

Université de Montréal

**La poly(2-isopropyl-2-oxazoline) et ses dérivés en solution
aqueuse et aux interfaces**

par Adeline Lafon

Département de Chimie
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de *Philosophiae doctor* (Ph.D.) en Chimie

Août 2016

© Adeline Lafon, 2016

Résumé

La poly(2-isopropyl-2-oxazoline) (PIPOZ) est un polymère thermosensible qui possède une température de solution critique inférieure (LCST) autour de 40 °C en solution aqueuse. Les travaux présentés s'intéressent aux propriétés en solution aqueuse et aux interfaces, de l'homopolymère PIPOZ, d'une PIPOZ fonctionnalisée avec un groupement lipidique (lipo-PIPOZ) et de copolymères à blocs à base de poly(éthylène glycol) et de PIPOZ.

Si elle est régulièrement comparée à son isomère structurel le poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAM), les études sur les propriétés en solution de la PIPOZ sont cependant moins complètes que celles sur le PNIPAM. Le premier objectif des travaux présentés ici est de parfaire la connaissance du comportement en solution de la PIPOZ en présence d'additifs. Les effets de sels et de solvants hydromiscibles sur la solubilité de la PIPOZ ont été investigués par turbidimétrie et microcalorimétrie sur trois homopolymères de masses moléculaires différentes. Contrairement aux solutions de PNIPAM, l'ajout de méthanol à la solution de PIPOZ ne conduit pas au phénomène de *cononsolvency* où la solubilité du polymère diminue pour une certaine gamme de fractions volumiques de cosolvant. L'effet a néanmoins été observé dans le cas de système PIPOZ/Eau/THF. L'effet de sels sur la solubilité de la PIPOZ suit la série Hofmeister. La présence de sels chaotropes (NaI et NaSCN) en solution ont révélé un effet bien plus important sur la solubilité de la PIPOZ que pour son isomère. Les valeurs de point troubles de la solution de PIPOZ augmentent de plus de 30 °C pour une concentration en sel supérieure à 1 M.

L'autre objectif de cette thèse est de synthétiser un système à base de PIPOZ capable de s'auto-assembler à l'interface air-eau afin de former des films interfaciaux par la technique Langmuir-Blodgett. A cette fin, un amorceur contenant un groupement lipidique (2 chaînes alkyles et un groupement phosphate) a été synthétisé et utilisé pour la polymérisation cationique par ouverture de cycle (CROP) du monomère 2-isopropyl-2-oxazoline conduisant à l'obtention d'un lipo-PIPOZ ($M_n = 10 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$). L'effet de deux sels (NaSCN et NaCl) sur les films interfaciaux a été étudié. Malgré leur effet opposé sur la solubilité de la PIPOZ en solution, ils conduisent tous les deux à l'expansion de la monocouche de lipo-PIPOZ. Transférés sur des substrats de mica, ces films ont été visualisés par microscopie à force atomique (AFM). La

présence de sels dans la sous-phase lors de la formation de monocouches conduit à la formation d'agrégats d'épaisseur ~ 10 nm dont le diamètre augmente avec la concentration en sel.

Enfin, le dernier objectif est de caractériser les propriétés en solutions de copolymères à blocs PIPOZ-*b*-PEG-*b*-PIPOZ. La polymérisation par CROP de la 2-isopropyl-2-oxazoline a été amorcée à partir d'un PEG ($M_n = 2$ kg.mol⁻¹) bifonctionnel, Le polymère synthétisé (TrOH, $M_n = 11$ kg.mol⁻¹) a ensuite subi une fonctionnalisation des extrémités de chaînes par des groupements octadécyles conduisant à l'obtention d'un copolymère à blocs téléchélique amphiphile et thermosensible (TrC₁₈). Les propriétés des copolymères en solution aqueuse ont été étudiées par turbidimétrie, diffusion dynamique de la lumière (DLS), microcalorimétrie (DSC), microscopie électronique à transmission et spectroscopie à sonde fluorescente, FT-IR et AFM. Les deux copolymères sont thermosensibles et présentent des valeurs de points troubles de ~ 48 °C pour le copolymère TrOH et de ~ 38 °C pour le copolymère amphiphile. Ce dernier s'auto-assemble à température ambiante et forme, en solution aqueuse, des micelles de type fleurs de rayon hydrodynamique $R_H \sim 8$ nm. L'effet prolongé de la température sur la cristallisation des blocs de PIPOZ a aussi été examinée. Les deux polymères cristallisent en solution aqueuse conduisant à la formation de fibres insolubles dans l'eau.

Mots-clés : poly(2-isopropyl-2-oxazoline), polymères thermosensibles, polymères amphiphiles, lipo-polymères, auto-assemblage, température de solution critique inférieure (LCST), série Hofmeister, *conosolvency*, micelles, monocouches interfaciales.

Abstract

Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) (PIPOZ) is a thermosensitive polymer whose lower critical solution temperature (LCST) in water is ~ 40 °C. This thesis focuses on the properties in aqueous solution and on interfaces of new poly(2-isopropyl-2-oxazoline) systems.

