caractérisé par un pic à: $119 + 26 \cdot 72 + 119 + 143 + 23 = 2276 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; aucun pic associé à cette valeur n'a été observé sur les spectres de masse MALDI-TOF acquis à partir de nos PLLAs (non présenté). Enfin, il est important de noter qu'aucun pic d'une chaîne de PLA n'a été observé

correspondant à l'ionisation d'une chaîne avec un proton, le proton étant le cation le plus élémentaire $[M+H]^+$, où M représente la chaîne de PLA.

4.2.3.3 Optimisation de la composition du mélange PLA / matrice / sel

Une fois la matrice et le sel déterminés, la composition du mélange PLA / matrice / sel a été optimisée afin d'obtenir les spectres les plus intenses et la meilleure résolution possible; les résultats sont présentés au tableau III.7.

Tableau III. 7 Intensité maximale et résolution du pic de L-1 ($m/z = 2015$) en fonction de la composition du mélange (mode réflectron)

composition	HABA (μL) ^a	PLA (μL) ^b	NaTFA (μL) ^c	Intensité max	Résolution
A	9	2	0	900	6600
B	9	2	1	1500	9100
C	9	5	1	3200	8400
D	9	9	1	1600	8700
E	9	5	5	2300	8700
F	9	9	5	2600	8200
G	9	15	5	1700	10600
H	9	9	9	1200	9600

^a $C_{\text{HABA}} = 10 \text{ mg.mL}^{-1}$.

^b $C_{\text{PLA}} = 5 \text{ mg.mL}^{-1}$.

^c $C_{\text{NaTFA}} = 2 \text{ mg.mL}^{-1}$.

Pour chacune des compositions choisies, la résolution est excellente; néanmoins, l'intensité du signal correspondant au nombre de chaînes macromoléculaires ionisées varie. Comme vu précédemment, l'ajout de NaTFA aide à ioniser les chaînes de PLA et permet d'améliorer la résolution. Le fait d'augmenter la concentration de PLA au sein du mélange (compositions B, C, D et E, F, G) a peu d'influence sur la résolution mais l'intensité des signaux est affectée de façon significative. Si la proportion de

polymère par rapport à la matrice est trop élevée, la matrice ne peut plus absorber suffisamment le faisceau laser, ni transférer son énergie à la chaîne macromoléculaire, altérant ainsi son efficacité.

De plus, l'augmentation de la concentration de sel dans le mélange semble perturber le transfert d'énergie de la matrice au polymère et diminuer l'intensité des signaux. Ainsi, la composition du mélange permettant la meilleure ionisation de la chaîne PLA avec une résolution convenable est la composition C qui sera retenue pour la suite des expériences de spectrométrie de masse MALDI-TOF.

4.3 Résultats expérimentaux

Sur la figure 3.19 est présenté le spectre de masse MALDI-TOF de l'échantillon **D-1**. La \overline{M}_n est de $1.6 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$ avec un indice de polymolécularité de 1.08. La distribution de masses molaires est bien définie et la valeur de la masse molaire moyenne en nombre est égale à la masse molaire théorique et à celle mesurée par spectroscopie RMN ^1H . La résolution de chaque pic se situe entre 5000 et 12000, ce qui entraîne un spectre hautement détaillé. Les pics de forte intensité à $m/z = 551$ et 815 sont présents dans tous les spectres et sont sans doute dus à des agrégats de produits de fragmentation de la matrice. Afin de ne pas être gêné par ces pics de forte intensité, les masses molaires en dessous de $1000 \text{ } m/z$ ne sont pas considérées dans les mesures ("*matrix suppression*"). La série des PDLAs a été synthétisée et analysée par MALDI-TOF après la synthèse et la caractérisation de la série des PLLAs. Or, la série des PDLAs a été analysée sur la fin de vie du laser, ce qui a entraîné des signaux plus bruyants et moins résolus que ceux des PLLAs. À cause de ce problème, seuls les résultats concernant les PLLAs seront présentés dans ce chapitre.

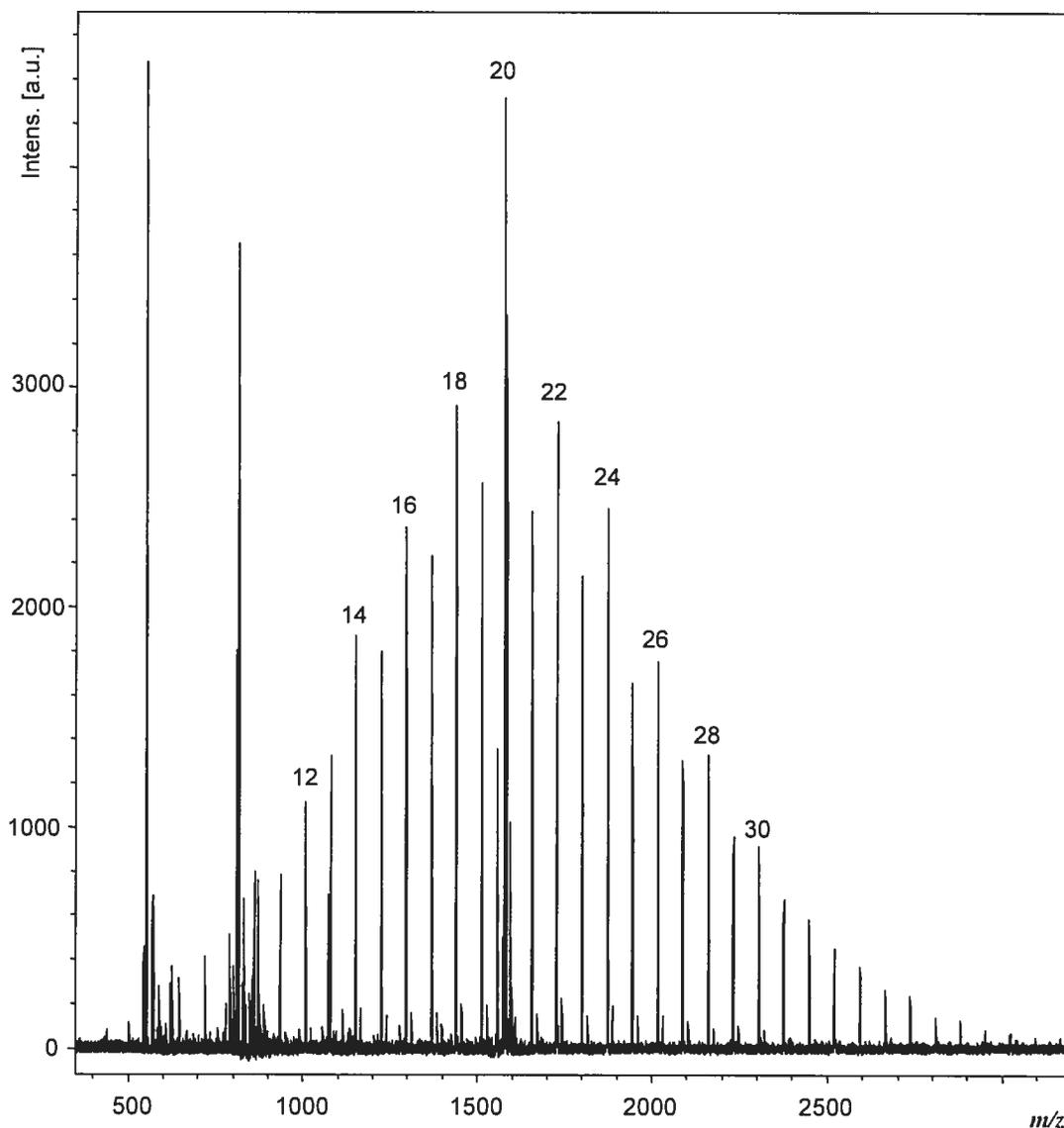


Figure 3. 19 Spectre MALDI-TOF de D-1 (mode réflectron)

La figure 3.20 présente le spectre MALDI-TOF de L-1 caractérisé par un \overline{DP}_n de 26 unités de répétition et un indice de polymolécularité de 1.07. La valeur du \overline{DP}_n obtenue par spectrométrie MALDI-TOF est identique au \overline{DP}_n théorique et est similaire à la valeur déterminée préalablement par spectroscopie RMN ^1H ($\overline{DP}_n = 28$).

La résolution du pic à $m/z = 2015$ est de 8700 et son intensité maximale est de 3200. Notons que les pics correspondants à des DP plus périphériques, 14 ($m/z = 1151$) et 38 ($m/z = 2879$), présentent une intensité maximale respective de 1400 et de 800 avec des résolutions convenables de 4000 et de 6500. La résolution est donc acceptable sur toute la gamme spectrale analysée et le rapport signal sur bruit est de l'ordre de 250 pour le pic correspondant à 26 unités de répétition.

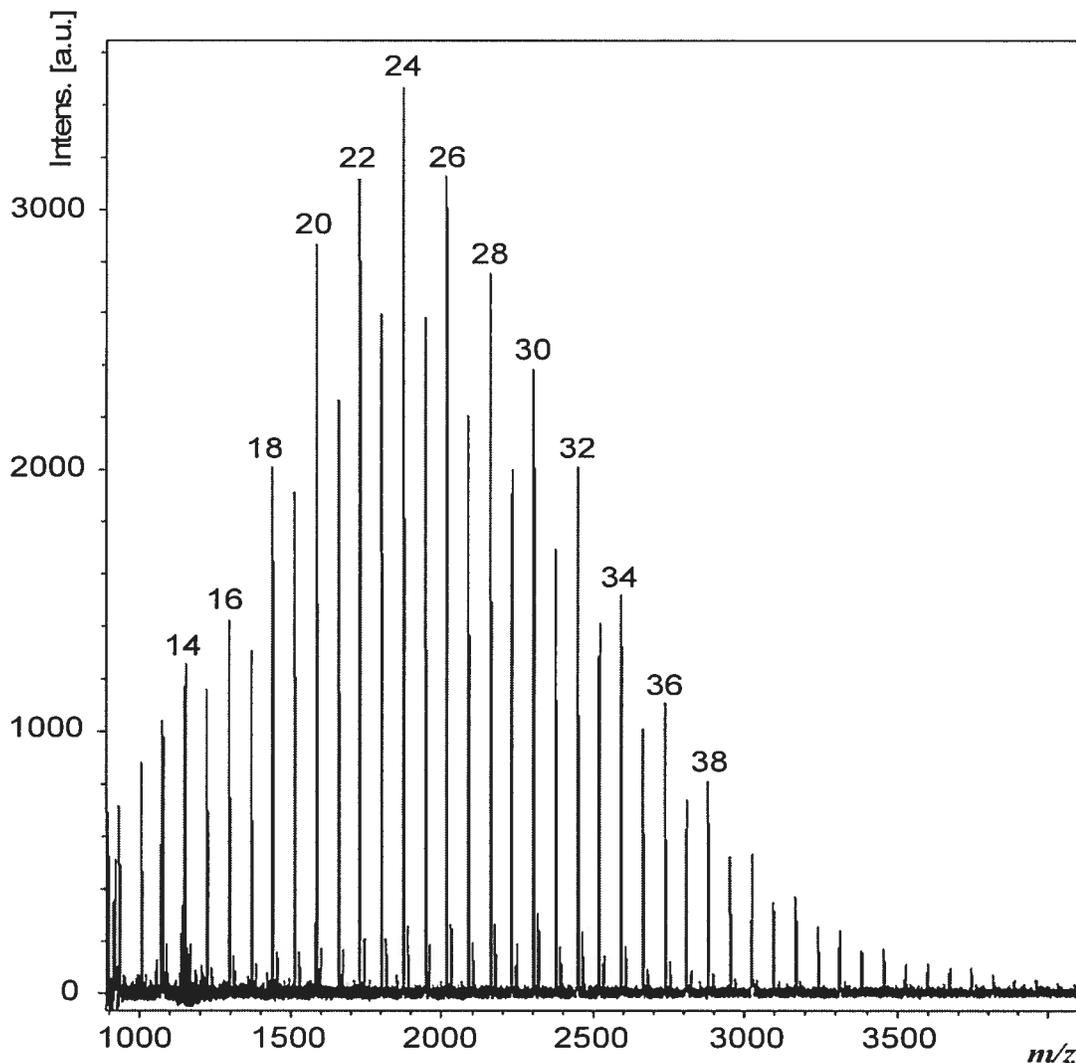


Figure 3. 20 Spectre MALDI-TOF de L-1 (mode réflectron)

Néanmoins, deux distributions majoritaires apparaissent sur ce spectre: celle de plus forte intensité correspondant aux DP pairs et une autre, de plus faible intensité, correspondant aux DP impairs. La polymérisation du PLA

selon le modèle d'addition de paires suffit à expliquer la distribution paire. Plusieurs phénomènes peuvent expliquer la seconde distribution: amorçage par de l'acide lactique, perte d'une unité acide lactique lors de la synthèse ou de l'expérience MALDI-TOF, ou encore une réaction secondaire se produisant au cours de la polymérisation. Cette distribution impaire fera l'objet d'une étude plus approfondie au chapitre IV. De plus, une distribution minoritaire apparaît près de la ligne de base et est attribuée à une ionisation de la macromolécule par les cations potassium résiduels présents dans l'échantillon (comme présenté au tableau III.6 et à la figure 3.18). Cette distribution de faible intensité sera négligée dans la suite de l'étude (intensité maximale = 300).

Sur la figure 3.21 est présenté le spectre MALDI-TOF de **L-4** établi en mode réflectron, et l'analyse de ce spectre conduit à un \overline{DP}_n de 82 unités de répétition et à un indice de polymolécularité de 1.07, alors que le \overline{DP}_n théorique est de 103. Le PLLA semble donc moins bien "voler" qu'attendu. Cette différence sera expliquée par la suite.

Le pic central de la distribution (DP = 82) est caractérisé par un rapport signal sur bruit de 16 et une résolution de 1000. La distribution paire est majoritaire alors que l'intensité de la distribution impaire est beaucoup plus faible par rapport au spectre de **L-1**, puisqu'elle correspond à environ 25% de la hauteur du pic pair contre 75 % pour **L-1** (figure 3.20). La variation de rapports d'intensités entre les deux distributions sera discutée au chapitre IV.

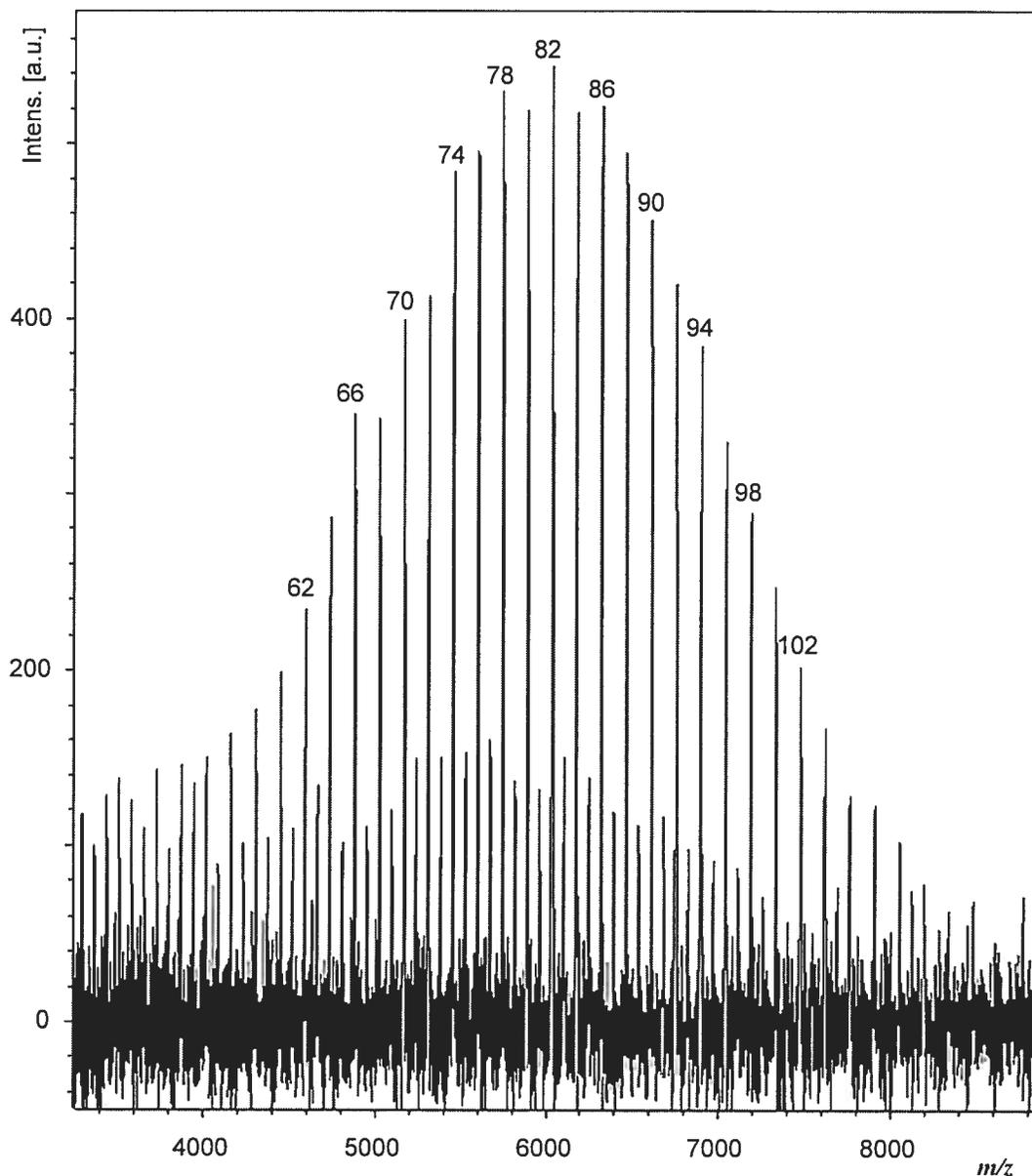


Figure 3. 21 Spectre MALDI-TOF de L-4 (mode réflectron)

Avec l'augmentation de la masse molaire des PLLAs, les chaînes macromoléculaires sont de plus en plus difficiles à caractériser par spectrométrie de masse MALDI-TOF car la résolution et l'intensité du signal diminuent. Jusqu'à des masses molaires de $8 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$, le mode réflectron est satisfaisant mais au-delà, le signal devient trop peu intense. La figure 3.22 montre le spectre de masse MALDI-TOF de **L-10**, qui représente la plus haute masse molaire ayant pu être caractérisée par cette technique en mode

linéaire, puisqu'aucun spectre de qualité acceptable n'a pu être établi en mode réflectron. Le \overline{DP}_n déterminé à partir de ce spectre est de 178 avec un indice de polymolécularité de 1.01 alors que le \overline{DP}_n théorique est de 352; la rapport entre ces deux valeurs est accrue par rapport au PLLA L-4. Le pic correspondant au DP = 178 présente une résolution de 900 et un rapport signal sur bruit de 8, ce qui est suffisant pour l'analyse. La distribution impaire est faible et masquée par le bruit de fond. Par contre, les masses molaires plus élevées, dont notamment L-11, présentent une résolution trop faible pour pouvoir être analysées.