PIPOZ is often compared to its structural isomer, the renowned poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAM). If PNIPAM has been the center of thermosensitive polymer research for the last three decades, it is PIPOZ which has recently been gaining interest. The first aim of the thesis is to improve on the knowledge on PIPOZ properties in aqueous solution in the presence of water-soluble additives. Effect of salts and cosolvents were investigated by turbidimetry and microcalorimetry (DSC) on PIPOZ homopolymers of different molecular weights. Effect of salts on PIPOZ solubility follows the Hofmeister series. Chaotropic anions (SCN^- , Γ^-) induce a large increase (up to 30 °C) of the cloud point temperature of PIPOZ solution which is 10 times larger than for PNIPAM.

Adding methanol into PNIPAM aqueous solution leads to a decrease in solubility of the polymer. This phenomena is called cononsolvency. Unlike PNIPAM solutions, the addition of methanol in PIPOZ solution does not lead to a cononsolvency effect. Nevertheless, cononsolvency has been observed in the case of THF addition into PIPOZ aqueous solutions.

The second aim of this work was to design and synthesize an amphiphilic PIPOZ able to anchor itself at the air-water interface and to form stable monolayer via the Langmuir-Blodgett technique. For that purpose, a lipidic initiator containing two alkyl chains and a phosphate group, was synthesized and used to initiate the cationic ring opening polymerization (CROP) of 2-isopropyl-2-oxazoline. The obtained amphiphilic (lipo-PIPOZ, $M_n = 10 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$) forms stable monolayers at the air-water interface. The presence of salt (NaCl or NaSCN) in the sub-phase during the compression of the films leads to expansion of the monolayer even if the salts have opposite effect on PIPOZ solubility in solution. The interfacial films were then transferred onto mica substrates and captured by atomic force microscopy (AFM). The salts induced the formation of aggregates (height ~ 10 nm) whose diameter depends on the salt and its concentration.

At last, a block copolymer, TrOH, containing a central poly(ethylene glycol) (PEG) ($M_n = 2 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$) and two PIPOZ blocks was obtained by CROP of 2-isopropyl-2-oxazoline initiated

by a bi-functionnal PEG. The total molecular weight was $M_n \sim 11 \text{ kg.mol}^{-1}$. Hydrophobic chain ends modification has been performed onto TrOH to bring amphiphilicity and to get a telechelic octadecyl-end capped block copolymer TrC₁₈. The properties of these two block copolymers in water were characterized by dynamic light scattering (DLS), microcalorimetry (DSC), electronic transmission microscopy (TEM) and fluorescence spectroscopy, FT-IR and AFM. Cloud point temperature of copolymer solutions was found to be around 48 °C for TrOH and around 38°C for the amphiphilic analogue TrC₁₈. The latter self-assembles at room temperature into flower micelles whose hydrodynamic radius is $R_H \sim 8 \text{ nm}$. Extended heating of both copolymer solutions leads to crystallization of PIPOZ block and insoluble fibers form in solution.

Keywords: poly(2-isopropyl-2-oxazoline), thermosensitive polymers, amphiphilic polymers, lipo-polymers, self-assembly, lower critical solution temperature (LCST), Hofmeister series, cononsolvency, micelles, interfacial monolayers.

Table des matières

RÉSUMÉ.....	III
ABSTRACT.....	V
TABLE DES MATIÈRES	VII
LISTE DES TABLEAUX	X
LISTE DES FIGURES.....	XI
LISTE DES SYMBOLES ET ABRÉVIATIONS	XXII
REMERCIEMENTS.....	XXVI
CHAPITRE 1. INTRODUCTION : PROPRIÉTÉS DES POLYMÈRES THERMOSENSIBLES EN SOLUTION AQUEUSE	1
1.1. Origine thermodynamique de la transition-Théorie de Flory-Huggins	3
1.2. Transition LCST dans l'eau	7
1.2.1. Observation de la transition de phase par IR	8
1.2.2. Techniques de détermination de la température de transition de phase.....	13
1.2.3. Coopérativité de la transition.....	14
1.2.4. Facteurs influant la LCST.....	16
1.3. Polymères thermosensibles associatifs en solution aqueuse.....	25
1.3.1. Polymères thermosensibles associatifs en solution aqueuse.....	25
1.3.2. Polymères thermosensibles associatifs à l'interface eau/air	36
1.4. Conclusions.....	42
1.5. Objectifs de la thèse	44
1.6. Références.....	46
1.7. Annexe	54
CHAPITRE 2. PROPRIÉTÉS DES SOLUTIONS AQUEUSES DE PIPOZ EN PRÉSENCE D'ADDITIFS HYDROSOLUBLES.....	58
2.1. Introduction.....	58
2.2. Propriétés des solutions aqueuses de PIPOZ en présence de solvants hydromiscibles	59
2.2.1. État de l'art sur le phénomène de <i>cononsolvency</i>	59

2.2.2. Propriétés des solutions aqueuses de PIPOZ en présence de co-solvants hydromiscibles	63
2.3. Propriétés de solutions aqueuses de PIPOZ en présence de sels	68
2.3.1. Effet de sel sur la solubilité de polymères thermosensibles	68
2.3.2. Modèle empirique utilisé pour la modélisation des variations de LCST de la PIPOZ en solution en présence de sels	73
2.3.3. Diagrammes de phases de la PIPOZ en présence de sels	74
2.3.4. Étude microcalorimétrique du système PIPOZ/SCN ⁻ /eau	78
2.4. Conclusions.....	80
2.5. Matériel et méthodes.....	82
2.6. Références.....	84
2.7. Annexe.....	90
CHAPITRE 3. PROPRIÉTÉS D'UN LIPO-POLYMÈRE À BASE DE PIPOZ EN SOLUTION AQUEUSE ET AUX INTERFACES.....	97
3.1. Introduction.....	97
3.2. Résultats et discussion	104
3.2.1. Synthèse de la lipo-PIPOZ.....	104
3.2.2. Propriétés de la lipo-PIPOZ en solution aqueuse.	110
3.2.3. Propriétés de la lipo-PIPOZ aux interfaces.....	117
3.3. Conclusions.....	123
3.4. Matériels et méthodes	126
3.5. Références.....	134
3.6. Annexe.....	141
CHAPITRE 4. PROPRIÉTÉS DE COPOLYMÈRES À BLOCS PIPOZ-<i>B</i>-PEG-<i>B</i>-PIPOZ EN SOLUTION AQUEUSE	149
4.1. Introduction.....	149
4.2. Résultats et discussion	152
4.2.1. Propriétés du copolymère à blocs HO-PIPOZ-PEG-PIPOZ-OH (TrOH) en solution	152
4.2.2. Propriétés du copolymère amphiphile (TrC ₁₈) en solution.....	164

4.3. Conclusion	184
4.4. Matériel et méthodes.....	186
4.5. Références.....	192
4.6. Annexe	196
CHAPITRE 5. CONCLUSIONS GÉNÉRALES ET PERSPECTIVES	202
5.1. Effets d'additifs sur la solubilité de la PIPOZ	202
5.2. Propriétés de la lipo-PIPOZ en solution et aux interfaces	204
5.3. Copolymères à blocs à base de PEG et de PIPOZ.....	205
5.4. Références.....	208

Liste des tableaux

Tableau 1.1. Températures de points troubles rapportés pour des PNIPAM et PIPOZ en fonction des leurs groupements terminaux. La valeur de transmittance choisie pour déterminer T_{cp} est inscrite entre parenthèse.	23
Tableau 1.A. Structures des polymères thermosensibles cités dans le Chapitre 1.	54
Tableau 2.1. Valeurs des températures de transition de phase, des fractions volumiques (Φ_{min}) et molaires (x_m) en THF, au minimum de <i>cononsolvency</i> des systèmes PIPOZ/THF/eau pour les trois masses molaires étudiées.	66
Tableau 2.2. Valeurs de p , K_A et B_{max} obtenues après modélisation des variations de points troubles de la PIPOZ avec la concentration en différents sels et valeurs de la littérature d'incrément de tension de surface ($\Delta\sigma$) et d'entropie (ΔS_{hydr}) d'hydratation des anions.	77
Tableau 2.3. Extrémités de chaînes et masses molaires des PIPOZ sélectionnées pour les études de <i>cononsolvency</i>	83
Tableau 3.1. Valeurs caractéristiques d'une solution de lipo-PIPOZ (1 g.L ⁻¹).	115
Tableau 4.1. Données expérimentales de températures et d'enthalpie de transition (/ unité de iPOZ) mesurées par turbidimétrie et/ou DSC pour des solutions (1 g.L ⁻¹) de PIPOZ de TrOH et de TrC ₁₈	177

Liste des figures

- Figure 1.1.** Diagrammes de phases génériques (A) d'un polymère possédant une UCST (B) d'un polymère possédant une LCST..... 2
- Figure 1.2.** (A) Variation de l'énergie libre de mélange polymère/solvant en fonction de la composition du mélange et dans le cas d'un système possédant une LCST (B) Corrélations avec le diagramme de phase attendu..... 5
- Figure 1.3.** (A) Représentation des liaisons hydrogènes eau/PNIPAM. (B) Schématisation de l'effet hydrophobe conduisant au partage de la même couche d'hydratation pour plusieurs groupements hydrophobes..... 6
- Figure 1.4.** Visualisation optique de la transition de type LCST et représentation schématique du changement de conformation pelote à globule des chaînes dans l'eau..... 7
- Figure 1.5.** (A) Région de l'amide I du spectre IR d'une solution de PNIPAM-*d* dans de l'eau deutérée (0.5% masse) à différentes températures (25.1-40.1 °C). (B) Signal (ligne pleine) à 25.1 °C après soustraction de la ligne de base et déconvolution à un élément gaussien (ligne pointillée) centré à 1625 cm⁻¹. (C) Signal (ligne pleine) à 40.1 °C après soustraction de la ligne de base et déconvolution à deux éléments gaussiens (ligne pointillée) centrés à 1625 cm⁻¹ et 1650 cm⁻¹. (D) fraction molaire de groupements C=O du PNIPAM-*d* engagés dans une liaison hydrogène avec le groupement N-D dans une solution aqueuse deutérée, en fonction de la température..... 9
- Figure 1.6.** Région amide I du spectre d'une solution de PDEAM (10 % masse) dans l'eau deutérée et sa déconvolution en trois composantes gaussiennes à une température (a) en deçà (25 °C) et (b) au-delà (39 °C) de la transition. (c) Dépendance en température des aires de chacune des trois composantes gaussiennes..... 10
- Figure 1.7.** Régions de spectres IR et les dérivées secondes correspondantes, d'une solution de PIPOZ dans le D₂O à 26, 36 et 46 °C et dans le CCl₄ à 26°C. Issu de la référence 8. 11