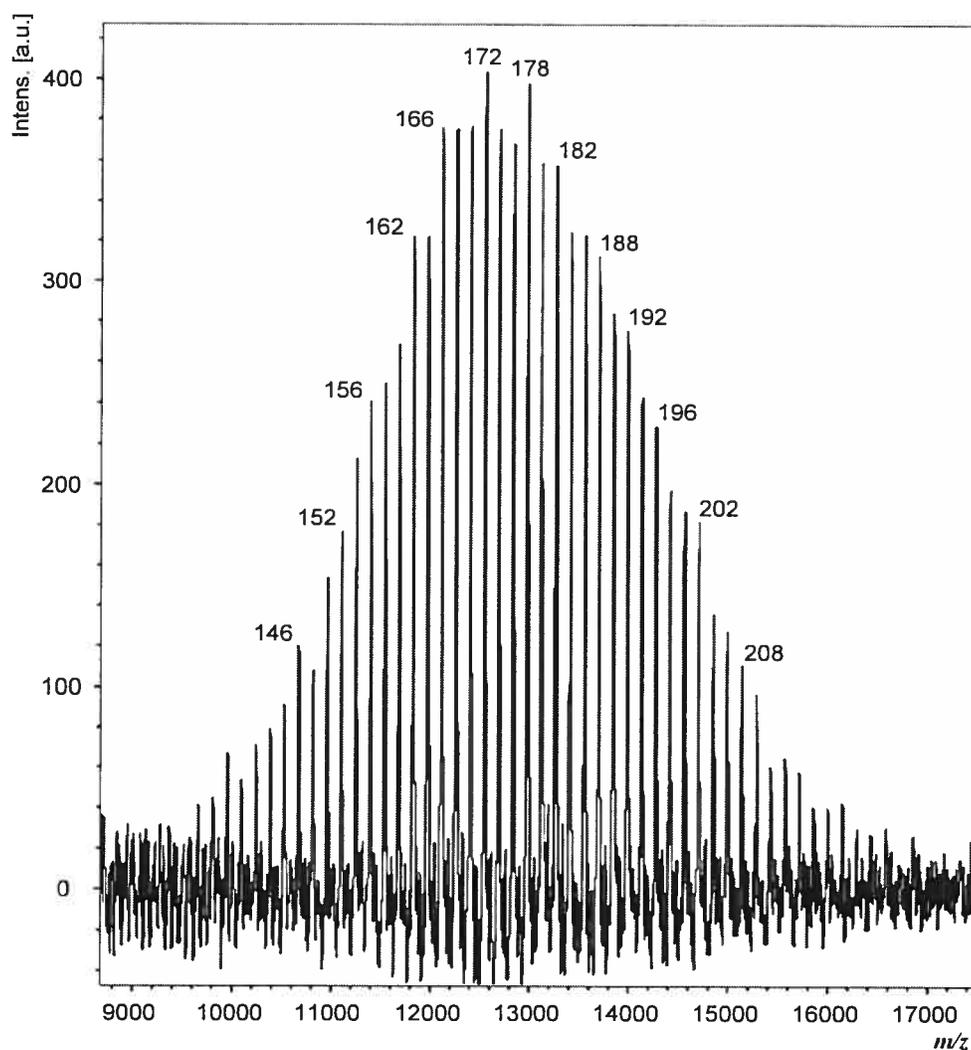


Figure 3. 22 Spectre MALDI-TOF de L-10 (mode linéaire)

Dans la littérature, la spectrométrie de masse MALDI-TOF appliquée aux PLAs est peu décrite. Les spectres de masse précédemment rapportés présentent des masses molaires habituellement assez faibles, inférieures à $5 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$, accompagnées de plusieurs distributions en fonction des conditions de synthèse ou d'analyse (sans cation dopant).^{26,34,140,172-176} Les plus hautes masses molaires ayant été caractérisées dans la littérature sont d'environ $6-7 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$. Par exemple, Montaudo *et coll.* ont rapporté des spectres de PLAs de masse molaire moyenne de $7 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$ avec une distribution large de 2 à $11 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$.¹⁷⁷ D'autre part, Kricheldorf *et coll.* ont rapporté des spectres de masse MALDI-TOF de PLAs linéaires et en étoiles à trois branches dont la masse molaire moyenne en nombre est de $5-6 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$ avec des distributions larges de 2 à $10 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$.¹⁷⁸

Les masses molaires et les indices de polymolécularité obtenus pour la série des PLLAs par spectrométrie de masse MALDI-TOF sont indiqués au tableau récapitulatif III.8.

Tableau III. 8 Masse molaire moyenne en nombre (\bar{M}_n) et indice de polymolécularité (I_p) obtenus par spectrométrie MALDI-TOF pour la

série des PLLAs

	\bar{M}_n (kg·mol ⁻¹)		
	théorique ^a	MALDI-TOF	I_p MALDI-TOF
L-1	2.0	2.0 ^b	1.07
L-2	4.0	3.6 ^b	1.07
L-3	4.7	4.2 ^b	1.11
L-4	7.5	6.0 ^b	1.04
L-5	9.6	7.0 ^b	1.03
L-6	10.3	6.0 ^b	1.02
L-7	16.1	12.0	1.02
L-8	17.5	13.7	1.01
L-9	24.2	14.0	1.01
L-10	25.5	13.0	1.01
L-11	45.8	- ^c	- ^c

$$^a M_n = 72 * \frac{2[M]_0}{[A]_0} * \frac{conv}{100} + 120$$

^b Mode réflectron.

^c Résolution spectrale insuffisante.

Sur ce tableau, les chaînes macromoléculaires de faibles masses molaires ont une \bar{M}_n expérimentale proche de la valeur théorique. Néanmoins, avec l'augmentation des masses molaires, la \bar{M}_n MALDI-TOF est fortement sous-estimée, comme illustré sur la figure 3.23. Le rapport entre les \bar{M}_n théorique et mesurée, augmente avec la masse molaire du PLA. De plus, la \bar{M}_n définie par MALDI-TOF est bien plus faible que celle mesurée au moyen des autres techniques de caractérisation. L'explication la plus probable de ce résultat est que toutes les chaînes macromoléculaires d'un même échantillon ne sont pas désorbées ou ionisées; en effet, lors de

l'impulsion laser, l'ionisation pourrait s'effectuer préférentiellement sur la fraction des molécules les plus "légères" et ce phénomène s'accroîtrait avec l'augmentation de la masse molaire, jusqu'à ce que le PLA ne soit plus capable de "voler". Le fait de ne faire voler qu'une fraction des chaînes de l'échantillon pourrait vraisemblablement expliquer le fait que l'indice de polymolécularité mesuré par spectrométrie MALDI-TOF soit plus petit que celui mesuré par GPC-RI.

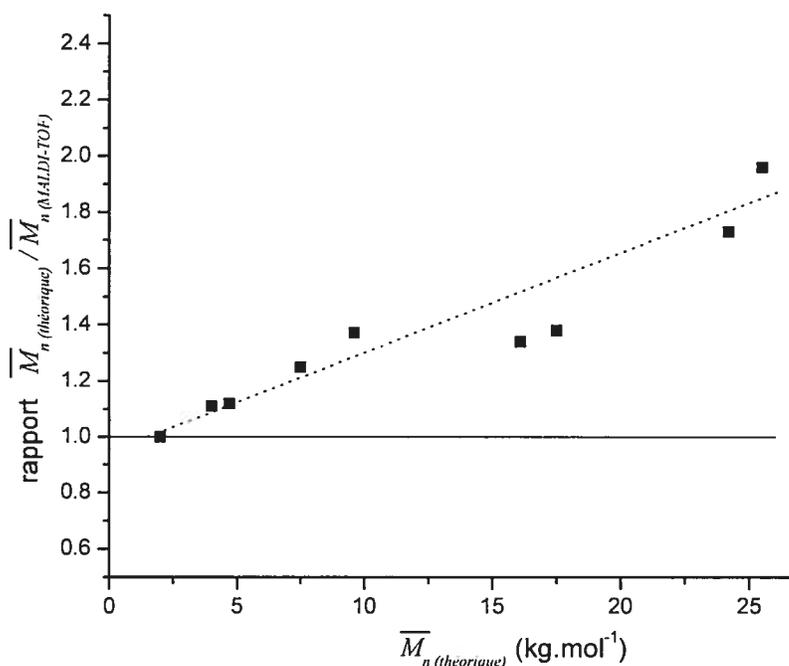


Figure 3. 23 Rapport \bar{M}_n (théorique) / \bar{M}_n (MALDI-TOF) en fonction de \bar{M}_n

(théorique). La ligne discontinue représente \bar{M}_n (MALDI-TOF) = \bar{M}_n (théorique). (L-6 a été éliminé du graphique)

Nous n'avons pour l'instant aucune explication tangible de ce phénomène, néanmoins, plusieurs hypothèses peuvent être avancées:

- Une rupture de la chaîne macromoléculaire par la matrice ou le sel: la matrice comportant une fonction acide carboxylique et le trifluoroacétate formé par l'ionisation de la macromolécule pourraient avoir une action

potentiellement hydrolytique sur la chaîne macromoléculaire. La matrice est en règle générale en large excès par rapport au polymère afin d'absorber l'impulsion laser et ne pas provoquer de fragmentation de la chaîne macromoléculaire. Une action néfaste de la matrice est donc peu envisageable, car elle interviendrait quelle que soit la masse molaire du PLA en présence. Une étude sur le taux de sel ajouté (présentée au chapitre IV, section IV.2.2.1) n'a montré aucune influence de ce dernier sur la masse molaire du polymère. D'autre part, si une éventuelle rupture de la chaîne macromoléculaire survenait, les pics résultants seraient disséminés sur toute la gamme spectrale entre \bar{M}_n et zéro, ce qui n'est pas le cas, invalidant ainsi une éventuelle dégradation *in-situ* du PLA

- Une réaction s'effectuant lors de l'expérience MALDI-TOF: La puissance du laser ne semble pas avoir d'influence sur la distribution des masses molaires mais plutôt sur le rapport signal sur bruit. Afin de faciliter l'ionisation des macromolécules, la puissance du laser a été augmentée mais le spectre résultant possède une résolution ainsi qu'un rapport signal sur bruit plus faible. De plus, une augmentation de la différence de potentiel appliquée ne permet pas de faire voler de plus hautes masses molaires.
- Formation d'agrégats: les masses molaires pourraient être plus faibles que prévu du fait de la formation d'adduits avec plusieurs sels et plusieurs chaînes macromoléculaires; en effet, si une ou plusieurs macromolécules se complexent à plusieurs cations, le temps de vol peut être modifié. Cette hypothèse n'est pas irréaliste, puisque Kéki *et coll.* ont rapporté un exemple de PLA caractérisé par un adduit avec deux cations sodium, moins un proton.¹⁷⁹ Néanmoins, cet adduit n'est porteur que d'une seule charge suivant la structure $[M + 2 Na - H]^+$; cela montre que la complexation de la chaîne avec deux cations sodium est possible. Dans notre cas, la \bar{M}_n théorique peut être retrouvée expérimentalement si plusieurs chaînes macromoléculaires se complexent à plusieurs cations sodium selon la combinaison

macromolécule:sel égale à 3:5. En effet, dans ce cas, l'adduit formé représente $3m/5z$ et l'agrégat résultant sera plus accéléré par la différence de potentiel appliquée par rapport à une chaîne mono-chargée. Néanmoins, comme mentionné précédemment, les mêmes distributions de masses molaires sont présentes avec ou sans sel ajouté, et quelle que soit la quantité de sel ajoutée, donc cette hypothèse semble peu vraisemblable.

- Problème d'étalonnage: La sous-estimation des masses molaires des PLAs pourrait également avoir pour origine un problème d'étalonnage comme par exemple le fait que **L-9** et **L-10** soient à l'extérieur de l'intervalle d'étalonnage. En effet, **L-9** et **L-10** ont une masse molaire RMN ^1H d'environ $22 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$, alors que l'étalonnage se situe dans l'intervalle $4\text{-}20 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$. Par contre, les PLAs de plus faibles masses molaires, situés dans l'intervalle d'étalonnage, ont des masses molaires expérimentales approchant les masses molaires attendues ou mesurées par spectroscopie RMN ^1H . Afin de vérifier cette hypothèse, les PLAs de hautes masses molaires ont été analysés avec les deux étalonnages (0-4 k et 4-20 k) et les \overline{M}_n suivantes ont été mesurées (tableau III.9). Pour un PLLA donné et à l'erreur expérimentale près, la masse molaire moyenne en nombre est sensiblement identique qu'elle soit mesurée avec l'un ou l'autre étalonnage.

Tableau III. 9 \bar{M}_n déterminées par spectrométrie MALDI-TOF avec l'étalonnage 0-4 k et 4-20 k

PLLA	\bar{M}_n (kg·mol ⁻¹)		
	théorique ^a	0-4 k	4-20 k
L-7	16.0	11.6	12.0
L-8	17.5	13.3	12.7
L-9	24.0	14.2	14.0
L-10	25.5	12.5	13.0

$$^a M_n = 72 * \frac{2[M]_0 * conv}{[A]_0} + 120$$

Cette sous-estimation des masses molaires a été rapportée dans la littérature, pour des peptides ou polypeptides de masses molaires connues. En mode linéaire, le temps de vol des molécules varie avec la racine carrée de m/z (équation 3.22). Afin d'améliorer la qualité des spectres, un délai est introduit entre l'impulsion laser et l'application de la différence de potentiel, comme mentionné à la section IV.4.1.2; ce délai est appelé le *pulse ion extraction* (PIE). Néanmoins, les molécules désorbées conservent encore des vitesses initiales de désorption différentes. Afin de pallier à cette différence initiale, le concept de *time-lag focusing* a été introduit par Wiley et McLaren pour minimiser la largeur des pics en uniformisant les temps de vol des molécules d'une même masse molaire.¹⁸⁰ En effet, toutes les molécules n'étant pas désorbées avec la même vitesse initiale, on applique une différence de potentiel décroissante avec le temps, ce qui a pour but d'accélérer plus significativement les molécules de plus faibles vitesses initiales. Ainsi, toutes les molécules de même m/z atteignent le tube de vol avec la même vitesse finale et impactent donc le détecteur en même temps.

Or, Whittal *et coll.* ont montré que, lorsque le PIE est utilisé, l'étalonnage sur un intervalle donné n'est plus valide, c'est-à-dire que le temps de vol d'une molécule n'est plus proportionnel à la racine carrée de m/z .¹⁸¹ De plus,

ils ont également montré que la masse molaire est sous-estimée aux extrêmes de l'intervalle d'étalonnage, bien que cet effet puisse être corrigé par l'application d'un algorithme.¹⁸² En outre, il a été rapporté que la sous-estimation de la masse molaire est négligeable dans l'intervalle d'étalonnage, par contre elle devient plus importante lorsque l'on s'éloigne des bornes.^{183,184} Pour finir, Christian *et coll.* ont montré qu'un étalonnage quadratique entraîne une sous-estimation importante en dehors des bornes d'étalonnage.¹⁸⁵

Afin de vérifier l'effet de l'intervalle d'étalonnage, la différence sur les \overline{M}_n théoriques et mesurées par spectrométrie MALDI-TOF en fonction de la \overline{M}_n théorique est présentée à la figure 3.24. Cette figure montre que la sous-estimation de la \overline{M}_n mesurée par spectrométrie MALDI-TOF est de l'ordre de 10-30% dans la zone d'étalonnage, avec une tendance à augmenter avec la masse molaire. Cela pourrait avoir comme origine la différence de vitesse initiale entre une macromolécule désorbée et une molécule de peptide désorbée, c'est-à-dire que le transfert d'énergie de la matrice à une molécule de peptide ou de polymère serait différent. Le temps de vol des PLAs serait donc différent de celui des peptides à masse molaire équivalente, et ainsi la masse molaire résultante du polymère serait mesurée en équivalent peptide plutôt qu'une masse molaire réelle.

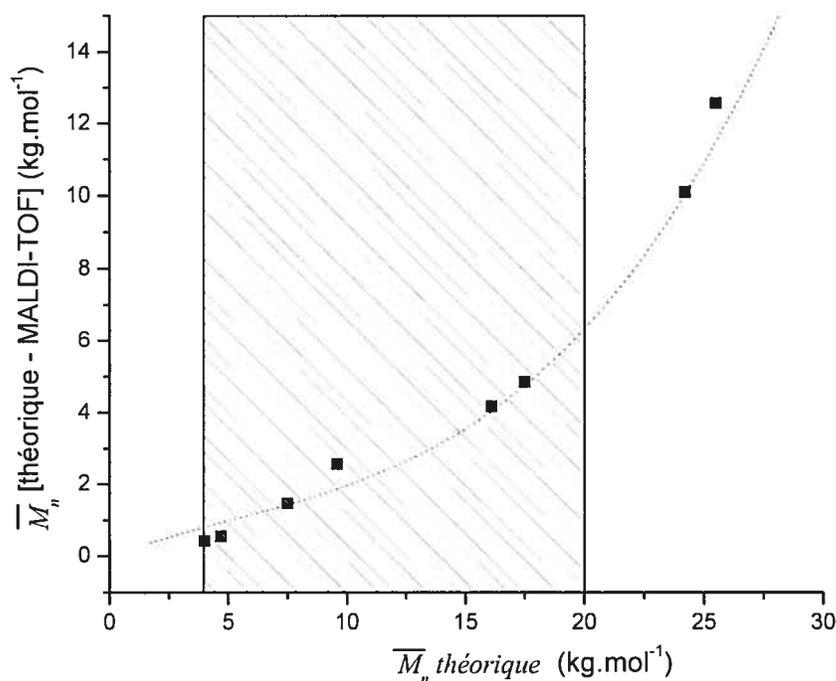


Figure 3. 24 Différence $[\bar{M}_n$ (théorique) $- \bar{M}_n$ MALDI-TOF] en fonction de la \bar{M}_n théorique en mode linéaire étalonné sur l'intervalle 4-20 k, représenté en hachuré. (L-6 a été éliminé du graphique)

Nous pouvons donc conclure que la spectrométrie de masse MALDI-TOF devient vite limitée par la masse molaire des molécules à analyser. Néanmoins, il existe de grandes similitudes entre la GPC-RI et la spectrométrie de masse MALDI-TOF. En effet, chaque technique nécessite l'utilisation de standards de structure proche de l'échantillon à étudier. Néanmoins, la spectrométrie MALDI-TOF semble plus efficace pour l'analyse de macromolécules de faibles masses molaires, alors que la GPC semble plus efficace pour les masses molaires plus élevées.

Sur le tableau III.X, figure l'ensemble des données quant à la caractérisation des PLLAs et PDLAs :

Tableau III. 10 Récapitulatif des données sur la série de PLLAs et de PDLAs

	$[M]_0/[A]_0$	Taux de conversion (%)	$[\alpha]_D^{25}$ (°) (± 0.2)	M_n (kg·mol ⁻¹)				M_p (kg·mol ⁻¹)		I_p		
				calculée	RMN ¹ H	GPC-PS	GPC-MALS	MALDI-TOF	GPC-MALS	SANS	GPC	GPC-MALS
L-1	13	99.4	-142.5	2.0	2.1	4.3	-	-	-	1.09	-	1.07
L-2	28	97.4	-153.8	4.0	4.1	7.1	5.6	3.6	6.5	1.08	1.16	1.07
L-3	33	96.2	-152.2	4.7	5.0	8.4	-	4.2	-	1.08	-	1.11
L-4	54	94.5	-157.5	7.5	7.6	12.0	-	6.0	-	1.07	-	1.04
L-5	66	99.6	-157.8	9.6	8.6	14.4	-	7.0	-	1.04	-	1.03
L-6	72	98.0	-159.5	10.3	9.6	12.2	8.9	6.0	10.4	1.04	1.17	1.02
L-7	117	97.6	-154.2	16.1	15.6	25.0	14.7	12.0	16.0	1.04	1.09	1.02
L-8	123	98.6	-158.9	17.6	17.3	29.0	15.6	13.7	17.6	1.04	1.13	1.01
L-9	168	99.5	-157.9	24.2	21.7	32.4	19.7	14.0	23.2	1.04	1.18	1.01
L-10	199	88.5	-158.6	25.5	21.4	27.3	18.6	13.0	20.6	1.04	1.11	1.01
L-10	330	96.2	-160.3	45.8	32.2	42.7	26.9	-	32.6	1.04	1.21	-
D-1	10	99.3	154.3	1.5	1.6	2.7	-	-	-	1.15	-	-
D-2	20	99.6	157.5	3.0	4.2	6.9	-	-	-	1.39	-	-
D-3	31	98.8	155.5	4.5	5.4	9.1	-	-	-	1.43	-	-
D-4	53	98.6	156.1	7.6	7.8	13.3	-	-	-	1.04	-	-
D-5	67	97.1	155.2	9.5	9.1	16.5	-	-	-	1.04	-	-
D-6	106	99.9	156.6	15.4	14.0	23.9	-	-	-	1.03	-	-
D-7	221	99.9	156.9	31.9	25.9	36.7	-	-	-	1.04	-	-
D-8	316	99.0	157.1	42.2	32.3	38.3	-	-	-	1.05	-	-
D-9	407	98.4	157.0	57.8	34.2	45.2	-	-	-	1.03	-	-

5. Conclusions

Les PLAs et plus particulièrement les PLLAs, ont été caractérisés au cours de ce chapitre. Leur \overline{DP}_n a été obtenu par différentes techniques et, pour des valeurs inférieures à 300 unités de répétition ($\sim 22-25 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$), le \overline{DP}_n expérimental présente une excellente corrélation avec la valeur attendue, montrant ainsi que la variation du rapport monomère sur amorceur permet un excellent contrôle de la masse molaire. Par contre, au-delà de 25 $\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$, le \overline{DP}_n obtenu est inférieur à la valeur attendue, montrant ainsi un contrôle du \overline{DP}_n moins efficace. Nous pensons que cette perte de contrôle a pour origine la quantité d'eau résiduelle dans le milieu réactionnelle qui a peu d'influence pendant la synthèse des polymères de faibles \overline{DP}_n , mais plus d'influence pour les DP plus importants. Le contrôle de la masse molaire était un objectif de cette synthèse afin de pouvoir synthétiser deux séries des PLAs de masses molaires bien définies et cet objectif a été pleinement atteint en dessous de 22-25 $\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$.