Figure 1.8. Changement de conformation gauche- <i>trans</i> au-dessus de la LCST et en fonction du temps du PIPOZ en solution. En rouge, sont représentés les groupements isopropyles latéraux, en bleu l'amide et en gris les méthylènes..	12
Figure 1.9. Variation de turbidité (ligne noire) et endotherme microcalorimétrique (ligne bleue) typiques d'une solution aqueuse de PIPOZ ($M_n = 10 \text{ kg.mol}^{-1}$, 1 g.L^{-1}).	14
Figure 1.10. Représentation schématique du « collier de perles » relié à la notion de coopérativité de la transition pour le PNIPAM.	15
Figure 1.11. Série de poly(2-alkyl-2-oxazoline)s dont la solubilité diminue avec le caractère hydrophile du groupement latéral.	17
Figure 1.12. Dépendance des points troubles ($\lambda = 500 \text{ nm}$) de solutions (1 % masse) de copolymères gradients à base de PIPOZ en fonction de la fraction molaire du comonomère dans le polymère final (A) copolymères PIPOZ- <i>grad</i> -PETOZ dans l'eau (ligne) et dans 150mM de NaCl (ligne pointillée) (B) copolymères PIPOZ- <i>grad</i> -PnPOZ dans une solution de PBS 10 mM à pH=7.4.	19
Figure 1.13. Points troubles de solutions aqueuses (5 g.L^{-1}) de PETOZ (ou PEtOx) et de PnPOZ (ou PnPropOx) de différentes masses moléculaires.	20
Figure 1.14. Représentation schématique de la micellisation dans l'eau de polymères (bleu) semi- et téléchéliques comprenant des bouts hydrophobes (rouge).	26
Figure 1.15. Endothermes microcalorimétriques de solutions de PIPAM ($M_n = 10 \text{ kg.mol}^{-1}$) et de PNIPAM ($M_n = 12 \text{ kg.mol}^{-1}$) téléchélique aux extrémités $-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$. $[\text{PNIPAM}] = 5 \text{ g.L}^{-1}$...	30
Figure 1.16. Variation de $M_{w,app}$, R_H et R_G en fonction de la température d'une solution de PNIPAM ($M_n = 49 \text{ kg.mol}^{-1}$).	31
Figure 1.17. Représentation schématique de l'effet de la température et de la concentration sur les objets formés en solution de PNIPAM comprenant des extrémités $-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ proposée par Koga <i>et al.</i>	33

Figure 1.18. Variation d'anisotropie du DPH en fonction de la température et endotherme d'une solution de PIPOZ téléchélique ($M_n=10 \text{ kg.mol}^{-1}$). $[\text{PIPOZ}] = 1 \text{ g.L}^{-1}$	34
Figure 1.19. Isothermes π -A de DPPC et DLPC obtenus à 20 °C.	37
Figure 1.20. Isotherme π -A du DSPE-PEG (2 kg.mol ⁻¹) à température ambiante.....	38
Figure 1.21. Isothermes π -A en compression et expansion du PNIPAM (15 kg.mol ⁻¹) téléchélique aux extrémités -C ₁₈ H ₃₇	40
Figure 1.22. Isothermes π -A des PIPOZ téléchéliques (extrémités -C ₁₈ H ₃₇) (A) de différentes masses molaires à 20 °C et (B) de masses molaire 7 kg.mol ⁻¹ à différentes températures.....	41
Figure 2.1. Représentation schématique des liaisons hydrogènes entre des molécules d'eau et (A) le PNIPAM et (B) le PIPOZ.....	58
Figure 2.2. Diagramme de phase (points troubles) du PNIPAM ($M_v = 1\ 700 \text{ kg.mol}^{-1}$; 1 g.L ⁻¹) en fonction de la composition méthanol/eau indiquée en fraction volumique de méthanol ((%v/v), axe horizontal du bas) ou en fraction molaire de méthanol (x_m , axe horizontal du haut).	60
Figure 2.3. Compétition des liaisons hydrogènes PNIPAM-eau et PNIPAM-méthanol.	61
Figure 2.4. Diagrammes de phases (points troubles) de PIPOZ de différentes masses molaires (5, 10 et 15 kg.mol ⁻¹) en fonction de la composition en méthanol ou dioxane de la solution. .	64
Figure 2.5. Diagrammes de phase (points troubles) PIPOZ/THF/eau pour des polymères de masses molaires différentes de PIPOZ : 5 kg.mol ⁻¹ (triangles), 10 kg.mol ⁻¹ (cercles) et 15 kg.mol ⁻¹ (carrés).	66
Figure 2.6. Classement des anions selon la série de Hofmeister. En rouge : ions kosmotropes causant un « <i>salting out</i> », en bleu : ions chaotropes induisant un « <i>salting in</i> » de macromolécules.	69

Figure 2.7. Représentation (a) des effets d'un anion sur la polarisation des molécules d'eau engagées dans des liaisons H avec le groupement amide du PNIPAM, (b) des zones hydrophobes du PNIPAM et (c) de l'interaction directe de l'ion avec les groupements amides du PNIPAM.	72
Figure 2.8. Diagramme de phase (points troubles) de solutions aqueuses de PIPOZ en fonction de la concentration en sel pour trois anions kosmotropes : NaCl (carrés), Na ₂ SO ₄ (cercles) ou NaHPO ₄ (triangles). Les lignes pointillées correspondent aux courbes de tendances linéaires appliquées.	74
Figure 2.9. Diagramme de phase (points troubles) de solutions aqueuses de PIPOZ en fonction de la concentration en sel pour trois anions chaotropes : SCN ⁻ (triangles), SO ₄ ²⁻ (cercles) ou HPO ₄ ²⁻ (carrés).	75
Figure 2.10. Valeurs résiduelles de la Figure 2.9 après soustraction de la contribution linéaire. Les lignes représentent la modélisation par un isotherme de Langmuir des points expérimentaux.	76
Figure 2.11. Schématisation de l'interaction directe entre un anion chaotrope accompagné de sa couche d'hydratation et l'azote de l'amide du PIPOZ.	77
Figure 2.12. Endothermes de PIPOZ en solution aqueuse en présence de 0 M (ligne), 0,1 M (tirets) et 0,5 M de NaSCN (pointillés).	79
Figure 2.A. Courbes de transmittance des solutions de PIPOZ-5K (1 g.L ⁻¹) dans différents mélanges eau/MeOH.	90
Figure 2.B. Courbes de transmittance des solutions de PIPOZ-10K (1 g.L ⁻¹) dans différents mélanges eau/MeOH.	90
Figure 2.C. Courbes de transmittance des solutions de PIPOZ-15K (1 g.L ⁻¹) dans différents mélanges eau/MeOH.	91

Figure 2.D. Courbes de transmittance des solutions de PIPOZ-5K (1 g.L ⁻¹) dans différents mélanges eau/Dioxane.	91
Figure 2.E. Courbes de transmittance des solutions de PIPOZ-10K (1 g.L ⁻¹) dans différents mélanges eau/Dioxane.	92
Figure 2.F. Courbes de transmittance de solutions de PIPOZ-5K (1 g.L ⁻¹) dans différents mélange eau/THF.	92
Figure 2.G. Courbes de transmittance de solutions de PIPOZ-10K (1 g.L ⁻¹) dans différents mélanges eau/THF.	93
Figure 2.H. Courbes de transmittance de solutions de PIPOZ-15K (1 g.L ⁻¹) dans différents mélanges eau/THF.	93
Figure 2.I. Courbes de transmittance de solutions aqueuses de PIPOZ-10K (1 g.L ⁻¹) pour différentes concentrations en NaCl.	94
Figure 2.J. Courbes de transmittance de solutions aqueuses de PIPOZ-10K (1 g.L ⁻¹) pour différentes concentrations en Na ₂ HPO ₄	94
Figure 2.K. Courbes de transmittance de solutions aqueuses de PIPOZ-10K (1 g.L ⁻¹) pour différentes concentrations en Na ₂ SO ₄	95
Figure 2.L. Courbes de transmittance de solutions aqueuses de PIPOZ-10K (1 g.L ⁻¹) pour différentes concentrations en NaBr.	95
Figure 2.M. Courbes de transmittance de solutions aqueuses de PIPOZ-10K (1 g.L ⁻¹) pour différentes concentrations en NaI.	96
Figure 2.N. Courbes de transmittance de solutions aqueuses de PIPOZ-10K (1 g.L ⁻¹) pour différentes concentrations en NaSCN.	96
Figure 3.1. Schématisation de la distribution des ions à l'interface air-eau.	101