L'indice de polymolécularité, déterminé par chromatographie d'exclusion stérique (GPC), est proche de 1, montrant ainsi que nos polymères sont isomoléculaires. Un étalonnage universel a été réalisé au moyen des paramètres de Mark-Houwink-Sakurada et les masses molaires moyennes en nombre calculées en équivalent PLA sont en excellent accord avec les valeurs théoriques jusqu'à environ 20-25 $\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$. Après cette valeur, la \overline{M}_n mesurée (en équivalent PS) ou calculée (en équivalent PLA) s'écarte de la linéarité, corrélant bien les données obtenues par spectroscopie RMN ^1H .

Dans la littérature, plutôt que de faire un étalonnage universel ou d'utiliser une technique de caractérisation absolue, certains auteurs utilisent un facteur correctif de 0.58 sur la \overline{M}_n en équivalent PS. Or, cette conversion

n'est applicable que pour l'intervalle 0 – 10 kg·mol⁻¹; un modèle a donc été proposé afin d'élargir cet intervalle d'analyse.

Les résultats de GPC, ainsi que le modèle de conversion proposé, reposent sur un étalonnage réalisé à partir de standards poly(styrène)s et, afin de s'affranchir de ce standard, des expériences de GPC couplée à un détecteur de diffusion statique de la lumière ont été réalisées donnant ainsi accès à des valeurs absolues de masses molaires. Plusieurs rayons de giration ont été mesurés pour le PLLA dans le chloroforme à 30 °C et sont légèrement plus élevés que ceux rapportés dans la littérature, ce qui peut s'expliquer par une meilleure solvatation de la chaîne macromoléculaire dans nos conditions expérimentales.

En outre, des mesures de diffusion des neutrons aux petits angles ont été effectuées au *National Institute of Standards and Technology* (NIST) et les résultats ont montré un excellent accord avec les masses molaires moyennes en poids mesurées par diffusion de la lumière. De plus, une valeur moyenne de $(2.34 \pm 0.30) \times 10^{-3} \text{ cm}^3 \cdot \text{mol} \cdot \text{g}^{-2}$ a été mesurée pour le second coefficient du viriel, qui confirme que le dichlorométhane à 30 °C est un bon solvant pour le PLA. Un nouveau créneau doit cependant nous être alloué en mai 2007 pour d'autres mesures de diffusion des neutrons aux petits angles.

Pour finir, afin de caractériser la structure des PLAs synthétisés, la spectrométrie de masse MALDI-TOF a été utilisée. Le polymère synthétisé suit la structure **co-amorceur-(acide lactique)_n-H** et aucun pic attribuable à la formation d'un macrocycle n'a pu être observée. Par contre, les masses molaires des PLAs sont sous-estimées à cause de plusieurs facteurs, notamment le fait que la fraction des chaînes les plus courtes a tendance à plus facilement être analysée que les plus hautes masses molaires. De plus, l'étalonnage de l'appareil avec des standards peptidiques entraîne la détermination de masses molaires relatives. Par ailleurs, une distribution

correspondant à un nombre impair d'unités de répétition à été mise en évidence et il en sera discuté au chapitre suivant.

Chapitre IV: Suivi cinétique de la polymérisation par spectroscopie RMN ^1H et par spectrométrie de masse MALDI-TOF

1. Cinétique de polymérisation

1.1 Revue de la littérature

La réaction de polymérisation du lactide par ouverture de cycle a été largement étudiée et de nombreuses études mécanistiques ont été réalisées afin de déterminer les ordres réactionnels en réactifs (monomère et amorceur) lors du processus réactionnel. Pour un amorçage par l'octoate d'étain (II), il a été rapporté que la réaction est d'ordre global 2, avec un ordre partiel de 1 en monomère et 1 en amorceur.¹⁸⁶ Le mécanisme a été discuté pendant une vingtaine d'années; et ce n'est qu'en 2000 que Kowalski *et coll.* l'ont prouvé comme étant de type insertion/coordination.³⁴ Néanmoins, peu d'articles se sont intéressés à la cinétique de polymérisation en faisant varier des paramètres tels que la température réactionnelle par exemple.

Leenslag et Pennings ont rapporté en 1987 le suivi cinétique du taux de conversion et de la masse molaire viscosimétrique sans toutefois tirer de conclusions importantes.¹³⁷ Ils ont également mesuré les enthalpies de fusion de PLAs synthétisés à différentes températures et en ont déduit que la température plafond de polymérisation est de 275 °C, cette température correspondant à la température à laquelle l'énergie libre de Gibbs devient nulle. Alors que la plupart des groupes de recherche utilisaient un équilibre chimique irréversible, Duda et Penczek ont jeté les bases du premier modèle de propagation réversible en introduisant une constante de dépropagation

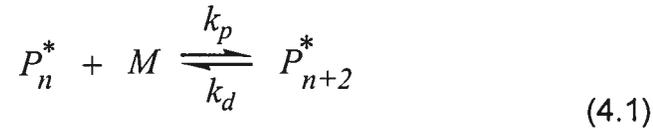
dépendante de la température de polymérisation.³² Néanmoins, malgré le suivi de la cinétique de polymérisation du L-lactide, seules des données thermodynamiques ont été rapportées. Ils ont notamment montré que la concentration en monomère résiduel augmente avec la température de polymérisation (5.8% à 80°C et 15.2% à 133 °C) et que leurs données thermodynamiques pour la polymérisation du L-lactide dans le 1,4-dioxane (ΔH , ΔS et température plafond) semblent être en accord avec les données publiées pour le DL-lactide.¹⁸⁷

Dubois *et coll.* ont étudié la polymérisation du L- et du D,L-lactide amorcée par le 2-propanolate d'aluminium dans le toluène à 70 °C et ont montré que le contrôle de la réaction est possible,³⁸ en effet, ils ont décrit la réaction de polymérisation comme parfaitement "vivante" en considérant la relation linéaire qui existe entre le \overline{DP}_n , obtenu expérimentalement et le rapport initial monomère sur amorceur. Ils ont démontré que dans ces conditions, après une période d'induction de 60 minutes, l'ordre réactionnel global de la réaction de polymérisation est de 2 avec un ordre partiel de 1 à la fois en monomère et en amorceur. Ces auteurs ont également montré que la constante de propagation est la même pour 2 des isomères de lactide (L- et DL-lactide), mais qu'elle est 60 fois plus faible que lors de la polymérisation de l' ϵ -caprolactone amorcée par le même amorceur à 0 °C. Pour compléter cette étude, Barakat *et coll.* ont utilisé le même modèle cinétique de polymérisation irréversible du D,L-lactide amorcé par différents alcoolates d'aluminium.¹⁸⁸ Ils ont montré que la réactivité des trialcoolates d'aluminium est supérieure à celle des monoalcoolates d'aluminium.

Witzke *et coll.*³³ ont amélioré le modèle de polymérisation réversible proposé initialement par Duda et Penczek³² et en ont déduit un modèle cinétique réversible.

1.2 Modèle cinétique de polymérisation réversible

Selon le modèle de polymérisation réversible,^{31,38,186} un équilibre existe entre les espèces en présence selon l'équation 4.1:



où P_n^* représente une chaîne macromoléculaire en croissance possédant n unités de répétition et M une unité monomère. k_p et k_d sont respectivement les constantes cinétiques de propagation et de dépropagation.

Witzke *et coll.* ont posé l'hypothèse que le nombre de sites actifs en croissance (P_n^*) est égal au nombre de molécules d'amorceur introduites initialement.³³ Ainsi, la disparition du monomère est donnée par la relation 4.2 suivante:

$$-\frac{d[M]}{dt} = k_p[A]_0([M] - [M]_{eq}) \quad (4.2)$$

où $[A]_0$ et $[M]_{eq}$ représentent respectivement la concentration initiale d'amorceur et celle de monomère à l'équilibre.

$[M]_{eq}$, k_p et k_d sont reliés par la relation 4.3 et dépendent fortement de la température.³³

$$[M]_{eq} = \frac{k_d}{k_p} \quad (4.3)$$

Une constante cinétique (k) dépend de la température (T) selon la loi définie par Arrhenius, indiqué par l'équation 4.4

$$k = A \cdot e^{\frac{-E_a}{R \cdot T}} \quad (4.4)$$

où A est le facteur, dépendant des effets stériques et de la fréquence de collisions entre molécules, E_a , l'énergie d'activation, qui rend compte de la barrière énergétique pour initier la réaction chimique et, R , la constante des gaz parfaits.

Après intégration de l'équation 4.2 avec les concentrations initiales en monomère $[M]_0$ et en amorceur $[A]_0$, les relations 4.5 et 4.6 sont obtenues.

$$[M]_t = [M]_{eq} + ([M]_0 - [M]_{eq}) * [\exp(-k_p [A]_0 t)] \quad (4.5)$$

$$X_{mon}(t) = \left(1 - \frac{[M]_{eq}}{[M]_0} \right) * [1 - \exp(-k_p [A]_0 t)] \quad (4.6)$$

où $[M]_t$ représente la concentration de monomère au temps t , et $X_{mon}(t)$ représente le taux de conversion de la réaction. Ainsi, le suivi cinétique de la concentration en monomère ou du taux de conversion donne des informations thermodynamique ($[M]_{eq}$) et cinétique (k_p).

1.3 Résultats expérimentaux

Dans ce travail, la cinétique de la polymérisation a été étudiée pour la série PLLA et le taux de conversion a été déterminé en fonction du temps par spectroscopie RMN ^1H . La figure 4.1 illustre le suivi cinétique de la polymérisation d'un PLLA de $19 \text{ kg} \cdot \text{mol}^{-1}$. La masse molaire moyenne en nombre (\bar{M}_n) et le taux de conversion augmentent très rapidement en début

de réaction, puis plus lentement jusqu'à atteindre un plateau correspondant à l'équilibre de la réaction. Ce ralentissement de la réaction peut avoir comme origine l'appauvrissement du milieu réactionnel en monomère. Ce ralentissement ne peut en aucun cas être dû à une éventuelle désactivation des centres actifs puisque des chaînes macromoléculaires de tailles disparates seraient alors obtenues.

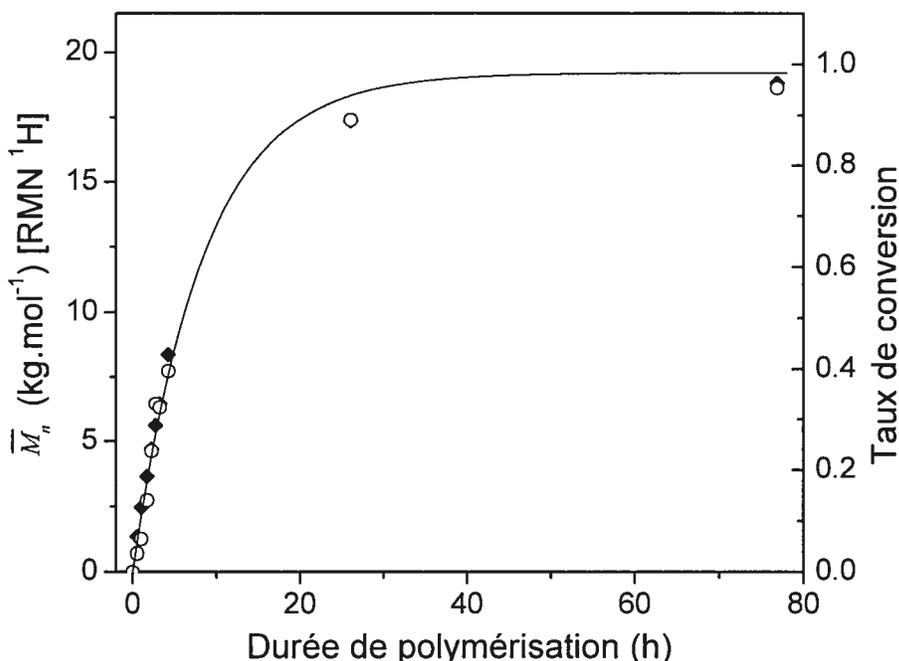


Figure 4. 1 Suivi cinétique de M_n (◆) et du taux de conversion (○) lors de la polymérisation d'un PLLA de $18 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$ (L-8)

Le plateau correspond à l'état d'équilibre de la réaction et permet de quantifier la concentration en monomère résiduel, uniquement dépendante de la température. La détermination graphique de la "pente" initiale correspondant au premier segment linéaire de la courbe exponentielle donne accès à la valeur de la constante apparente de propagation de polymérisation (k_p^{app}). Cette constante est définie comme $k_p^{app} = k_p[A]_0$. La concentration initiale en amorceur étant connue, la constante de propagation de la réaction peut ainsi être déterminée. Ainsi, par régression non-linéaire des données expérimentales, il est possible d'obtenir les valeurs de k_p et de $[M]_{eq}$.

En premier lieu, il est à noter que l'utilisation des équations 4.5 ou 4.6 conduit aux mêmes résultats. L'équation 4.6 a cependant été préférée car elle permet de représenter le taux de conversion qui est une caractéristique "plus parlante" de la réaction, comprise entre 0 et 100 %.

La figure 4.2 illustre le suivi cinétique par spectroscopie RMN ^1H pour la série PLLA, réalisé pour différents mais faibles rapports monomère / amorceur. Les PLLAs de faibles masses molaires atteignent une conversion presque complète en seulement quelques heures à l'inverse des PLLAs de plus fortes masses molaires qui nécessitent un temps plus long pour atteindre la conversion totale. Néanmoins, les cinétiques de propagation sont les mêmes car les constantes cinétiques ne dépendent que de la température réactionnelle. L'unique différence est le nombre d'unités de répétition que les centres actifs doivent polymériser.

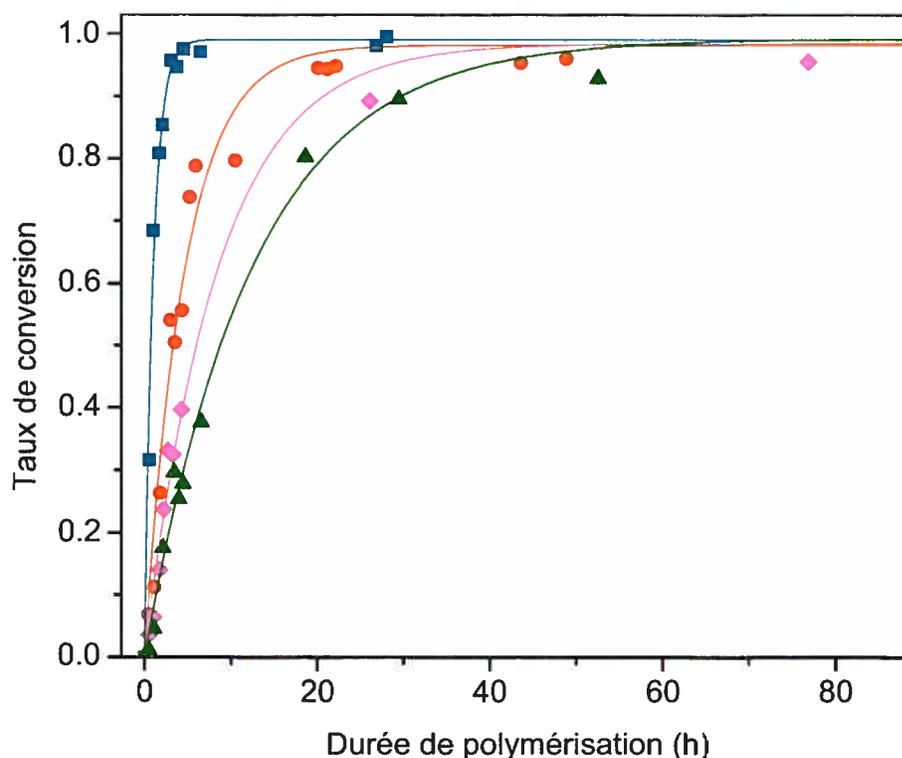


Figure 4. 2 Suivi cinétique du taux de conversion pour des rapports $[M]_0$
/ $[A]_0$ de 13 (■), 66 (●), 123 (◆) et 168 (▲)

Les données expérimentales obtenues à 70 °C pour les différents rapports $[M]_0/[A]_0$ sont en parfaite adéquation avec le modèle cinétique réversible. Pour chacune des conditions expérimentales, une valeur de $[M]_{eq}$, k_p^{app} et k_p peut être définie. En utilisant l'équation 4.5, la régression des points expérimentaux pour chaque cinétique donne une valeur moyenne de $[M]_{eq}$ de 1.4 ± 0.5 % de $1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, ce qui signifie que seulement 1.4% de la concentration initiale de monomère subsiste à l'équilibre ce qui représente un taux de conversion presque total. Cette valeur est cohérente avec celles publiées par Witzke *et coll.*, pour la polymérisation en masse du L-lactide amorcée par l'octoate d'étain, de 1.32%, 2.15%, 3.27% et 4.72% à des températures de polymérisation respectives de 130, 160, 190 et 220 °C.³³ En 1990, Duda et Penczek ont rapporté des valeurs de $[M]_{eq}$ nettement supérieures dans les mêmes conditions expérimentales excepté le solvant (1,4-dioxanne), allant de 5.8% à 15.2% pour des températures de réaction de 80 à 133 °C.³²

Avec le modèle cinétique réversible, la constante de propagation peut être obtenue par le biais de la constante de propagation apparente. Les valeurs obtenues sont rapportées au tableau IV.1 et une valeur moyenne de $[4.2 \pm 0.2] \times 10^{-3} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ a été obtenue pour la polymérisation du L-lactide amorcée par l'octoate d'étain (II) dans le toluène à 70 °C.¹⁸⁹

Tableau IV. 1 Constantes cinétiques pour la polymérisation du L-lactide amorcée par l'octoate d'étain (toluène, 70 °C)

	$[M]_0 / [A]_0^a$	$[M]_{eq}$ (mol·L ⁻¹) x10 ⁻²	k_p^{app} (s ⁻¹) x10 ⁻⁵	k_p (L·mol ⁻¹ ·s ⁻¹) x10 ⁻³
1	13	0.99	27.4	4.0
2	28	2.50	20.3	5.2 ^b
3	33	1.90	25.1	7.8 ^b
4	54	5.00	6.3	3.3 ^b
5	66	1.90	6.4	4.0
6	72	2.10	6.0	3.7
7	114	1.80	4.6	4.2
8	123	1.60	3.6	4.1
9	168	8.80	2.2	3.8
10	199	7.60	1.1	2.2
11	330	4.40	1.2	3.9

^a Rapport molaire, $[M]_0 = 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

^b Donnée imprécise dû au faible nombre de données expérimentales.

Cette valeur de $[4.2 \pm 0.2] \times 10^{-3} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ peut être comparée à celle trouvée par Dubois *et coll.* pour la polymérisation du L-lactide dans le toluène à 70 °C et amorcée par du 2-propanolate d'aluminium ($10 \times 10^{-3} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$).³⁸ Très peu d'études cinétiques traitant de la polymérisation du lactide amorcé par l'octoate d'étain ont été rapportées et toutes concernent des températures de polymérisation différentes impliquant une comparaison des valeurs de k_p difficile. Par exemple, Messman et Storey ont étudié la polymérisation du *rac*-lactide dans le toluène à 90 °C amorcé par l'octoate d'étain et ont rapporté des valeurs de k_p 14 fois plus grandes que celles que nous avons obtenues à 70 °C.¹⁹⁰ Witzke *et coll.* ont étudié la polymérisation du L-lactide en masse entre 130 et 220 °C et les données rapportées à 130 °C sont deux ordres de grandeur plus grandes que celles à 70 °C. Le graphique de la constante de propagation de la réaction de polymérisation du lactide en fonction de l'inverse de la température montre que toutes les valeurs rapportées dans la littérature semblent à la fois cohérentes entre elles et avec nos valeurs,

comme illustré sur la figure 4.3. La résolution de l'équation d'Arrhenius (équation 4.4) sur l'intervalle de 70 à 220 °C a permis d'avoir accès à une énergie d'activation de 74.8 kJ·mol⁻¹, en bon accord avec la valeur de 70.9 kJ·mol⁻¹ définie par Witzke et *coll.* Sur ce même intervalle de température, la valeur du facteur pré-exponentiel est de $10.3 \times 10^6 \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol cat \%}^{-1}$ ($= 3.7 \times 10^{10} \text{ h}^{-1} \cdot \text{cat mol \%}^{-1}$). Sur l'intervalle de 130 à 220 °C, le facteur pré-exponentiel calculé à partir des données rapportées par Witzke *et coll.* a une valeur de $1.8 \times 10^{10} \text{ h}^{-1} \cdot \text{cat mol \%}^{-1}$.

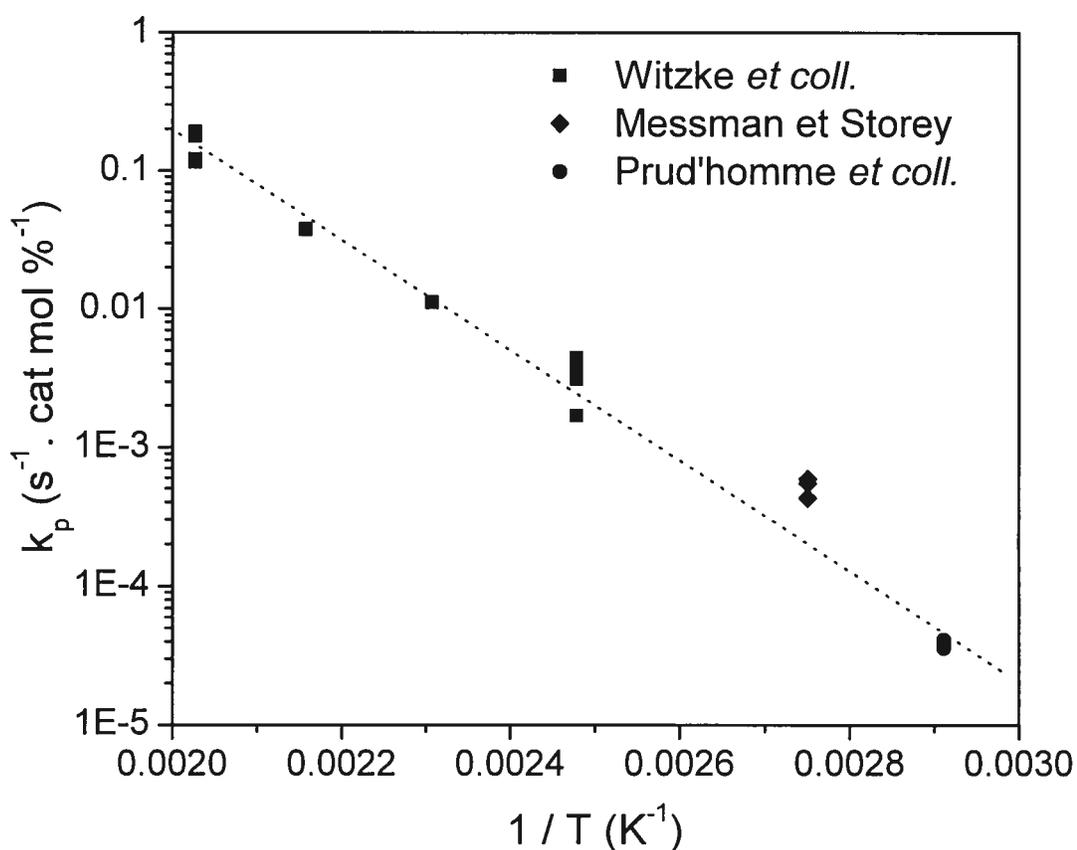


Figure 4. 3 Constante de propagation de la polymérisation du lactide amorcée par l'octoate d'étain en fonction de l'inverse de la température

1.4 Polymérisation "contrôlée"

La figure 4.4 représente la masse molaire moyenne en nombre (déterminée par spectroscopie RMN ^1H) en fonction du taux de conversion pour différents rapports M / A.

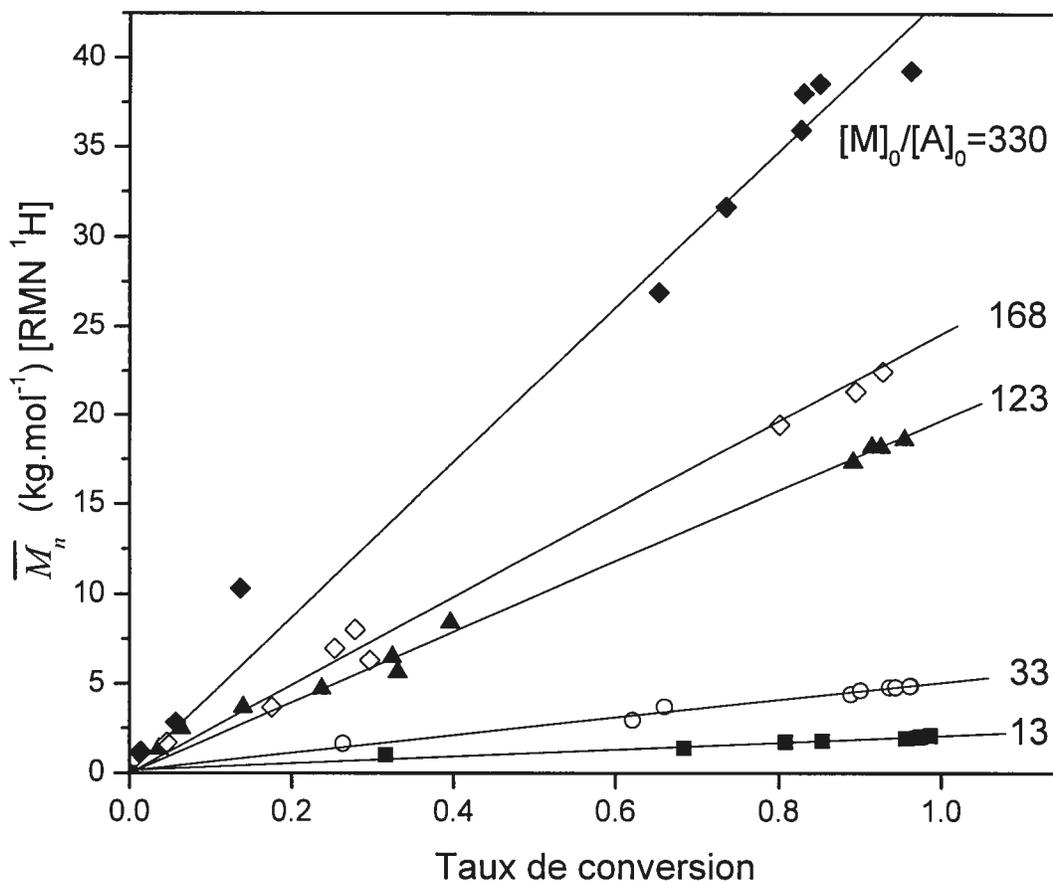


Figure 4. 4 \overline{M}_n de PLLAs de différents rapports $[M]_0 / [A]_0$ en fonction du taux de conversion

La masse molaire moyenne en nombre évolue linéairement avec la conversion de la réaction pour chaque rapport $[M]_0 / [A]_0$ considéré. Cette linéarité pour les faibles et fortes masses montre que le nombre de sites actifs en croissance est contrôlé et ne varie pas en fonction du temps puisque la polymérisation des unités de répétition est linéaire avec le taux de

conversion. Cela est en totale opposition avec la caractérisation des PLAs de plus haute masse molaire. Nous pouvons en déduire que le nombre de chaîne est donc établi en début de polymérisation (et ne varie pas avec la conversion), mais que ce nombre semble différent de la quantité d'amorceur initialement introduite dans le milieu réactionnel. En effet, plus la concentration initiale d'amorceur est faible et plus la réaction est sensible aux impuretés environnementales, hypothèse partagée par Dubois *et coll.*³⁸

Pour de nombreux auteurs, cette relation linéaire suffit à qualifier la polymérisation de "vivante".^{33,38,143,175,188,191} Matyjaszewski et Müller ont établi une définition différenciant une polymérisation contrôlée d'une polymérisation vivante.¹⁹²

Une polymérisation contrôlée est caractérisée par:

1. Une structure donnée (linéaire, étoilée, dendritique, cyclique, chaînes pendantes),
2. Une fonctionnalité en bout de chaîne,
3. Une masse molaire prédéterminée selon le rapport monomère sur amorceur, avec une étroite distribution de masses unimodale et une masse molaire expérimentale proportionnelle à la masse molaire théorique,
4. Un faible taux de dépropagation comparé au taux de propagation,
5. Un transfert ou une terminaison assez faible dont la cinétique est bien inférieure au taux de propagation.

Une polymérisation vivante reprend les points précédents de 1 à 4 et, est caractérisée en plus par:

1. Une formation réversible d'espèces actives et inactives,
2. Une polymérisation sans réaction secondaire (transfert, terminaison par exemple).

Ainsi, beaucoup d'auteurs se satisfont du contrôle de la masse molaire et de son évolution linéaire avec le taux de conversion pour définir la polymérisation du lactide comme vivante. Ces mêmes auteurs constatent néanmoins la présence de réactions secondaires comme la transestérification, mais persistent à utiliser le terme de polymérisation vivante, alors que le terme correct serait "polymérisation contrôlée".¹⁷⁵ En effet, nous pensons que le terme de polymérisation contrôlée est bien mieux adapté à cette polymérisation du fait que les caractéristiques d'une polymérisation contrôlée y sont présents et qu'il y a présence de réactions de transestérification qui influent sur la masse molaire et sur la distribution de masses lors de la polymérisation. Ce phénomène de transestérification sera abordé dans la seconde partie de ce chapitre.

En conclusion, les données expérimentales du suivi cinétique de la polymérisation, en terme de taux de conversion, suivent bien le modèle cinétique réversible proposé par Duda et Penczek et par Witzke *et coll.* De ce modèle, des valeurs de $[M]_{eq}$ (1.4 ± 0.5 %), avec $[M]_0 = 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, et de k_p ($[4.2 \pm 0.2] \times 10^{-3} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$) ont été déterminées. Ces valeurs semblent en bon accord avec les données rapportées dans la littérature à d'autres températures de polymérisation. D'autre part, la réaction est contrôlée jusqu'à conversion complète.

2. Caractérisation de la double distribution

Au chapitre III, l'étude des PLLAs par spectrométrie de masse MALDI-TOF a montré la présence de deux distributions de chaînes polymères dont la distribution majoritaire est constituée d'un nombre pair d'unités de répétition et la distribution secondaire d'un nombre impair. Le PLA est synthétisé par addition de paires, le polymère résultant devrait donc être uniquement constitué d'un nombre pair d'unités de répétition acide lactique. Quelques spectres de masse MALDI-TOF ont été rapportés dans la littérature et la majorité d'entre eux présentent ces deux distributions. Néanmoins, peu d'auteurs se sont intéressés à cette distribution surnuméraire. Cette dernière pourrait être due à un phénomène survenant lors de l'expérience de spectrométrie de masse MALDI-TOF ou lors de la polymérisation du monomère à cause d'une réaction secondaire.

2.1 Revue de la littérature

2.1.1 Observations par spectroscopie RMN ^{13}C

En 1984, Kricheldorf *et coll.* ont étudié la polymérisation du glycolide (G) à partir d'un macroinitiateur poly(ϵ -caprolactone) (PCL) de masse molaire connue, catalysée par différents amorceurs.¹⁹³ Par spectroscopie RMN ^{13}C , ces auteurs se sont intéressés aux signaux carbonyle caractéristiques de l' ϵ - CP appartenant au bloc PCL (appelé PCL I) ou au motif de répétition CP liée avec le bloc poly(glycolide) (appelé PCL II). Lors d'une polymérisation sans réaction secondaire, l'intensité des signaux des PCL I et II varie linéairement avec le rapport PCL / G , or Kricheldorf *et coll.* ont observé une intensité pour PCL II plus importante que prévue, laissant entrevoir la possibilité de réactions de transfert de chaînes par transestérification intermoléculaire. En

étudiant les stéréoséquences des copolymères formés, ces auteurs ont observé la présence de la séquence $[CP]_n-[G]_p-[CP]_q$ qui ne peut être due qu'à une réaction de transestérification. De plus, l'intensité de ce signal augmente avec la durée et la température de polymérisation. Néanmoins, cette réaction de transestérification intermoléculaire n'est observée que pour des copolymères obtenus par polymérisation de type cationique ($FeCl_3$, $BF_3 \cdot Et_2O$, FSO_3H), mais jamais par polymérisation de type insertion/cooordination (dérivés de zinc, aluminium et étain). Stevels *et coll.* ont étudié la polymérisation du L-lactide catalysée à l'aide de plusieurs dérivés d'yttrium et ont observé la formation d'un oligomère ne possédant qu'une seule unité acide lactique en plus du co-amorceur utilisé pour initier la réaction.⁴⁸ La polymérisation étant réalisée à partir du dimère "lactide", les auteurs expliquent que ce composé ne peut résulter que de l'apparition de transestérification intermoléculaire.

En 2000, Spassky *et coll.* se sont intéressés à la polymérisation du méso-lactide amorcée avec des amorceurs à base de dérivés de terres rares (La, Y et Sm).⁴⁶ Ils ont étudié l'apparition des signaux correspondant aux séquences *isi* et *iss*, *iss* étant une bande interdite lors de la polymérisation. Au moyen des relations proposées par Coudane *et coll.*¹⁹⁴ (relation 4.6) et Bero *et coll.*¹³⁶ (relation 4.7) s'appliquant respectivement aux tétrades *isi* et *iss*, ils ont calculé le pourcentage de transestérification qui se produit lors de la polymérisation:

$$T_{Coudane} = \frac{isi_0 - isi}{isi_0 - 0.125} * 100 \quad (4.6)^{194}$$

$$T_{Bero} = \frac{iss}{0.125} * 100 \quad (4.7)^{136}$$

où $T_{Coudane}$ et T_{Bero} représentent les taux de transestérification respectivement calculés avec les relations de Coudane et Bero. isi_0 est l'intensité du signal de

la tétrade isi sur un spectre ne présentant aucune réaction de transestérification. *isi* et *iss* sont respectivement les intensités des signaux pour les tétrades *isi* et *iss*. 0.125 représente l'intensité maximale du signal des tétrades *isi* et *iss*, respectivement pour les équations 4.6 et 4.7. Ils ont ainsi montré que les dérivés de terres rares catalysent de façon significative les réactions de transestérification intermoléculaires avec, à conversion complète, des taux situés entre 6 et 70 % selon les amorceurs utilisés. Ces résultats ont été confirmés par spectrométrie de masse MALDI-TOF qui a montré la présence de PLAs cycliques et linéaires. L'intensité des pics des distributions paire et impaire est identique, même pour des valeurs d'indice de polymolécularité de 1.23 à 4.1. De la même façon, Bhaw-Luximon *et coll.* ont étudié l'apparition des signaux correspondants aux tétrades *iss* et *sss* lors de la polymérisation anionique du DL-lactide par un diisopropylamide de lithium.¹⁹⁵ Ces polymérisations ont été réalisées dans de toluène et le dioxane, à différentes températures et différentes conversions, mais les tétrades *iss* et *sss* n'ont pas été observées dans tous les cas. Néanmoins, tous les PLAs synthétisés ont montré par spectrométrie de masse MALDI-TOF des polymères cycliques et linéaires, pairs et impairs, invalidant ainsi le choix de la spectroscopie RMN ¹³C comme méthode exclusive de caractérisation de l'apparition de la transestérification intermoléculaire.

2.1.2 Observations par GPC-RI

Dubois *et coll.* ont rapporté que la polymérisation du DL-lactide amorcée par du 2-propanolate d'aluminium dans le toluène à 70 °C n'atteint pas la conversion complète pour des PLAs de plus de 90 kg·mol⁻¹, même après une semaine de réaction et qu'un important élargissement de la distribution des masses molaires se produit.³⁸ Ils ont attribué ce phénomène à la présence de réactions de transestérification intra- et intermoléculaires dépendantes de la température de polymérisation. Afin de vérifier cette hypothèse, la polymérisation d'un poly(DL-lactide) de masse molaire visée de 50 kg·mol⁻¹ a

été réalisée à différentes températures: 75, 85 et 100 °C. À 75 °C, la masse molaire du polymère obtenu correspond à celle attendue avec un faible indice de polymolécularité ($I_p = 1.25$). Si la polymérisation est maintenue pendant une longue période, la masse molaire reste constante mais l'indice de polymolécularité augmente ($I_p = 1.6$) montrant ainsi la présence de réactions de transestérification intermoléculaire. À 85 °C, la masse molaire attendue est obtenue, avec cette fois un I_p de 1.4; néanmoins, après conversion complète, la masse molaire diminue et l' I_p augmente. L'augmentation de l' I_p est encore une fois attribuable à la présence de réactions de transestérification intermoléculaire tandis que la diminution de \overline{M}_n est due à la présence de réactions de transestérification intramoléculaire conduisant à la formation de polymères cycliques. En effet, la GPC-RI et la spectroscopie RMN ^1H ont montré la présence de polymères cycliques et linéaires de faibles masses molaires ($\overline{M}_n \sim 0.5 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$). Enfin, à 100 °C, la masse théorique n'est plus atteinte et, après quelques jours, le polymère a perdu plus de la moitié de sa masse molaire alors que l' I_p atteint une valeur de 3, prouvant ainsi que les réactions secondaires sont exacerbées à plus haute température.

Witzke *et coll.* sont arrivés à la même conclusion pour la polymérisation en masse du L-lactide amorcée par l'octoate d'étain.³³ À 130 °C, l' I_p mesuré est de 1.5-1.6 et, de 2 à 190 °C. De plus, à 190 °C, l'indice de polymolécularité augmente progressivement avec la conversion.

2.1.3 Observations par spectrométrie de masse MALDI-TOF

En 1996, Montaudo *et coll.* ont étudié par spectrométrie de masse MALDI-TOF la polymérisation du DL-lactide amorcée par un dérivé d'alcoolate d'aluminium dans le dichlorométhane à 70 °C.¹⁷⁷ À 30 % de conversion, le spectre de masse présente deux zones distinctes, la première caractérisée par les plus faibles masses vers 2500 m/z avec des pics d'égale intensité pour les distributions ayant un nombre d'unités de répétition paire et

impair, et la seconde vers 3500 m/z avec des pics pairs trois fois plus intenses que les pics impairs. La même observation a été réalisée à 63 % de conversion avec, cette fois, deux zones à 4000 et 7000 m/z où les rapports d'intensité sont respectivement les mêmes que dans les deux précédentes zones à 30 % de conversion. Après 18 semaines de réaction, le poly(DL-lactide) présente une conversion de 98 %; des polymères linéaires et cycliques, caractérisés par des distributions paires et impaires et de faibles masses molaires ont été observés, montrant ainsi que des réactions de transestérification intramoléculaire surviennent également dans ces conditions. Aucune mention de la transestérification intramoléculaire n'a été établie à plus faible conversion.