Figure 3.2. Représentation schématique des ions du thiocyanate de sodium au sein d'une monocouche lipidique à l'interface air-eau. Les têtes polaires sont représentées en rose et les chaînes alkyles en vert.	103
Figure 3.3. Schéma réactionnel de la synthèse de la lipo-PIPOZ.	104
Figure 3.4. Spectre de RMN ^1H du polymère obtenu après polymérisation de l'isopropyl oxazoline à partir du lipo-amorceur. Dans le CDCl_3	106
Figure 3.5. Spectres infrarouges de la lipo-PIPOZ (poudre) avant (ligne noire) et après (ligne rouge) déprotection du groupement phosphate.	107
Figure 3.6. Spectre de RMN ^1H de la lipo-PIPOZ après déprotection du groupement phosphate dans le CDCl_3	108
Figure 3.7. Chromatogramme GPC de la lipo-PIPOZ. Concentration : 5 g.L^{-1} DMF ($[\text{LiBr}] = 0,1\text{M}$). $T = 40 \text{ }^\circ\text{C}$	109
Figure 3.8. Distribution de taille en intensité des objets formés par la lipo-PIPOZ en solutions aqueuse (1 g.L^{-1}).	111
Figure 3.9. Variation du rapport d'intensités I_1/I_3 du pyrène ($10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$) dans des solutions aqueuses de lipo-PIPOZ de différentes concentrations à température ambiante.	112
Figure 3.10. Effet de la température sur la solubilité de la lipo-PIPOZ : courbe de transmittance et endotherme calorimétrique d'une solution aqueuse de lipo-PIPOZ.	114
Figure 3.11. Variation des valeurs de points troubles des solutions aqueuses de lipo-PIPOZ et PIPOZ-10K en fonction de la fraction volumique de méthanol.	116
Figure 3.12. Isothermes π -A de la lipo-PIPOZ pour différentes concentrations en NaCl (A) ou NaSCN (B) dans la sous-phase.	118
Figure 3.13. Variations de l'aire moléculaire moyenne à $\pi = 10 \text{ mN.m}^{-1}$ en fonction de la concentration en NaCl ou NaSCN dans la sous-phase.	120

Figure 3.14. Images AFM dans l'air des monocouches de lipo-PIPOZ déposées sur du mica en fonction de la concentration en sel dans la sous-phase.	122
Figure 3.15. Schématisation de l'effet d'anions kosmotropes (Cl^-) et chaotropes (SCN^-) sur les films de lipo-PIPOZ à l'interface air-eau à faible compression.	125
Figure 3.A. Schéma réactionnel de la synthèse du lipo-amorceur protégé utilisé pour amorcer la polymérisation de l'isopropyl oxazoline.	142
Figure 3.B. Spectre RMN ^1H du 4-((benzyloxy)méthyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (2) dans le CDCl_3	143
Figure 3.C. Spectre RMN ^1H du 3-(benzyloxy)propane-1,2-diol (3) dans le CDCl_3	143
Figure 3.D. Spectre RMN ^1H du dipalmitate de 3-(benzyloxy)propane-1,2-diyl (4) dans le CDCl_3	144
Figure 3.E. Spectre RMN ^1H du dipalmitate de 3-hydroxypropane-1,2-diyl (5) dans le CDCl_3	144
Figure 3.F. Spectres RMN ^1H dans le CDCl_3 du triéthylène glycol (ligne noire) et du 2-(2-(2-hydroxyéthoxy)éthoxy)éthyl 4-méthylbenzènesulfonate (6) (ligne rouge).	145
Figure 3.G. Spectres RMN ^1H dans le CDCl_3 du lipo-amorceur (7) dont le groupement phosphate est protégé par un groupement benzyle.	145
Figure 3.H. Spectre ^{13}C du lipo-amorceur (7) dans le CDCl_3	146
Figure 3.I. Spectre RMN ^{31}P du lipo amorceur (7).	146
Figure 3.J. Analyse par spectroscopie de masse du lipo-amorceur (7).	147
Figure 3.K. Spectre d'émission de fluorescence du pyrene (10^{-6} M) dans les solutions de lipo-PIPOZ de différentes concentrations.	147

Figure 3.L. Courbes de transmittances de solutions de lipo-PIPOZ (1 g.L ⁻¹) dans différents mélanges eau/MeOH.....	148
Figure 3.M. Distribution de tailles des domaines observés par AFM sur les films interfaciaux de lipo-PIPOZ en fonction de la concentration en sel dans la sous-phase.....	149
Figure 4.1. Conformation des chaînes de PIPOZ dans les structures cristallines. (A) Chaîne de PIPOZ en conformation trans, (B) Vue de sections et distances caractéristiques correspondantes.	151
Figure 4.2. Schéma réactionnel de synthèse du copolymère tribloc aux extrémités hydroxy (TrOH) à partir du PEG (2 kg.mol ⁻¹) macro-amorceur.....	152
Figure 4.3. Chromatogramme d'exclusion stérique de l'amorceur pégylé (ligne grise) et du TrOH (ligne noire). Concentration en polymère: 5 g.L ⁻¹ dans le DMF. <i>T</i> = 40 °C.	153
Figure 4.4. Caractérisation du copolymère à blocs TrOH. (A) Spectre RMN ¹ H dans le CDCl ₃ (15 g.L ⁻¹). Les lettres réfèrent aux protons désignés sur le schéma réactionnel. (B) Spectre infrarouge du TrOH (poudre).....	154
Figure 4.5. Endotherme microcalorimétrique (ligne noire) et courbe de transmittance (ligne pointillée) d'une solution de TrOH. À des fins de comparaison, l'endotherme de l'homopolymère PIPOZ (10 kg.L ⁻¹) est représenté (ligne grise).	156
Figure 4.6. Variation du rayon hydrodynamique (mesurée par DLS) des objets formés dans la solution de TrOH (1 g.L ⁻¹) en fonction de la température.	157
Figure 4.7. (A) Diffractogramme de poudre de TrOH et PIPOZ après chauffage en solution aqueuse à 70 °C pendant 24 h. (B) Image TEM des cristaux de TrOH formés en solution après 24h à 70 °C.	159
Figure 4.8. Évolution spectroscopique du TrOH lyophilisé en fonction du temps de chauffage (à 70 °C) préalable en solution (1 g.L ⁻¹).	160