Une étude réalisée par Kowalski *et coll.* sur la polymérisation du L-lactide amorcée par un dérivé d'étain a montré, au moyen d'un modèle de simulation MONTE-CARLO, que le butanolate d'étain et l'octoate d'étain provoquent moins de réactions secondaires que d'autres amorceurs fréquemment utilisés pour la polymérisation par ouverture de cycle du lactide (dérivés d'aluminium et d'yttrium).³⁵ Klok *et coll.* ont observé par spectrométrie MALDI-TOF lors de la polymérisation du L-lactide sur un cholestérol amorcé par de l'octoate d'étain, la double distribution paire / impaire, dont les intensités sont identiques.¹⁹⁶ De la même façon, Kricheldorf *et coll.* ont aussi montré que la polymérisation en masse du L-lactide amorcée par l'octoate d'étain et co-initiée par des alcools conduit à des distributions paire et impaire d'intensités similaires.¹⁷⁸

Récemment, Richez *et coll.* se sont intéressés à la polymérisation du L-lactide à partir de dendrimères de première, seconde et troisième génération, amorcée par de l'octoate d'étain en masse à 110 °C.¹⁷⁶ Aucun polymère cyclique n'a pu être mis en évidence, montrant ainsi qu'aucune réaction de transestérification intramoléculaire n'intervient lors de la polymérisation. Néanmoins, la présence d'une distribution secondaire impaire a été observée, dont l'intensité correspond au dixième de celle de la distribution

principale paire. Le suivi cinétique de la réaction a montré que la distribution impaire apparaît au début de la réaction et qu'elle reste de l'ordre de 5-15 % durant toute la réaction; par contre, lorsque la polymérisation est réalisée à plus haute température (120 °C), ce taux augmente sensiblement. Cette étude est la toute première montrant un taux de transestérification faible pour la polymérisation du lactide à conversion complète, alors que l'amorceur utilisé n'est pas rapporté dans la littérature comme entraînant un taux de transestérification important. De plus, les indices de polymolécularité sont particulièrement faibles, de l'ordre de 1.07-1.10 pour des polymères de degré de polymérisation maximum de 33 unités de répétition ($M_n = 4 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$ avec un dendrimère amorceur de $1.6 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$), montrant que l'indice de polymolécularité est peu affecté par la transestérification.

2.1.4 Récapitulatif

À partir de l'étude des stéréoséquences par spectroscopie RMN ^{13}C , plusieurs auteurs ont rapporté la possibilité de visualiser les réactions de transestérification intermoléculaire.^{46,48,136,193-195} Néanmoins, cette méthode de caractérisation ne s'applique qu'à l'étude des poly(rac-DL-lactide)s[†] puisque seules les stéréoséquences "interdites" (*iss* et *sss*) permettent la quantification du taux de transestérification. Étonnamment, aucune étude n'a été rapportée sur la quantification du taux de transestérification sur des poly(méso-DL-lactide) à partir des bandes interdites (*iis*, *sii* et *iii*). Par contre, Bhaw-Luximon *et coll.* ont montré que la spectroscopie RMN ^{13}C ne permet pas de détecter d'éventuels signaux appartenant à des bandes interdites, alors que la spectrométrie MALDI-TOF démontre clairement l'existence de ces réactions dans toutes les polymérisations.¹⁹⁵

[†] Rappel: le rac-lactide est un mélange équimolaire de monomères L- et D-lactide, alors que le méso-lactide est le monomère cyclique comportant deux groupements chiraux de configuration opposée.

D'autre part, les réactions de transestérifications intra- et intermoléculaires ont aussi pu être mises en évidence par GPC-RI.³⁸ En effet, le suivi cinétique de la masse molaire moyenne en nombre et de l'indice de polymolécularité a montré que la transestérification intermoléculaire apparaît dès le début de la réaction de polymérisation alors que la transestérification intramoléculaire se produit à conversion complète. De plus, ces réactions dépendent de la température réactionnelle et de la durée de la polymérisation.³³

La meilleure technique pour caractériser la présence de réactions de transestérification est la spectrométrie de masse MALDI-TOF.^{35,177,178,196} En effet, cette dernière permet de visualiser les PLAs cycliques dus à la transestérification intramoléculaire; elle permet aussi de déterminer précisément la masse molaire des chaînes de PLAs, et la présence d'une distribution surnuméraire, composée de pics ayant un nombre impair d'unités de répétition a été rapportée. Le calcul du rapport entre l'intensité de ces pics peut être considéré comme une mesure du taux de transestérification se produisant lors de la réaction.¹⁷⁶

2.2 Étude cinétique

Afin d'étudier l'apparition et le devenir de la double distribution mentionnée à la section III.4.3, le suivi cinétique de la réaction a été effectué. Afin de ne pas écarter l'hypothèse d'une éventuelle réaction survenant lors de l'expérience MALDI-TOF, la section IV.2.2.1 portera sur l'effet du sel ajouté dans le mélange, même si cette possibilité s'écarte des propos mentionnés dans la littérature. Par la suite, l'hypothèse de la transestérification sera discutée et son suivi dans le temps sera étudié.

2.2.1 Réaction parasite lors de la préparation de l'échantillon MALDI-TOF?

Afin d'expliquer la double distribution, l'hypothèse d'une réaction se produisant lors de la préparation de l'échantillon pour l'expérience MALDI-TOF a été posée en premier lieu. Une action destructrice du laser est à négliger car elle entraînerait une distribution large de pics, ce qui n'est pas le cas, comme le montrent les indices de polymolécularité présentés au tableau III.2. La position du pic d'intensité maximale de la distribution impaire diffère peu de celle de la distribution paire, à l'instar des spectres de masse rapportés par Montaudo *et coll.*;¹⁷⁷ ainsi, la distribution impaire pourrait résulter de la rupture de l'unité lactoylé terminale. En effet, l'autre extrémité de la chaîne est composée du co-amorceur et tous les pics observés sont caractérisés par la structure *co-amorceur-(acide lactique)_n-H*. Cette rupture d'une unité acide lactique pourrait être due à l'anion trifluoroacétate, seule espèce possédant une activité nucléophile dans le mélange. Afin de vérifier cette hypothèse, le PLLA L-1 a été analysé en présence de quantités de sel croissantes. Les rapports d'intensité entre les distributions impaire / paire ($[M-72 / M]$ ou $[M+72 / M]$) ont été mesurés sur l'ensemble du spectre. Chaque pic pair possède le même rapport avec le pic impair le précédant ($M-72$) ou le suivant ($M+72$). La moyenne de ces rapports est donc représentative de l'échantillon. Sur la figure 4.5 sont présentés les rapports d'intensité entre les distributions impaire / paire et la masse molaire moyenne en nombre en fonction du rapport molaire sel / PLLA déterminés par spectrométrie de masse MALDI-TOF pour l'échantillon L-1. Les barres d'erreur sont représentatives des variations de hauteur des pics mesurés. Le rapport d'intensité et la \bar{M}_n ne varient pas avec l'ajout de NaTFA. Ainsi, le sel ne provoque pas la rupture des chaînes de PLLA la double distribution n'est donc pas due à la méthode de préparation de l'échantillon pour l'analyse MALDI-TOF mais doit provenir de réactions secondaires lors de la réaction de polymérisation.

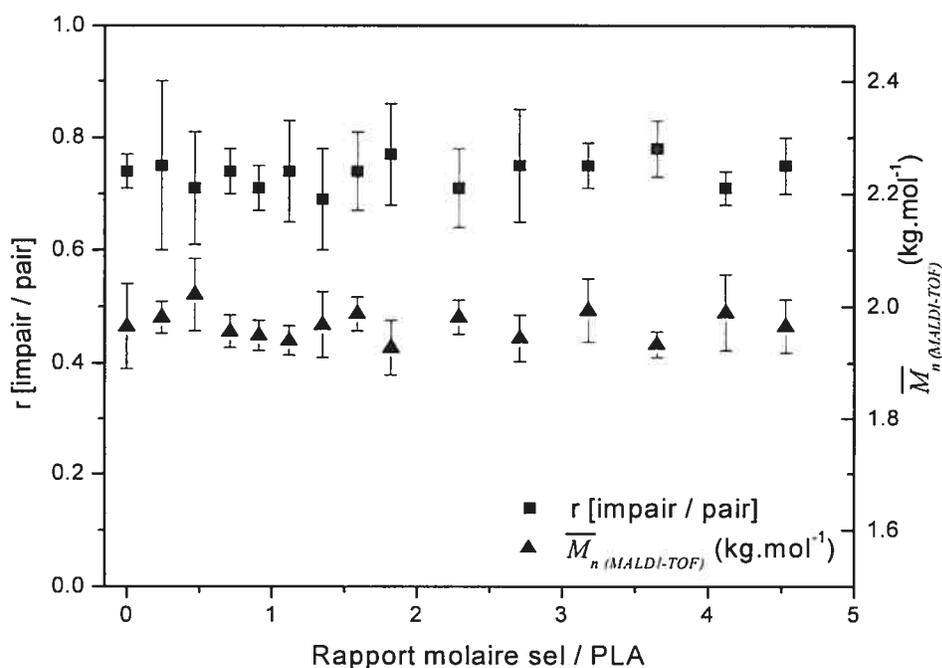


Figure 4. 5 Rapport d'intensité impaire / paire et masse molaire moyenne en nombre mesurée par spectrométrie MALDI-TOF en fonction du rapport molaire sel / PLA pour L-1

2.2.2 Réaction secondaire lors de la polymérisation?

Les réactions secondaires pouvant survenir lors de la polymérisation sont les réactions de transfert et de terminaison. Une analyse par spectroscopie RMN ¹H des échantillons a montré que les masses molaires expérimentales sont similaires aux masses théoriques calculées, ce qui laisse supposer que les réactions de terminaison sont inexistantes. Les réactions de transfert envisageables sont un transfert à une petite molécule (lactide, solvant) ou au polymère. Le transfert au monomère produirait des chaînes plus courtes et en plus grand nombre qu'attendu; sur la figure 3.4, la pente de la droite \overline{M}_n (RMN ¹H) en fonction de la masse molaire moyenne en nombre théorique est de 1.04 montrant ainsi que chaque molécule d'octoate d'étain ne donne naissance qu'à une seule chaîne macromoléculaire, invalidant ainsi

le transfert à une petite molécule. Par ailleurs, un transfert au monomère ou au solvant ne peut intervenir lors de la réaction, car il conduirait à des structures caractérisées par *lactide-(acide lactique)_n-H* ou *solvant-(acide lactique)_n-H*, qui n'ont jamais été mises en évidence.

Concernant le transfert au polymère, deux réactions sont envisageables: la transestérification intramoléculaire et la transestérification intermoléculaire.

2.2.2.1 Transestérification intramoléculaire

La réaction de transfert au polymère est qualifiée d'intramoléculaire lorsqu'un centre actif en croissance réagit sur sa propre chaîne conduisant à un polymère cyclique sans site actif et à un polymère linéaire de masse molaire plus faible portant le centre actif suivant la figure 4.6. Ce nouveau polymère linéaire peut lui aussi à nouveau donner lieu à d'autres réactions de transestérification intramoléculaire, mais sera toujours caractérisé par la structure *co-amorceur-(acide lactique)_n-H*.

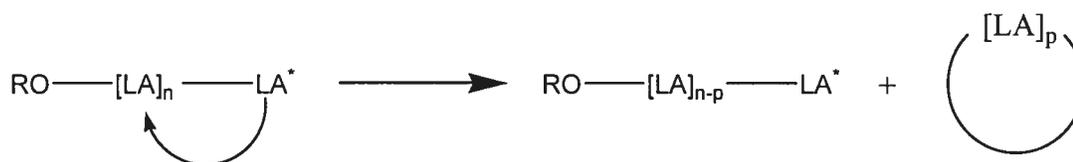


Figure 4. 6 Réaction de transestérification intramoléculaire

La réaction de transestérification intramoléculaire entraîne donc une diminution de la masse molaire des polymères et une augmentation de l'indice de polymolécularité. Aucune distribution attribuable à un PLA cyclique n'a été observée et les mesures par GPC-RI ont montré que les polymères formés sont monodisperses, ce qui montre que les réactions de transestérification intramoléculaire n'interviennent pas lors de nos synthèses et ne peuvent expliquer la distribution impaire.^{33,38,177}

2.2.2.2 Transestérification intermoléculaire

La seconde réaction de transfert au polymère est la réaction de transestérification intermoléculaire où le centre actif d'une chaîne en croissance réagit sur une autre chaîne en croissance suivant la figure 4.7 afin de former deux nouvelles chaînes:



Figure 4. 7 Réaction de transestérification intermoléculaire

Cette réaction conduit, à partir de deux chaînes de DP n et m , à deux chaînes de DP $n+q$ et $m-q$; la masse molaire en nombre de l'échantillon n'est donc pas affectée contrairement à l'indice de polymolécularité qui, lui, augmente. La réaction de transestérification intermoléculaire à partir de deux PLAs possédant un nombre pair d'unités de répétition peut entraîner la formation de deux PLAs, soit pairs, soit impairs. Cette réaction de transestérification peut être mise en évidence par spectroscopie RMN ^{13}C sur un poly(DL-lactide) synthétisé à partir d'un mélange racémique de L- et de D-lactide. À la section II.2.1.4, le spectre présente dans la zone des méthines deux pics de faible intensité à 69.5 et 69.6 ppm caractéristiques, respectivement, des tétrades "interdites" *sss* et *iss*. L'apparition d'un enchaînement de deux stéréoséquences *ss* ne peut être expliquée que par la présence de réactions de transestérification intermoléculaire. La racémisation pourrait également expliquer ces stéréoséquences, mais les résultats de polarimétrie à la section II.2.2.2 invalident cette hypothèse. Au moyen des formules proposées par Coudane *et coll.*¹⁹⁴ et par Bero *et coll.*,¹³⁶ des taux de transestérification respectifs de 23 et 30 % ont été calculés.

2.2.3 Résultats expérimentaux

Le suivi cinétique de la réaction de transestérification intermoléculaire lors de la polymérisation a été effectué (section IV.3) pour l'échantillon L-1. Les résultats obtenus, comparés au taux de conversion, sont présentés à la figure 4.8.

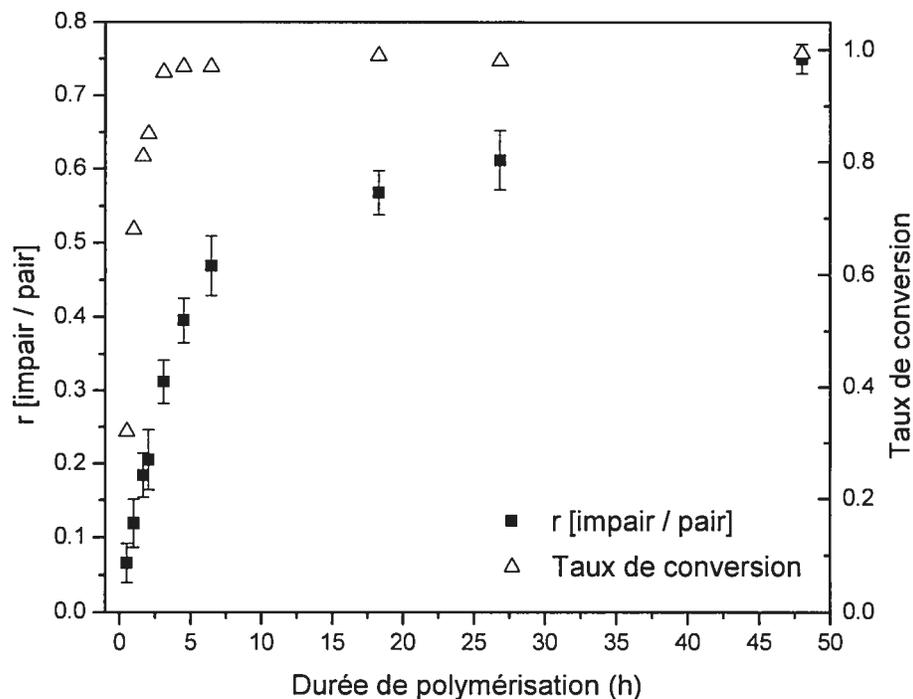


Figure 4. 8 Rapport d'intensité entre les distributions impaire / paire et taux de conversion en fonction de la durée de polymérisation pour L-1 ($2 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$)

Les incertitudes sur les rapports d'intensité ont été obtenues en mesurant sur l'ensemble du spectre les rapports d'intensité entre les distributions impaire sur paire selon $[(M+72) / M]$ et $[(M-72) / M]$ où M représente un pic pair. Comme mentionné précédemment à la section IV.1.3, le taux de conversion augmente rapidement jusqu'à conversion quasi-complète après quelques heures de polymérisation. Par contre, la distribution impaire apparaît dès le début de la polymérisation, et le rapport d'intensité ne cesse de croître même après la conversion quasi-complète. La même tendance a été observée pour des PLAs de plus hautes masses molaires, comme L-3, présenté à la figure 4.9. De façon similaire à L-1, la distribution impaire apparaît aux faibles valeurs de conversion et sa proportion augmente avec l'avancement de la réaction, et ce, même lorsque la conversion plafonne à conversion quasi-complète.

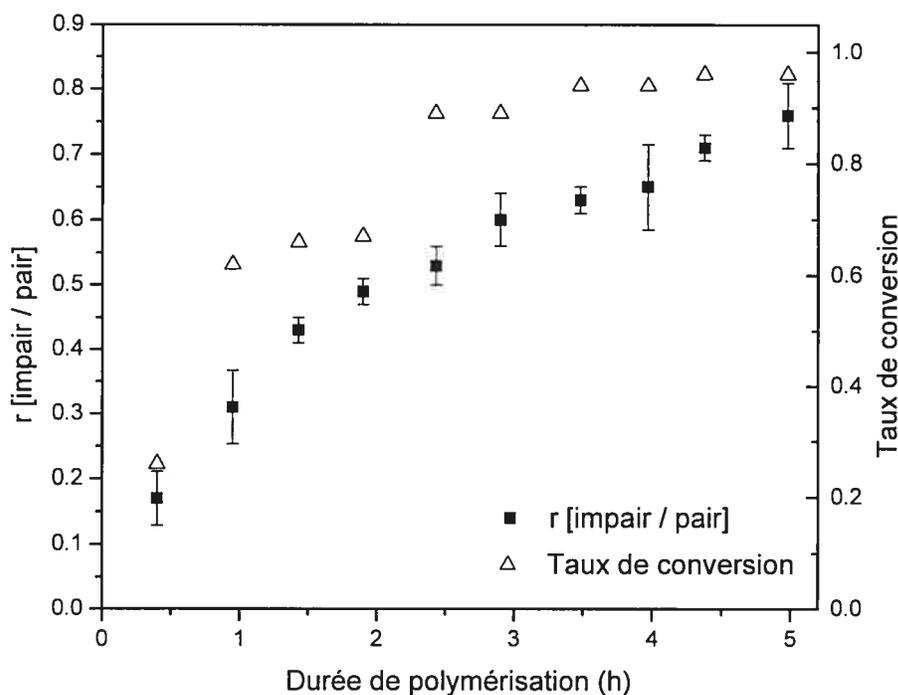


Figure 4. 9 Rapport d'intensité entre les distributions impaire / paire et taux de conversion en fonction de la durée de polymérisation pour L-3 (4.5 kg·mol⁻¹)

Sur la figure 4.10 sont présentés les rapports d'intensité entre les deux distributions en fonction du taux de conversion de la réaction. Le rapport d'intensité augmente lentement au début de la réaction de polymérisation, et à partir d'environ 90 % de taux de conversion, il augmente plus rapidement.

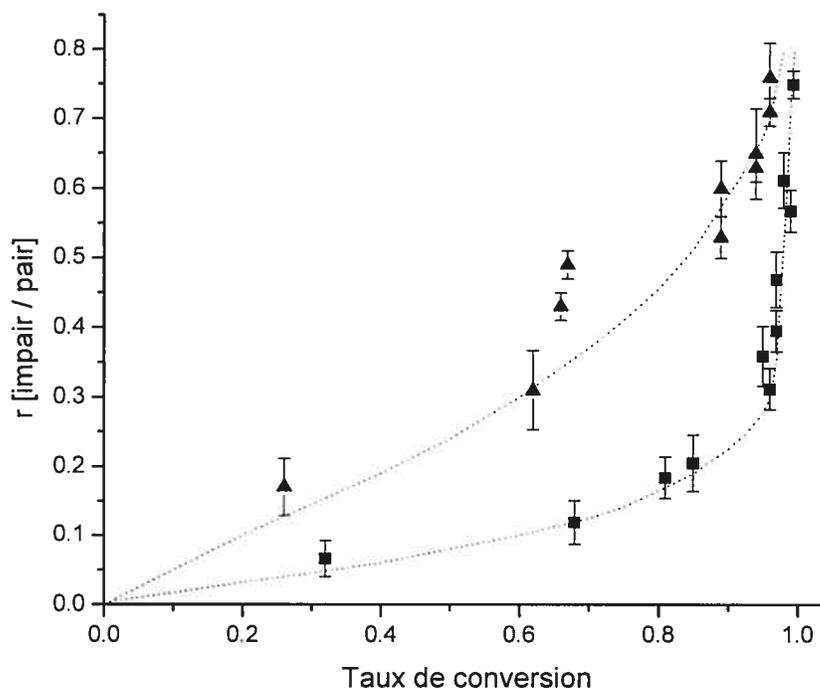


Figure 4. 10 Rapport d'intensité entre les distributions impaire et paire en fonction du taux de conversion pour L-1 (■) et L-3(▲)

Différents phénomènes peuvent se produire lors de la polymérisation du lactide (en masse ou en solution) lorsque la conversion dépasse 80-90 %. Eenink *et coll.* ont rapporté que la constante de propagation diminue lorsque la réaction atteint une conversion de 85 %.¹⁹⁷ De plus, Dubois *et coll.* ont supposé l'existence de réactions de transestérification à partir de 90 % de conversion afin d'expliquer pourquoi le taux de conversion se stabilise lorsque la masse molaire des PLAs dépasse $44 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$.³⁸ En outre, Nijenhuis *et coll.* ont montré que, pour la polymérisation en masse du lactide à $110 \text{ }^\circ\text{C}$, le PLA formé cristallise à partir de 80 % de conversion et se sépare du milieu fondu. La polymérisation devient ainsi contrôlée par la diffusion du monomère jusqu'au centre actif du polymère en suspension.³¹

Enfin, le rapport d'intensité des deux distributions a été étudié en fonction de la masse molaire du PLLA (échantillons L-1 à L-10) et les résultats sont présentés à la figure 4.11. À conversion complète, les deux distributions sont d'égale intensité pour les PLLAs de faibles masses molaires. Lorsque la masse molaire de la chaîne macromoléculaire augmente, l'intensité de la distribution impaire diminue. Cette diminution du rapport d'intensité est d'ailleurs presque linéaire avec l'augmentation de la masse molaire des PLLAs synthétisés.

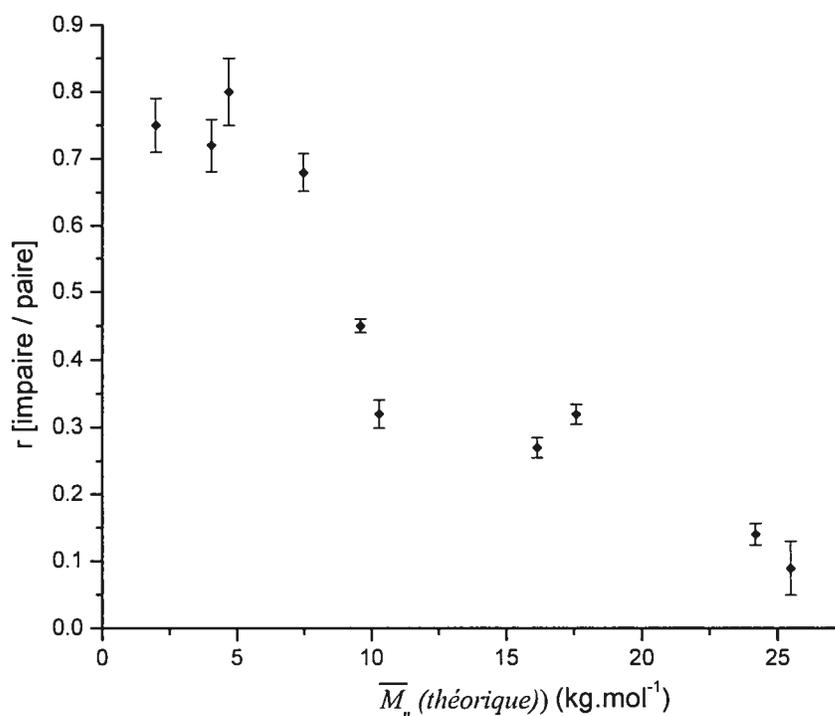


Figure 4. 11 Rapport d'intensité entre les distributions impaire et paire des PLLAs en fonction de la \overline{M}_n mesurée par spectroscopie RMN ¹H

Ce même rapport d'intensité entre les pics des deux distributions a été étudié cette fois en fonction de la concentration initiale en amorceur (octoate d'étain), comme représenté à la figure 4.10. Pour une concentration initiale faible en amorceur, la distribution impaire est peu présente. Avec

l'augmentation de la concentration initiale, le rapport augmente. Cette augmentation semble être linéaire jusqu'à une concentration de $0.03 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. En effet, les réactions de transestérification intermoléculaire sont, entre autres, catalysées par l'amorceur utilisé lors de la réaction. À une durée de polymérisation infinie, la distribution impaire devrait être aussi intense que la distribution paire, et le rapport d'intensité devrait plafonner à une valeur proche de l'unité. Sur la figure 4.12, après $0.03 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, le rapport d'intensité augmente de moins en moins jusqu'à atteindre un plateau proche de 0.8, mais l'imprécision sur cette valeur est grande due au faible nombre de points expérimentaux.

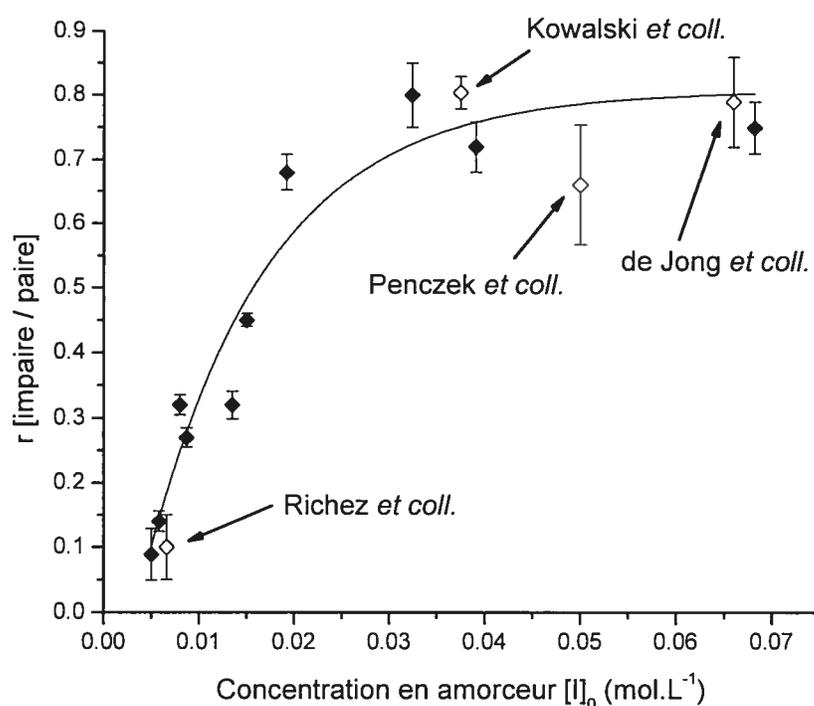


Figure 4. 12 Rapport d'intensité entre les distributions impaire et paire des PLLAs en fonction de la concentration initiale en amorceur. Le symbole vide reprend les résultats de la littérature

L'hypothèse que la concentration initiale en amorceur influe sur la proportion de distribution impaire a été confrontée aux résultats MALDI-TOF rapportés dans la littérature concernant la polymérisation du lactide amorcé

par des dérivés d'étain. Le rapport déduit des spectres de de Jong *et coll.* pour la polymérisation en masse à 130 °C amorcé par l'octoate d'étain est de 0.79 (figure 4.12), valeur proche de nos résultats.²⁶ Le rapport déduit des spectres MALDI-TOF rapportés par Penczek *et coll.* pour la polymérisation du L-lactide amorcé par une concentration d'octoate d'étain de 0.05 mol·L⁻¹ dans le THF à 80 °C est de 0.66.¹⁷⁵ Le rapport déduit des spectres de Kowalski *et coll.* est de 0.80 pour la polymérisation du L-lactide dans le THF à 80 °C, amorcée par une concentration de butanolate d'étain [Sn(OBu)₂] de 0.0375 mol·L⁻¹.³⁵ Sur la figure 4.12, cette concentration de 0.0375 mol·L⁻¹ correspond à un rapport d'intensité d'environ 0.75 si on l'extrapole pour la polymérisation du L-lactide dans le toluène à 70 °C dans nos conditions de synthèse. La différence entre ces deux rapports pourrait provenir de la température réactionnelle utilisée par Kowalski *et coll.* (80 °C), légèrement plus élevée que la nôtre (70 °C), ce qui accroît l'apparition de réactions de transestérification intermoléculaire. Pour finir, Richez *et coll.* ont rapporté que la polymérisation en masse à 110 °C du L-lactide amorcée par une concentration d'octoate d'étain d'environ 0.007 mol·L⁻¹ entraîne des rapports d'intensité d'environ 0.1. Pour cette concentration d'octoate d'étain, le rapport extrapolé selon nos résultats est de l'ordre de 0.15, proche de la valeur déterminée par Richez *et coll.* Cela tend à montrer que notre hypothèse est correcte, d'autant plus que Schwach *et coll.* ont rapporté une étude par spectroscopie RMN ¹³C montrant que les deux paramètres expérimentaux influençant principalement la transestérification sont la température réactionnelle et le rapport $[M]_0/[A]_0$.²⁵ La comparaison des différents taux de transestérification intermoléculaire avec les différentes températures réactionnelles rapportées laisse supposer que ces deux paramètres ne sont pas décisifs dans l'apparition des réactions de transestérification intermoléculaires.

Les rapports $[M]_0/[A]_0$ de de Jong *et coll.*, de Penczek *et coll.*, de Kowalski *et coll.* et de Richez *et coll.* sont respectivement de 100, 24, 27 et 1000. Les rapports $[M]_0/[A]_0$ de 24 et 27 peuvent être comparés avec celui de L-2 ($[M]_0/[A]_0 = 28$) et présentent des valeurs de rapport [impaire / paire]

similaires. Par contre, les conditions de de Jong présentent un rapport de 0.79 et peuvent être comparées à l'échantillon L-7, dont le rapport $[M]_0/[A]_0$ est de 114 pour un rapport impaire / paire de 0.27. Pour un même rapport $[M]_0/[A]_0$, les rapports d'intensité entre les deux distributions sont très différents. De même, le rapport $[M]_0/[A]_0$ de Richez *et coll.* devrait entraîner une distribution impaire presque inexistante; or, elle atteint environ 10 %. Nous pensons, contrairement à Schwach *et coll.*, que l'effet du rapport initial $[M]_0/[A]_0$, n'est pas un indicateur représentatif du taux de transestérification.²⁵ Le paramètre le plus important contrôlant la transestérification est la concentration initiale en amorceur $[A]_0$. En effet, l'amorceur catalyse les réactions secondaires, dont notamment celle de transestérification intermoléculaire. Le rapport $[M]_0/[A]_0$ ne montre que la concentration d'amorceur par rapport au monomère initial, mais ne donne aucune indication quant à la concentration d'amorceur pouvant catalyser ce type de réactions secondaires.

Afin de vérifier cette hypothèse, le PLLA L-11, correspondant à la plus faible concentration initiale en amorceur ($[A]_0 = 0.003 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) pour le rapport $[M]_0/[A]_0$ le plus important (= 330), a été étudié par spectrométrie de masse MALDI-TOF. Le spectre du PLLA final après purification n'est pas assez bien résolu pour être discuté; par contre, un suivi cinétique de sa polymérisation a été effectué et la plus haute masse molaire mesurée de façon précise correspond à la ponction cinétique réalisée à 14 % de taux de conversion, ce qui correspond à une \bar{M}_n de $10 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$. Le spectre obtenu est présenté à la figure 4.13. Sur ce spectre, la distribution impaire n'est pas observée. À notre connaissance, un tel spectre MALDI-TOF sans aucune distribution impaire n'a jamais été rapporté dans la littérature, quelque soit la masse molaire du PLA étudié. La masse molaire moyenne en nombre de cette fraction est de $5.6 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$ et son I_p est de 1.02. Ce spectre peut être comparé au spectre de L-4, présenté à la figure 3.4.3; la concentration initiale en amorceur lors de la synthèse de l'échantillon L-4 est de $0.019 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ et présente une distribution impaire dont l'intensité est de l'ordre de 25 % de la distribution

paire. À masse molaire égale, la fraction cinétique de l'échantillon L-11 ne présente pas de distribution impaire. Cet exemple montre bien que l'apparition de la distribution impaire est principalement due à la concentration initiale d'amorceur.

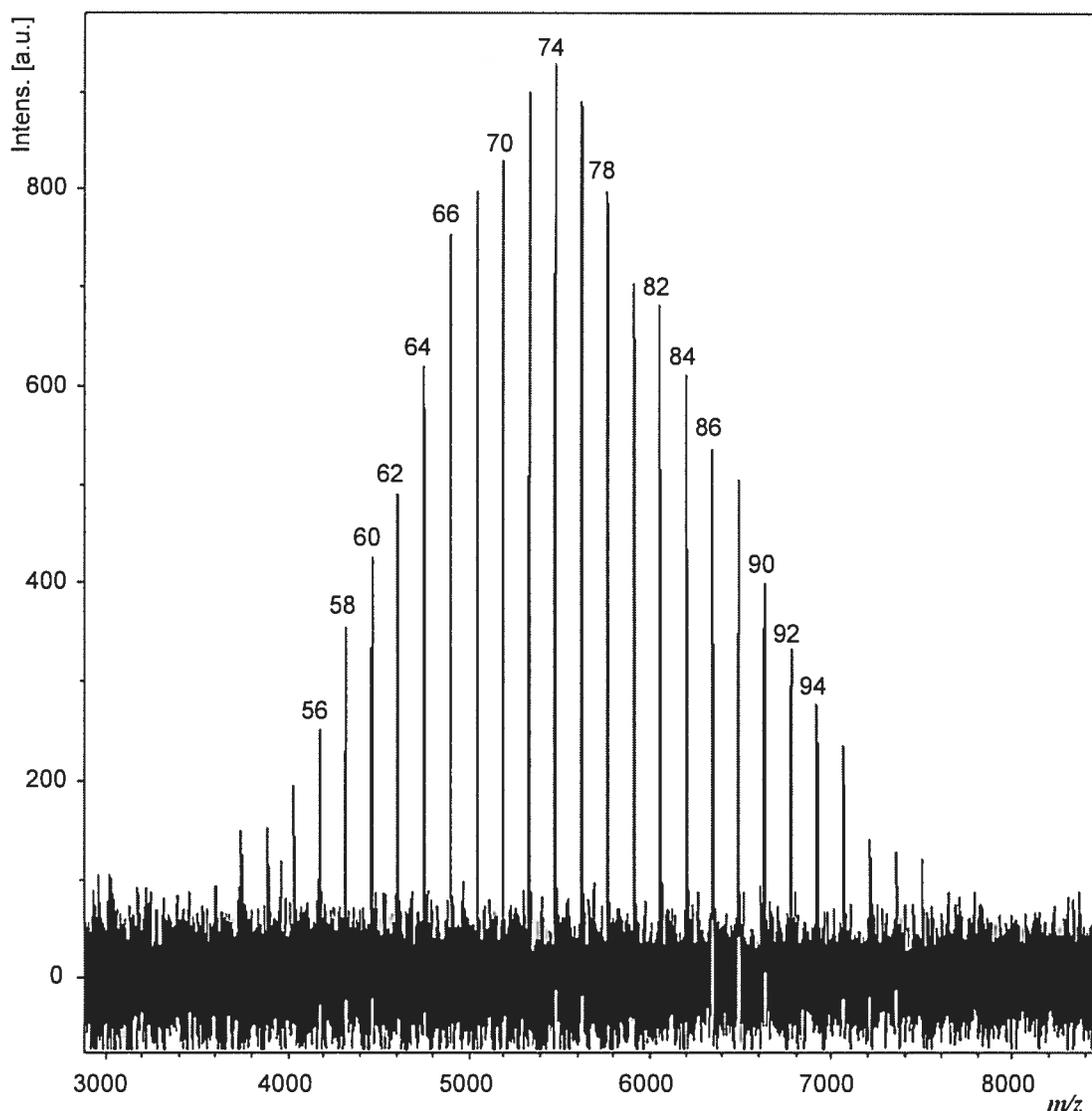


Figure 4. 13 Spectre MALDI-TOF de la ponction cinétique à 14 % lors de la synthèse de l'échantillon L-11 (mode réflectron)

Szymanski *et coll.* ont été en mesure d'établir un modèle pour déterminer le rapport des constantes de propagation et de transestérification en fonction de l'amorceur utilisé pour la polymérisation du L-lactide dans le

THF à 80 °C.^{159,198} Ces auteurs ont rapporté que l'octoate d'étain a la plus grande efficacité avec un rapport k_p/k_{tr} de 200 par rapport à des amorceurs à base d'aluminium, de fer, de métaux de terres rares, etc... Néanmoins, tous les amorceurs à base d'étain n'ont pas la même efficacité, par exemple, les dérivés d'étain (II) semblent avoir une meilleure efficacité que les dérivés d'étain (IV).¹⁵⁹ En se basant sur les simulations de Szymanski, nous avons déterminé que les rapports k_p/k_{tr} obtenus dans nos conditions sont supérieurs ou égaux à 100. Néanmoins, malgré ce rapport élevé, la proportion de la distribution impaire reste importante en fin de synthèse pour les PLLAs de faibles masses molaires.

2.3 Conclusions

Les PLAs analysés par spectrométrie de masse MALDI-TOF montrent la présence de deux distributions, l'une caractérisée par un nombre d'unités de répétition pair pouvant être expliquée par le modèle d'addition de paires, et une autre distribution où les macromolécules ont un nombre d'unités de répétition impair. Cette seconde distribution apparaît par le biais de réactions secondaires de transestérification intermoléculaire se produisant dès le début de la réaction. Ces réactions de transestérification ont été quantifiées par le rapport de l'intensité entre les distributions impaire / paire. De plus, lors de la polymérisation, la transestérification intermoléculaire apparaît dès les plus faibles valeurs de conversion (25 %) et ne cesse d'augmenter au cours de la réaction.

L'intensité de la distribution impaire diminue avec la longueur de la chaîne macromoléculaire. Pour les faibles masses molaires, la distribution impaire est pratiquement aussi intense que la distribution paire. Par contre, pour de plus fortes masses molaires, la proportion de la distribution impaire n'est plus que d'une dizaine de pourcents de la distribution initiale. Ce phénomène a pour origine la concentration initiale en amorceur octoate

d'étain, dont la concentration, pour les hautes masses molaires, est faible. Les spectres de masse MALDI-TOF rapportés dans la littérature montrent des rapports d'intensité impaire / paire en bon accord avec nos résultats expérimentaux. Pour finir, nous avons rapporté que pour une faible concentration initiale d'amorceur, des spectres de PLLAs ne présentant aucune distribution impaire peuvent être obtenus dans nos conditions expérimentales.

Conclusions et perspectives

Conclusions

Le but premier de cette étude était la synthèse d'une série de PLAs de configuration L et de configuration D qui soient optiquement purs. La polymérisation des lactides a été effectuée dans le toluène à 70 °C, dans les conditions les plus anhydres possibles, afin de contrôler le nombre de chaînes en croissance, en faisant varier le rapport initial $[M]_0 / [A]_0$. L'étude de ces polymères par spectroscopie RMN ^{13}C a montré une microstructure de la chaîne qui est majoritairement isotactique. Néanmoins, concernant le PLA de plus faible masse molaire de chaque série (L-1 et D-1), une réaction de racémisation apparaît, ayant pour origine probable la haute concentration en amorceur utilisée lors de la polymérisation, puisque cette racémisation disparaît dès que l'on diminue par deux la concentration initiale d'amorceur.

Ces résultats semi-quantitatifs de spectroscopie RMN ^{13}C ont été vérifiés au moyen de la polarimétrie; le pouvoir rotatoire spécifique de chaque polymère a été déterminé et montre une valeur proche de $\pm 157^\circ$, caractéristique de PLAs optiquement purs. En outre, les propriétés thermiques des PLLAs ont été caractérisées par DSC et ont montré que les polymères sont purs.