Figure 4.9. Images AFM dans l'air des surfaces des substrats de verre incubés dans une solution de TrOH (1 g.L ⁻¹) à 70 °C. Les substrats ont été retirés de la solution à différent temps de chauffage (0,5 h, 1 h, 6 h et 24 h) puis séchés à l'air libre.	162
Figure 4.10. Schéma réactionnel de la modification des extrémités de chaînes du TrOH menant à l'obtention du copolymère à blocs C ₁₈ -PIPOZ-PEG-PIPOZ-C ₁₈ (TrC ₁₈).....	164
Figure 4.11. (A) Spectres RMN ¹ H dans le CDCl ₃ du copolymère à blocs TrC ₁₈ . Concentration en polymère : 15 g.L ⁻¹ . (B) Spectre FT-IR du TrC ₁₈ (poudre).....	165
Figure 4.12. Distribution de taille en intensité des objets diffusants dans les solutions de TrC ₁₈ en fonction pour différentes concentrations en polymère.....	167
Figure 4.13. Image TEM des micelles de TrC ₁₈ (1 g.L ⁻¹).....	168
Figure 4.14. Variation du rapport I ₁ /I ₃ du pyrène (10 ⁻⁶ mol.L ⁻¹) dans les solutions de TrC ₁₈ en fonction de la concentration en polymère.....	169
Figure 4.15. Variation de turbidité d'une solution aqueuse de TrC ₁₈ (1 g.L ⁻¹).....	170
Figure 4.16. Dépendance du rayon hydrodynamique des micelles de TrC ₁₈ avec la température.	171
Figure 4.17. (A) Endotherme de solution aqueuse de TrC ₁₈ (1 g.L ⁻¹) (carrés), sa modélisation (ligne rouge) et sa déconvolution (lignes pointillée rouge) à l'aide d'un modèle « <i>non-two state</i> ». (B) Variation de l'anisotropie du DPH (10 ⁻⁶ mol.L ⁻¹) au cœur des micelles de TrC ₁₈ (1 g.L ⁻¹) en fonction de la température.	173
Figure 4.18. (A) Spectres de RMN ¹ H de solution de TrC ₁₈ (5 g.L ⁻¹) dans le D ₂ O. (B) Variations d'intensités normalisées des signaux de protons de la PIPOZ et du PEG avec la température.	176
Figure 4.19. (A) Diffractogramme de poudre de TrC ₁₈ et PIPOZ téléchélique C ₁₈ -PIPOZ-C ₁₈ après chauffage en solution aqueuse à 70 °C pendant 24 h. (B) Image TEM des cristaux de TrC ₁₈ formés en solution après 24h à 70 °C.	178

Figure 4.20. Évolution spectroscopique de la PIPOZ téléchélique ($-C_{18}H_{37}$) lyophilisée en fonction du temps de chauffage préalable ($70\text{ }^{\circ}\text{C}$) en solution (1 g.L^{-1}).....	180
Figure 4.21. Spectres infrarouge du TrC_{18} lyophilisé après différents temps de chauffage ($70\text{ }^{\circ}\text{C}$) en solution (1 g.L^{-1}).....	181
Figure 4.22. (A) Images AFM dans l'air des surfaces des substrats de verre incubés dans une solution de TrC_{18} (1 g.L^{-1}) à $70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Les substrats ont été retirés de la solution à différent temps de chauffage (0,5 h, 1 h, 6 h et 24 h) puis séchés à l'air libre. (B) Images AFM dans l'air des surfaces d'une plaque de verre séchée après incubation dans une solution (1 g.L^{-1}) de PIPOZ téléchélique (10 kg.mol^{-1} , extrémités $-C_{18}H_{37}$) à $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 24 heures.	183
Figure 4.23. Schéma explicatif de l'effet de la température sur les solutions de TrOH et TrC_{18}	187
Figure 4.A. Spectre RMN ^1H du macro-amorceur PEG (2 kg.mol^{-1}) di-tosyle dans le CDCl_3	198
Figure 4.B. Distributions de taille en intensité des objets formés dans la solution de TrOH (1 g.L^{-1}) en dessous et au-dessus de T_{cp} ($47,2\text{ }^{\circ}\text{C}$).	198
Figure 4.C. Effet de la concentration en TrC_{18} sur le point trouble de la solution. (A) courbe de transmittance de solution de TrC_{18} de concentration variant de $0,5$ à 10 g.L^{-1} . (B) Variation du point trouble de la solution (mesuré à 80% de transmittance) avec la concentration en TrC_{18}	199
Figure 4.D. Distribution de taille des objets formés dans la solution (1 g.L^{-1}) de TrC_{18} à des températures en dessous (A) et au-dessus (B) de T_{cp}	200
Figure 4.E. Spectres d'émission du pyrène (10^{-6} M) dans des solutions de TrC_{18} de différentes concentrations ayant servi à la détermination de la CAC du polymère.....	201
Figure 4.F. Spectres RMN ^1H du TrC_{18} (10 g.L^{-1}) dans le D_2O à toutes les températures étudiées.	201