Un autre objectif de cette synthèse était le contrôle de la réaction de polymérisation afin d'obtenir des PLAs de masses molaires contrôlées, couplées avec de faibles indices de polymolécularité. Ainsi, au chapitre III, les masses molaires de ces polymères ont été étudiées. En choisissant judicieusement un co-amorceur ayant une fonction facilement identifiable et mesurable par spectroscopie RMN ^1H , le degré de polymérisation moyen en nombre a pu être évalué. Concernant les PLAs jusqu'à un degré de

polymérisation de 300 unités de répétition ($\sim 22 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$), le contrôle de la longueur de la chaîne est excellent et varie linéairement avec le rapport initial $[M]_0 / [A]_0$. Par contre, pour des polymères de plus grandes tailles, le degré de polymérisation s'écarte de plus en plus de la valeur attendue, montrant que le contrôle de la réaction est moins efficace. D'autre part, la spectroscopie RMN ^1H a aussi permis de déterminer le taux de conversion de la polymérisation en mesurant l'intensité des signaux de lactide résiduel et de PLA. Dans tous les cas, la réaction va jusqu'à une conversion quasi-complète en monomère.

Les masses molaires de ces PLAs ont également été caractérisées par GPC-RI, au moyen d'un étalonnage universel, et par diffusion statique de la lumière (GPC-MALS). Ces deux techniques, ainsi que la spectroscopie RMN ^1H montrent que la masse molaire est parfaitement contrôlée jusqu'à une valeur critique de $22\text{-}25 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$, mais qu'après cette valeur critique, la masse molaire devient plus faible que la valeur attendue; le contrôle de la masse molaire est donc moins bon pour les masses molaires supérieures à $25 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$.

De plus, la GPC-RI a permis de mesurer des indices de polymolécularité faibles, inférieurs à 1.1, montrant que les conditions douces choisies pour la synthèse entraînent la production de PLAs très isomoléculaires.

De façon plus générale, les masses molaires mesurées par GPC-RI sont la plupart du temps en équivalent poly(styrène) et, afin de passer d'une masse molaire en équivalent poly(styrène) à une masse molaire en équivalent PLA la littérature propose d'utiliser un facteur correctif de 0.58, assertion valable en dessous de $10 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$. Nous avons montré que ce facteur correctif est une moyenne assez grossière et, donc, proposé une équation afin de convertir simplement et précisément la masse molaire GPC-RI en équivalent poly(styrène) en une masse molaire RMN ^1H . Cette

équation, donnée en page 77 est vérifiée jusqu'à une valeur de masses molaires absolues de $35 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Néanmoins, la faible valeur de l'incrément d'indice de réfraction a entraîné une source d'erreur sur les résultats obtenus par GPC-MALS. Dans les conditions expérimentales ($\text{CHCl}_3 - 30 \text{ }^\circ\text{C}$), l'incrément d'indice de réfraction se situe entre 0.015 à 0.022 selon la masse molaire du PLA. Des valeurs de rayons de giration de la chaîne macromoléculaire ont cependant pu être mesurées et sont légèrement plus importantes que celles de la littérature. Cette différence vient très probablement du fait que nous nous sommes placés dans un meilleur solvant du PLA, donc la chaîne est mieux solvatée, comme démontré par la diffusion des neutrons aux petits angles.

Aussi, nous avons tenté la caractérisation de nos polymères par diffusion de neutrons aux petits angles dans un solvant deutérié afin d'améliorer le contraste PLA-solvant. Cette technique montre un excellent accord avec les masses molaires moyennes en poids obtenues par GPC-MALS.

D'autre part, la diffusion de neutrons aux petits angles nous a également permis de mesurer le second coefficient du viriel, paramètre représentatif de l'interaction polymère-solvant. Les valeurs mesurées montrent que le PLLA est mieux solubilisé dans le dichlorométhane que dans les autres conditions expérimentales rapportées dans la littérature.

La dernière méthode de caractérisation des masses molaires utilisée dans cette étude est la spectrométrie de masse MALDI-TOF. Une optimisation des conditions de préparation des échantillons, c'est-à-dire, en déterminant la matrice, le sel et les proportions matrice / sel / PLLA les plus efficaces possibles pour caractériser nos polymères. Cette optimisation a entraîné l'obtention de spectres d'une qualité supérieure à la quinzaine de spectres de masse MALDI-TOF rapportés dans la littérature. De plus, nous

avons réussi à analyser des PLLAs de masse molaire moyenne en nombre de $14 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$, soit le double du PLA de plus haute masse molaire rapporté dans la littérature (M_n de $7 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$).¹⁷⁷ Ceci est très intéressant afin de pouvoir repousser les limites de la caractérisation de la masse par spectrométrie MALDI-TOF, car cette dernière donne la masse molaire précise de chaque chaîne macromoléculaire, ainsi que les différentes distributions possibles au sein de l'échantillon, informations que ne donnent pas les autres techniques de caractérisation de la masse molaire.

Néanmoins, la masse molaire obtenue par la spectrométrie de masse MALDI-TOF est sous-évaluée par rapport à la masse réelle de l'échantillon. L'origine de ce problème n'est pas connue, mais peut sans doute résulter de plusieurs facteurs. Nous pensons que les deux facteurs primordiaux sont, d'une part, que seule la fraction des plus faibles masses molaires de l'échantillon est préférentiellement mesurée, montrant ainsi un indice de polymolécularité plus faible que déterminé par GPC-RI ou GPC-MALS. D'autre part, le fait que les PLAs soient analysés dans une matrice et les standards peptides dans une autre pourrait faire en sorte que les vitesses initiales acquises lors de la désorption de ces deux molécules ne soient pas identiques. Ainsi, après désorption, le transfert d'énergie de la matrice au PLA pourrait être plus important que celui d'une autre matrice au standard; le temps de vol du polymère serait donc plus court par rapport à celui d'un peptide de m/z identique. Trouver une même matrice capable de désorber et ioniser les deux molécules pourrait répondre à cette interrogation.

L'élément le plus intéressant de cette étude MALDI-TOF est que nous avons observé la présence d'une distribution de chaînes ayant un nombre impair d'unités de répétition acide lactique. Le modèle de polymérisation par addition de paires ne peut expliquer la présence de cette distribution impaire et cette dernière est attribuée à une réaction de transestérification intermoléculaire. Par contre, aucun polymère cyclique, caractéristique d'une réaction de transestérification intramoléculaire, n'a été mis en évidence.

Le suivi cinétique des pics de la distribution impaire, attribuable à une réaction de transestérification intermoléculaire, a été effectué. Nous avons démontré que cette réaction secondaire apparaît très tôt lors de la réaction, ce qui contredit les propos de certains auteurs qui avaient affirmé que la transestérification ne survient qu'à partir d'une conversion de 80-90 %. De plus, au moyen du rapport entre la distribution impaire et la distribution paire, nous avons été en mesure de quantifier la transestérification, qui augmente avec la conversion. Par contre, elle diminue avec la masse molaire finale du PLLA. En effet, nous avons montré, à température constante, que le taux de transestérification se produisant au sein de la réaction dépend de la concentration initiale d'amorceur utilisée. L'amorceur a un rôle de catalyseur de la réaction de transestérification et les polymérisations contenant une forte concentration d'amorceur, afin d'amorcer de nombreuses chaînes de polymères de faibles masses molaires, sont les plus sensibles à la transestérification. Des spectres rapportés dans la littérature, nous avons extrait les taux de transestérification intermoléculaire, et ces résultats sont en excellent accord avec nos résultats expérimentaux.

Néanmoins, Schwach *et coll.* ont rapportés que le rapport initial monomère sur amorceur a une influence directe sur le taux de transestérification se produisant lors de la polymérisation.²⁵ De nos résultats expérimentaux et de ceux déduits de la littérature, nous pensons que la concentration initiale d'amorceur est un bien meilleur indicateur de la transestérification car, le rapport $[M]_0 / [A]_0$ n'est pas vraiment représentatif du nombre de molécules d'amorceur présentes pour catalyser ce type de réaction secondaire. Nous avons prouvé notre affirmation en présentant le spectre d'un PLLA de faible masse molaire ($5.5 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$) dont le rapport $[M]_0 / [A]_0$ est plus faible que dans la littérature,¹⁷⁶ donc présentant plus d'amorceur par rapport au monomère présent, mais dont la concentration initiale d'amorceur est plus faible. Ce PLLA n'a montré aucune distribution impaire alors que cette dernière représente environ 10% dans les résultats de

Richez *et coll.* Un tel spectre de PLA ne présentant aucune distribution impaire n'a encore jamais été rapporté dans la littérature.

Au chapitre IV, nous nous sommes intéressés au suivi cinétique de la réaction de polymérisation en fonction du temps. Dans une première partie, nous avons suivi le taux de conversion en fonction du temps. Une régression non linéaire du taux de conversion en fonction de la durée de polymérisation a été réalisée au moyen du modèle cinétique réversible défini par Witzke *et coll.*³³ De cette régression pour la polymérisation du lactide amorcée par de l'octoate d'étain dans le toluène à 70 °C, une valeur de la concentration de monomère résiduel à l'équilibre a été obtenue et est égale à 1.4 ± 0.5 % du monomère initial. D'autre part, de cette même régression des points expérimentaux, nous avons déterminé la constante de propagation de la polymérisation dont la valeur est égale à $[4.2 \pm 0.2] \times 10^{-3} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$.

Perspectives

Afin de continuer cette étude sur les PLAs, les axes de recherche sont les suivants:

- Nous avons défini une méthode de quantification de la transestérification par la spectrométrie de masse MALDI-TOF. Néanmoins, une méthode de vérification serait nécessaire. Afin de réaliser ce contrôle, nous proposons le suivi cinétique d'une polymérisation de rac-DL-lactide dans nos conditions de synthèse. Le suivi des bandes interdites *iss* et *sss* par spectroscopie RMN ^{13}C permet de quantifier la transestérification intermoléculaire. Le suivi cinétique par spectrométrie de masse MALDI-TOF permettrait de vérifier si notre méthode de quantification de la transestérification est valable.

- La polymérisation à des températures plus élevées et le suivi cinétique de cette dernière en terme de transestérification (spectrométrie de masse MALDI-TOF et spectroscopie RMN ^{13}C) permettrait d'étudier la variation de la transestérification intermoléculaire avec la température.
- La sous-estimation de la masse molaire par la spectrométrie de masse MALDI-TOF est problématique et il serait de bon usage de vérifier d'où cette différence de masse tire son origine. Pour vérifier si cette différence provient du fait que seule la fraction des plus faibles masses molaires de l'échantillon est analysée, le fractionnement d'un échantillon, afin d'avoir quelques fractions extrêmement isomoléculaires, serait une bonne stratégie. D'autre part, pour vérifier l'effet de la matrice sur le transfert d'énergie à une molécule, que ce soit une macromolécule de PLA ou un standard, la clé serait de trouver une matrice permettant l'analyse de ces deux molécules. L'étalonnage avec des polymères de structures similaires et de masses molaires connues serait aussi une voie envisageable.
- La faible valeur de l'incrément d'indice de réfraction du PLA dans le chloroforme est problématique pour une analyse de diffusion de la lumière. Ainsi, l'optimisation d'un nouveau solvant serait un atout dans la caractérisation de ces polymères. Nous pensons que la réponse viendra plutôt d'un mélange de solvants; l'un des deux solvants devra nécessairement être un bon solvant, type solvants chlorés (chloroforme, dichlorométhane) ou fluorés (hexafluoroisopropanol), en quantité majoritaire.
- En dernier lieu, la stéréocomplexation de PLLA et de PDLA constitue une suite logique. Cette réaction a été extensivement étudiée en milieu fondu ($T > 180\text{ °C}$). Néanmoins, cette propriété de stéréocomplexation est de plus en plus utilisée pour des applications biomédicales. Nous pensons donc que l'étude de la formation du stéréocomplexe en solution est importante. Des mesures préliminaires ont été réalisées en solution au

moyen de la spectroscopie infrarouge (*React IR*) et de la diffusion dynamique de la lumière. Une autre technique envisageable serait la spectroscopie RAMAN. Néanmoins, ces techniques se heurtent à la nécessité de devoir contrôler la température entre 40 et 80 °C pour solubiliser les deux polyénantiomères et de devoir agiter pour former le stéréocomplexe. La condition que nous avons envisagé est l'acétonitrile comme solvant, à une température comprise entre 40 et 80 °C. Nous proposons d'étudier l'impact de différents paramètres (température, masse molaire symétrique ou dissymétrique, concentration de la solution, etc.) sur la formation du stéréocomplexe.

Références

1. Sinclair, R. G. *J. Macromol. Sci. Pure & Appl. Chem.*, **1996**, A33, 585-597.
2. Agrawal, C. M.; Ray, R. B. *J. Biomed. Mater. Res.*, **2001**, 55, 141-150.
3. Athanasiou, K. A.; Agrawal, C. M.; Barber, F. A.; Burkhart, S. S. *Arthroscopy*, **1998**, 14, 726-737.
4. Chottard, J. C.; Depezay, J. C.; Leroux, J. P. In *Fundamental Chemistry: Biological and Medical Studies, Vol. 2: Molecular Structure*, Hermann Eds, Paris, France; **1984**; 290 pp.
5. Hartmann, M. H. In *Biopolymers from Renewable Resources*; Springer Eds, Berlin, Germany; **1998**; Chapter 15, pp 367-411.
6. Bendix, D. *Polym. Degrad. Stab.*, **1998**, 59, 129-135.
7. Fan, Y.; Nishida, H.; Mori, T.; Shirai, Y.; Endo, T. *Polymer*, **2004**, 45, 1197-1205.
8. Bellis, H. E. Brevet US753907, abandonné; **1988**; 4 pp.
9. Gruber, P. R.; Hall, E. S.; Kolstad, J. J.; Iwen, M. L.; Benson, R. D.; Borchardt, R. L. Brevet WO9315127; **1993**; 97 pp.
10. Bhatia, K. K. Brevet US9117155; **1991**; 27 pp.
11. Bonsignore, P. V. Brevet US5470944; **1995**; 8 pp.
12. Ibay, A. C.; Tenney, L. P. Brevet US5206341; **1993**; 10 pp.
13. Ajioka, M.; Enomoto, K.; Suzuki, K.; Yamaguchi, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, 68, 2125-2131.
14. Matsumura, S.; Tsukada, K.; Toshima, K. *Int. J. Biol. Macromol.*, **1999**, 25, 161-167.
15. Dechy-Cabaret, O.; Martin-Vaca, B.; Bourissou, D. *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 6147-6176.
16. Kricheldorf, H. R.; Dunsing, R. *Makromol. Chem.*, **1986**, 187, 1611-1625.
17. Kricheldorf, H. R.; Kreiser, I. *Makromol. Chem.*, **1987**, 188, 1861-1873.
18. Shibasaki, Y.; Sanada, H.; Yokoi, M.; Sanda, F.; Endo, T. *Macromolecules*, **2000**, 33, 4316-4320.

19. Lou, X.; Detrembleur, C.; Jérôme, R. *Macromolecules*, **2002**, 35, 1190-1195.
20. Penczek, S.; Kubisa, P.; Szymanski, R. *Makromolekulare Chemie, Macromolecular Symposia*, **1986**, 3, 203-220.
21. Kricheldorf, H. R.; Kreiser, I. *Makromol. Chem.*, **1990**, 191, 1057-1066.
22. Jedlinski, Z.; Walach, W.; Kurcok, P.; Adamus, G. *Makromol. Chem.*, **1991**, 192, 2051-2057.
23. Kricheldorf, H. R.; Serra, A. *Polym. Bull.*, **1985**, 14, 497-502.
24. Kleine, J.; Kleine, H. H. *Makromol. Chem.*, **1959**, 30, 23-38.
25. Schwach, G.; Coudane, J.; Engel, R.; Vert, M. *Polym. Bull.*, **1994**, 32, 617-623.
26. de Jong, S. J.; van Dijk-Wolthuis, W. N. E.; Kettenes-van den Bosch, J. J.; Schuyl, P. J. W.; Hennink, W. E. *Macromolecules*, **1998**, 31, 6397-6402.
27. Slager, J.; Domb, A. J. *Biomacromolecules*, **2003**, 4, 1308-1315.
28. Degee, P.; Dubois, P.; Jérôme, R.; Jacobsen, S.; Fritz, H.-G. *Macromol. Symp.*, **1999**, 144, 289-302.
29. Ikada, Y.; Jamshidi, K.; Tsuji, H.; Hyon, S. H. *Macromolecules*, **1987**, 20, 904-906.
30. Nijenhuis, A. J.; Grijpma, D. W.; Pennings, A. J. *Polym. Bull.*, **1991**, 26, 71-77.
31. Nijenhuis, A. J.; Grijpma, D. W.; Pennings, A. J. *Macromolecules*, **1992**, 25, 6419-6424.
32. Duda, A.; Penczek, S. *Macromolecules*, **1990**, 23, 1636-1639.
33. Witzke, D. R.; Narayan, R.; Kolstad, J. J. *Macromolecules*, **1997**, 30, 7075-7085.
34. Kowalski, A.; Duda, A.; Penczek, S. *Macromolecules*, **2000**, 33, 7359-7370.
35. Kowalski, A.; Libiszowski, J.; Duda, A.; Penczek, S. *Macromolecules*, **2000**, 33, 1964-1971.
36. Song, C. X.; Feng, X. D. *Macromolecules*, **1984**, 17, 2764-2767.
37. Kricheldorf, H. R.; Berl, M.; Scharnagl, N. *Macromolecules*, **1988**, 21, 286-293.
38. Dubois, P.; Jacobs, C.; Jérôme, R.; Teyssié, P. *Macromolecules*, **1991**, 24, 2266-2270.

39. Jacobs, C.; Dubois, P.; Jérôme, R.; Teyssié, P. *Macromolecules*, **1991**, 24, 3027-3034.
40. Chabot, F.; Vert, M.; Chapelle, S.; Granger, P. *Polymer*, **1983**, 24, 53-59.
41. McLain, S. J.; Drysdale, N. E.; Ford, T. M. Brevet US5235031; **1993**; 5 pp.
42. Stevels, W. M.; Ankoné, M. J. K.; Dijkstra, P. J.; Feijen, J. *Macromolecules*, **1996**, 29, 3332-3333.
43. Hyon, S. H.; Jamshidi, K.; Ikada, Y. *Biomaterials*, **1997**, 18, 1503-1508.
44. Simic, V.; Spassky, N.; Hubert-Pfalzgraf, L. G. *Macromolecules*, **1997**, 30, 7338-7340.
45. Ovitt, T. M.; Coates, G. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 4072-4073.
46. Spassky, N.; Simic, V.; Montaudo, M. S.; Hubert-Pfalzgraf, L. G. *Macromol. Chem. Phys.*, **2000**, 201, 2432-2440.
47. Portinha, D.; Belleney, J.; Bouteiller, L.; Pensec, S.; Spassky, N.; Chassenieux, C. *Macromolecules*, **2002**, 35, 1484-1486.
48. Stevels, W. M.; Ankoné, M. J. K.; Dijkstra, P. J.; Feijen, J. *Macromolecules*, **1996**, 29, 6132-6138.
49. Ma, H.; Okuda, J. *Macromolecules*, **2005**, 38, 2665-2673.
50. Eling, B.; Gogolewski, S.; Pennings, A. J. *Polymer*, **1982**, 23, 1587-1592.
51. Zhang, X.; Wyss, U. P.; Pichora, D.; Goosen, M. F. A. *Polym. Bull.*, **1992**, 27, 623-629.
52. Kalb, B.; Pennings, A. J. *Polymer*, **1980**, 21, 607-612.
53. Xu, J.; Guo, B.-H.; Zhou, J.-J.; Li, L.; Wu, J.; Kowalczyk, M. *Polymer*, **2005**, 46, 9176-9185.
54. Miyata, T.; Masuko, T. *Polymer*, **1997**, 38, 4003-4009.
55. Tsuji, H.; Ikada, Y. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **1998**, 36, 59-66.
56. Fischer, E. W.; Sterzel, H. J.; Wegner, G. *Kolloid. Z. u. Z. Polymere*, **1973**, 251, 980-990.
57. Gallet, G.; Lempiainen, R.; Karlsson, S. *Polym. Degrad. Stab.*, **2000**, 71, 147-151.
58. Tasaka, F.; Miyazaki, H.; Ohya, Y.; Ouchi, T. *Macromolecules*, **1999**, 32, 6386-6389.

59. Brochu, S.; Prud'homme, R. E.; Barakat, I.; Jérôme, R. *Macromolecules*, **1995**, 28, 5230-5239.
60. Tsuji, H.; Ikada, Y. *Polymer*, **1995**, 36, 2709-2716.
61. Lavallée, C.; Prud'homme, R. E. *Macromolecules*, **1989**, 22, 2438-2446.
62. Perego, G.; Cella, G. D.; Bastioli, C. *J. Appl. Polym. Sci.*, **1996**, 59, 37-43.
63. Tsuji, H.; Ikada, Y. *Polymer*, **1999**, 40, 6699-6708.
64. Yui, N.; Dijkstra, P. J.; Feijen, J. *Makromol. Chem.*, **1990**, 191, 481-488.
65. Tsuji, H.; Hyon, S. H.; Ikada, Y. *Macromolecules*, **1991**, 24, 5651-5656.
66. Schmidt, S. C.; Hillmyer, M. A. *J. Polym. Sci. Part. B: Polym. Phys.*, **2001**, 39, 300-313.
67. Kricheldorf, H. R.; Bornhorst, K.; Hachmann-Thiessen, H. *Macromolecules*, **2005**, 38, 5017-5024.
68. Middleton, J. C.; Tipton, A. J. *Biomaterials*, **2000**, 21, 2335-2346.
69. Witzke, D. R. Introduction to Properties, Engineering, and Prospects of Polylactide Polymers. Thèse de Ph.D, Chemical Engineering, Michigan State University, **1997**.
70. Dorgan, J. R.; Lehermeier, H. J.; Palade, L.-I.; Cicero, J. *Macromol. Symp.*, **2001**, 175, 55-66.
71. Loefgren, A.; Albertsson, A.-C.; Dubois, P.; Jérôme, R. *J. Macrom. Sci., Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **1995**, C35, 379-418.
72. Drumright, R. E.; Gruber, P. R.; Henton, D. E. *Adv. Mater.*, **2000**, 12, 1841-1846.
73. Bazile, D. V.; Ropert, C.; Huve, P.; Verrecchia, T.; Marland, M.; Frydman, A.; Veillard, M.; Spenleuhauer, G. *Biomaterials*, **1992**, 13, 1093-1102.
74. Li, S.; Garreau, H.; Vert, M. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **1990**, 1, 198-206.
75. Grizzi, I.; Garreau, H.; Li, S.; Vert, M. *Biomaterials*, **1995**, 16, 305-311.
76. Tsuji, H.; Nakahara, K. *J. Appl. Polym. Sci.*, **2002**, 86, 186-194.
77. Li, S. M.; Garreau, H.; Vert, M. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **1990**, 1, 131-139.
78. Tsuji, H.; Ikarashi, K. *Polym. Degrad. Stab.*, **2004**, 85, 647-656.

79. Tracy, M. A.; Firouzabadian, L.; Zhang, Y. *Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*, **1995**, 22nd, 786-787.
80. Wiggins, J. S.; Hassan, M. K.; Mauritz, K. A.; Storey, R. F. *Polymer*, **2006**, 47, 1960-1969.
81. Iwata, T.; Doi, Y. *Macromolecules*, **1998**, 31, 2461-2467.
82. Hocking, P. J.; Marchessault, R. H.; Timmins, M. R.; Lenz, R. W.; Fuller, R. C. *Macromolecules*, **1996**, 29, 2472-2478.
83. Li, S.; McCarthy, S. *Macromolecules*, **1999**, 32, 4454-4456.
84. Marchessault, R. H.; Revol, J. F.; Bobbitt, T. F.; Nordin, J. H. *Biopolymers*, **1980**, 19, 1069-1080.
85. Tsuji, H.; Miyauchi, S. *Polymer*, **2001**, 42, 4463-4467.
86. Ikada, Y.; Tsuji, H. *Macromol. Rapid Commun.*, **2000**, 21, 117-132.
87. Bergsma, J. E.; de Bruijn, W. C.; Rozema, F. R.; Bos, R. R. M.; Boering, G. *Biomaterials*, **1995**, 16, 25-31.
88. Langer, R. *Mol. Ther.*, **2000**, 1, 12-15.
89. Albertsson, A.-C.; Varma, I. K. *Biomacromolecules*, **2003**, 4, 1466-1486.
90. Chim, H.; Ong, J. L.; Schantz, J.-T.; Hutmacher, D. W.; Agrawal, C. M. *J. Biomed. Mater. Res. A*, **2003**, 65A, 327-335.
91. Maspero, F. A.; Ruffieux, K.; Muller, B.; Wintermantel, E. *J. Biomed. Mater. Res.*, **2002**, 62, 89-98.
92. Ishaug, S. L.; Payne, R. G.; Yaszemski, M. J.; Aufdemorte, T. B.; Bizios, R.; Mikos, A. G. *Biotechnol. Bioeng.*, **1996**, 50, 443-451.
93. Klompaker, J.; Jansen, H. W.; Veth, R. P.; de Groot, J. H.; Nijenhuis, A. J.; Pennings, A. J. *Biomaterials*, **1991**, 12, 810-816.
94. Vacanti, J. P.; Morse, M. A.; Saltzman, W. M.; Domb, A. J.; Perez-Atayde, A.; Langer, R. *J. Pediatr. Surg.*, **1988**, 23, 3-9.
95. Cerrai, P.; Tricoli, M.; Lelli, L.; Guerra, G. D.; Sbarbati Del Guerra, R.; Cascone, M. G.; Giusti, P. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **1994**, 5, 308-313.
96. Hagan, S. A.; Coombes, A. G. A.; Garnett, M. C.; Dunn, S. E.; Davies, M. C.; Illum, L.; Davis, S. S.; Harding, S. E.; Purkiss, S.; Gellert, P. R. *Langmuir*, **1996**, 12, 2153-2161.

97. Watanabe, J.; Eriguchi, T.; Ishihara, K. *Biomacromolecules*, **2002**, 3, 1109-1114.
98. Ma, Z.; Gao, C.; Gong, Y.; Shen, J. *Biomaterials*, **2003**, 24, 3725-3730.
99. Jain, R. A. *Biomaterials*, **2000**, 21, 2475-2490.
100. Govender, T.; Stolnik, S.; Garnett, M. C.; Illum, L.; Davis, S. S. *J. Control. Release*, **1999**, 57, 171-185.
101. Witschi, C.; Doelker, E. *J. Control. Release*, **1998**, 51, 327-341.
102. Huang, Y.-Y.; Chung, T.-W.; Tzeng, T.-W. *Int. J. Pharm.*, **1999**, 182, 93-100.
103. de Jong, S. J.; van Eerdenbrugh, B.; van Nostrum, C. F.; Kettenes-van den Bosch, J. J.; Hennink, W. E. *J. Control. Release*, **2001**, 71, 261-275.
104. Amass, W.; Amass, A.; Tighe, B. *Polym. Int.*, **1998**, 47, 89-144.
105. Ghiya, V. P.; Dave, V.; Gross, R. A.; McCarthy, S. P. *J. Macromol. Sci. Pure & Appl. Chem.*, **1996**, A33, 627-638.
106. Tokiwa, Y.; Suzuki, T.; Takeda, K. *Agric. Biol. Chem.*, **1986**, 50, 1323-1325.
107. Biocorp, <http://www.biocorpaavc.com/>, consulté le 7 avril 2004.
108. ecoPLA, Cargill, http://www.natureworksllc.com/corporate/nw_pack_beverages.asp, consulté le 7 avril 2004.
109. Ecodea, Toray, http://www.toray.com/environment/html/env_c022.html, consulté le 7 avril 2004.
110. Toyota / Toray, ECODEAR, <http://www.toray.com/news/fiber/nr030513.html>, consulté le 9 janvier 2007.
111. Hycail, <http://www.hycail.com/pages/engels/faq.html>, consulté le 9 janvier 2007.
112. Galactic, <http://www.lactic.com/>, consulté le 9 janvier 2007.
113. Slager, J.; Domb, A. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2003**, 55, 549-583.
114. Watanabe, W. H.; Ryan, C. F.; Fleischer, P. C., Jr.; Garrett, B. S. *J. Phys. Chem.*, **1961**, 65, 896-896.
115. Fox, T. G.; Garrett, B. S.; Goode, W. E.; Gratch, S.; Kincaid, J. F.; Spell, A.; Stroupe, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 1768-1769.
116. Feitsma, E. L.; De Boer, A.; Challa, G. *Polymer*, **1975**, 16, 515-519.

117. Challa, G.; De Boer, A.; Tan, Y. Y. *Int. J. Polym. Mater.*, **1976**, 4, 239-249.
118. Hatada, K.; Shimizu, S.; Terawaki, Y.; Ohta, K.; Yuki, H. *Polym. J.*, **1981**, 13, 811-812.
119. Fukuzawa, T.; Uematsu, I.; Uematsu, Y. *Polym. J.*, **1974**, 6, 537-541.
120. Dumas, P.; Spassky, N.; Sigwalt, P. *Makromol. Chem.*, **1972**, 156, 65-79.
121. Matsubayashi, H.; Chatani, Y.; Tadokoro, H.; Dumas, P.; Spassky, N.; Sigwalt, P. *Macromolecules*, **1977**, 10, 996-1002.
122. Grenier, D.; Prud'homme, R. E. *J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed.*, **1984**, 22, 577-587.
123. Sakakihara, H.; Takahashi, Y.; Tadokoro, H.; Sigwalt, P.; Spassky, N. *Macromolecules*, **1969**, 2, 515-520.
124. Murdoch, J. R.; Loomis, G. L. Brevet US4719246; **1988**; 18 pp.
125. Tsuji, H. *Polymer*, **2000**, 41, 3621-3630.
126. Tsuji, H. *Biomaterials*, **2003**, 24, 537-547.
127. Fraschini, C.; Jalabert, M.; Prud'homme, R. E. *Biomacromolecules*, **2005**, 6, 3112-3118.
128. De Santis, P.; Kovacs, A. J. *Biopolymers*, **1968**, 6, 299-306.
129. Okihara, T.; Tsuji, M.; Kawaguchi, A.; Katayama, K.; Tsuji, H.; Hyon, S. H.; Ikada, Y. *J. Macromol. Sci. Phys.*, **1991**, 30, 119-140.
130. Brizzolara, D.; Cantow, H.-J.; Dietrichs, K.; Keller, E.; Domb, A. J. *Macromolecules*, **1996**, 29, 191-197.
131. Sarasua, J.-R.; Lopez Rodriguez, N.; Lopez Arraiza, A.; Meaurio, E. *Macromolecules*, **2005**, 38, 8362-8371.
132. Zhang, J.; Tsuji, H.; Noda, I.; Ozaki, Y. *Macromolecules*, **2004**, 37, 6433-6439.
133. Sarasua, J.-R.; Prud'homme, R. E.; Wisniewski, M.; Le Borgne, A.; Spassky, N. *Macromolecules*, **1998**, 31, 3895-3905.
134. Tsuji, H.; Hyon, S. H.; Ikada, Y. *Macromolecules*, **1992**, 25, 2940-2946.
135. Tsuji, H.; Hyon, S. H.; Ikada, Y. *Macromolecules*, **1991**, 24, 5657-5662.
136. Bero, M.; Kasperczyk, J.; Jedlinski, Z. J. *Makromol. Chem.*, **1990**, 191, 2287-2296.

137. Leenslag, J. W.; Pennings, A. J. *Makromol. Chem.*, **1987**, 188, 1809-1814.
138. Tsuji, H.; Ikada, Y. *Macromolecules*, **1992**, 25, 5719-5723.
139. Kowalski, A.; Duda, A.; Penczek, S. *Macromolecules*, **2000**, 33, 689-695.
140. Kowalski, A.; Libiszowski, J.; Biela, T.; Cypriak, M.; Duda, A.; Penczek, S. *Macromolecules*, **2005**, 38, 8170-8176.
141. Slager, J.; Gladnikoff, M.; Domb, A. J. *Macrol. Symp.*, **2001**, 175, 105-115.
142. Finne, A.; Albertsson, A.-C. *Biomacromolecules*, **2002**, 3, 684-690.
143. Spassky, N.; Wisniewski, M.; Le Borgne, A. *Macromol. Chem. Phys.*, **1996**, 197, 2627-2637.
144. Kim, S. H.; Han, Y. K.; Kim, Y. H.; Hong, S. I. *Makromol. Chem.*, **1992**, 193, 1623-1631.
145. Lillie, E.; Schulz, R. C. *Makromol. Chem.*, **1975**, 176, 1901-1906.
146. Schindler, A.; Harper, D. *J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.*, **1976**, 14, 729-734.
147. Kasperczyk, J. E. *Macromolecules*, **1995**, 28, 3937-3939.
148. Chisholm, M. H.; Iyer, S. S.; Matison, M. E.; McCollum, D. G.; Pagel, M. *Chem. Commun.*, **1997**, 1999-2000.
149. Kasperczyk, J. E. *Polymer*, **1999**, 40, 5455-5458.
150. Wisniewski, M.; Le Borgne, A.; Spassky, N. *Macromol. Chem. Phys.*, **1997**, 198, 1227-1238.
151. Thakur, K. A. M.; Kean, R. T.; Hall, E. S.; Kolstad, J. J.; Lindgren, T. A.; Doscotch, M. A.; Siepmann, J. I.; Munson, E. J. *Macromolecules*, **1997**, 30, 2422-2428.
152. Kricheldorf, H. R.; Damrau, D. O. *Macromol. Chem. Phys.*, **1997**, 198, 1767-1774.
153. Maillard, D.; Prud'homme, R. E. *Macromolecules*, **2006**, 39, 4272-4275.
154. Vert, M.; Chabot, F.; Leray, J.; Christel, P. *Makromol. Chem. Suppl.*, **1981**, 5, 30-41.
155. Miyata, T.; Masuko, T. *Polymer*, **1998**, 39, 5515-5521.
156. Fontanille, M.; Gnanou, Y. In *Chimie et physico-chimie des polymères*, Dunod Eds; **2002**; 588 pp.

157. Endo, R.; Takeda, M. *J. Polym. Sci.*, **1962**, 56, 28-30.
158. Schindler, A.; Harper, D. *J. Polym. Sc., Polym. Chem. Ed.*, **1979**, 17, 2593-2599.
159. Kowalski, A.; Duda, A.; Penczek, S. *Macromolecules*, **1998**, 31, 2114-2122.
160. Save, M.; Schappacher, M.; Soum, A. *Macromol. Chem. Phys.*, **2002**, 203, 889-899.
161. Huglin, M. B. In *Light Scattering from Polymer Solutions. Vol. 20*, London Academic Press; **1972**; 886 pp.
162. Chance, R. R.; Baniukiewicz, S. P.; Mintz, D.; Ver Strate, G.; Hadjichristidis, N. *Int. J. Polymer Anal. Char.*, **1995**, 1, 3-34.
163. Binboga, N.; Kisakurek, D.; Baysal, B. M. *J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed.*, **1985**, 23, 925-931.
164. Bello, A.; Guzman, G. M. *Eur. Polymer J.*, **1966**, 2, 85-91.
165. Schulz, G. V.; Baumann, H. *Makromol. Chem.*, **1968**, 114, 122-138.
166. Kang, S.; Zhang, G.; Aou, K.; Hsu, S. L.; Stidham, H. D.; Yang, X. *J. Chem. Phys.*, **2003**, 118, 3430-3436.
167. Tonelli, A. E.; Flory, P. J. *Macromolecules*, **1969**, 2, 225-227.
168. Anderson, K. S.; Hillmyer, M. A. *Macromolecules*, **2004**, 37, 1857-1862.
169. Higgins, J. S.; Benoit, H. C. In *Polymers and Neutron Scattering*, Oxford Univ. Press, New York; **1994**; 456 pp.
170. Nieh, M.-P.; Glinka, C. J.; Krueger, S.; Prosser, R. S.; Katsaras, J. *Biophys. J.*, **2002**, 82, 2487-2498.
171. Schriemer, D. C.; Li, L. *Anal. Chem.*, **1996**, 68, 2721-2725.
172. Keki, S.; Bodnar, I.; Borda, J.; Deak, G.; Zsuga, M. *J. Phys. Chem. B*, **2001**, 105, 2833-2836.
173. Libiszowski, J.; Kowalski, A.; Duda, A.; Penczek, S. *Macromol. Chem. Phys.*, **2002**, 203, 1694-1701.
174. Pack, J. W.; Kim, S. H.; Park, S. Y.; Lee, Y.-W.; Kim, Y. H. *Macromolecules*, **2003**, 36, 8923-8930.
175. Penczek, S.; Szymanski, R.; Duda, A.; Baran, J. *Macromol. Symp.*, **2003**, 201, 261-269.

176. Richez, A.; Bellenev, J.; Bouteiller, L.; Pensec, S. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2006**, 44, 6782-6789.
177. Montaudo, G.; Montaudo, M. S.; Puglisi, C.; Samperi, F.; Spassky, N.; LeBorgne, A.; Wisniewski, M. *Macromolecules*, **1996**, 29, 6461-6465.
178. Kricheldorf, H. R.; Ahrens Dorf, K.; Rost, S. *Macromol. Chem. Phys.*, **2004**, 205, 1602-1610.
179. Keki, S.; Bodnar, I.; Borda, J.; Deak, G.; Batta, G.; Zsuga, M. *Macromolecules*, **2001**, 34, 7288-7293.
180. Wiley, W. C.; McLaren, I. H. *Rev. Sci. Instr.*, **1955**, 26, 1150-1157.
181. Whittal, R. M.; Schriemer, D. C.; Li, L. *Anal. Chem.*, **1997**, 69, 2734-2741.
182. Whittal, R. M.; Russon, L. M.; Weinberger, S. R.; Li, L. *Anal. Chem.*, **1997**, 69, 2147-2153.
183. Hack, C., A.; Benner, W. H. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2002**, 16, 1304-1312.
184. Coombes, K. R.; Koomen, J. M.; Baggerly, K. A.; Morris, J. S.; Kobayashi, R. *Cancer Informatics*, **2005**, 1, 41-52.
185. Christian, N. P.; Arnold, R. J.; Reilly, J. P. *Anal. Chem.*, **2000**, 72, 3327-3337.
186. Dittrich, W.; Schulz, R. C. *Angew. Makromol. Chem.*, **1971**, 15, 109-126.
187. Kulagina, T. G.; Lebedev, B. V.; Kiparisova, E. G.; Lyudvig, E. B.; Barskaya, I. G. *Polym. Sci., Ser. A*, **1982**, 24, 1496-1501.
188. Barakat, I.; Dubois, P.; Jérôme, R.; Teyssié, P. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **1993**, 31, 505-514.
189. Jalabert, M.; Frascini, C.; Prud'homme, R. E. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2007**, 45, 1944-1955.
190. Messman, J. M.; Storey, R. F. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2004**, 42, 6238-6247.
191. Kowalski, A.; Duda, A.; Penczek, S. *Macromol. Rapid Commun.*, **1998**, 19, 567-572.
192. Matyjaszewski, K.; Mueller, A. H. E. *Polymer Preprints*, **1997**, 38, 6-9.
193. Kricheldorf, H. R.; Mang, T.; Jonte, J. M. *Macromolecules*, **1984**, 17, 2173-2181.
194. Coudane, J.; Ustariz-Peyret, C.; Schwarch, G.; Vert, M. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **1997**, 35, 1651-1658.

195. Bhaw-Luximon, A.; Jhurry, D.; Spassky, N.; Pensec, S.; Belleney, J. *Polymer*, **2001**, 42, 9651-9656.
196. Klok, H.-A.; Hwang, J. J.; Hartgerink, J. D.; Stupp, S. I. *Macromolecules*, **2002**, 35, 6101-6111.
197. Eenink, M. J. D. *Synthesis of Biodegradable Polymers and Development of Biodegradable Hollow Fibers for the Controlled Release of Drugs*. Technische Hogeschool Twente Enschede, Enschede, The Netherlands, **1987**.
198. Baran, J.; Duda, A.; Kowalski, A.; Szymanski, R.; Penczek, S. *Macromol. Symp.*, **1997**, 123, 93-101.