Figure 4.G. Spectres infrarouge du PEG (poudre, 2 kg.mol⁻¹) après chauffage en solution aqueuse (1 g.L⁻¹, 70 °C) d'une durée de 0 à 24 heures. 202

Figure 4.H. Variation de la transmittance d'une solution (1 g.L⁻¹) de PIPOZ téléchélique (10 kg.mol⁻¹, extrémités -C₁₈H₃₇) en fonction de la température. 202

Figure 4.I. Images AFM de plaques de verre (A) incubée dans une solution de TrOH à température ambiante pendant 24 h, (B) incubée dans une solution de TrC₁₈ à température ambiante pendant 24 h et (C) incubée dans une solution de PIPOZ téléchélique (10 kg.mol⁻¹)aux extrémités -C₁₈H₃₇ à température ambiante pendant 24 h. 203

Liste des symboles et abréviations

%v/v	pourcentage volumique
A	aire moléculaire
a^3	volume d'une unité monomère
ACN	acétonitrile
AFM	microscopie à force atomique
ANS	acide 8-anilino-1-naphtalènesulfonique
ATRP	polymérisation radicalaire par transfert d'atomes
BAM	microscope à angle Brewster
CAC	concentration d'agrégation critique
CMC	concentration micellaire critique
C_p	capacité calorifique
CROP	polymérisation cationique par ouverture de cycle
D	coefficient de diffusion
DLPC	1,2-dilauroyl- <i>sn</i> -glycéro-3-phosphocholine
DLS	diffusion dynamique de la lumière
DMF	N,N-Diméthylformamide
DMPE	1,2-dimyristoyl- <i>sn</i> -glycéro-3-phosphoéthanolamine
DOPE	1,2-dioléoyl- <i>sn</i> -glycéro-3-phosphoéthanolamine
DP	degré de polymérisation
DPH	1,6-diphényl-1,3,5-hexatriène
DPPC	1,2-dipalmitoyl- <i>sn</i> -glycéro-3-phosphocholine
DSC	microcalorimétrie différentielle à balayage
DSPE	1,2-distéaroyl- <i>sn</i> -glycéro-3-phosphoéthanolamine
FT-IR	spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
HMP	polymère modifié par un/des groupement(s) hydrophobe(s)
k_B	constante de Boltzmann
LCST	température de solution critique inférieure
MeOH	méthanol
M_n	masse molaire moyenne en nombre

M_v	masse molaire viscosimétrique
M_w	masse molaire moyenne en masse
MWCO	masse molaire limite
N	nombre d'unités monomères par chaîne
N_{agg}	nombre d'agrégation
PBS	tampon phosphate salin
PBuOZ	poly(2-butyl-2-oxazoline)
PcPAM	poly(<i>N</i> -cyclopropylacrylamide)
PDEAM	poly(diéthylacrylamide)
PDI	indice de polydispersité
PEO, PEG	poly(éthylène glycol)
PETOZ	poly(2-éthyle-2-oxazoline)
PIPOZ	poly(2-isopropyl-2-oxazoline)
PMEOZ	poly(2-méthyle-2-oxazoline)
PM-IRRAS	spectroscopie infrarouge de réflexion-adsorption à modulation de polarisation
PNA	<i>N</i> -phényl-1-naphtylamine
PNIPAM	poly(<i>N</i> -isopropylacrylamide)
PNIPMAM	poly(<i>N</i> -isopropylméthylacrylamide)
PNONOZ	poly(2-nonyl-2-oxazoline)
PNPAM	poly(<i>N</i> -propylacrylamide)
PNPMAM	poly(<i>N</i> -propylméthylacrylamide)
PnPOZ	poly(<i>N</i> -propyl-2-oxazoline)
PPhOZ	poly(2-phényle-2-oxazoline)
ppm	partie par million
PVCL	poly(<i>N</i> -vinyl caprolactam)
PVP	poly(<i>N</i> -vinyl pyrrolidone)
R_G	rayon de giration
R_H	rayon hydrodynamique
RMN	résonance magnétique nucléaire
SANS	diffusion des neutrons aux petits angles
SEC	chromatographie d'exclusion stérique

SLS	diffusion statique de la lumière
T_{cp}	température de point trouble
TEM	microscopie électronique à transmission
THF	tétrahydrofurane
T_{max} ou T	température de transition de phase
UCST	température de solution critique supérieure
VSFS	spectroscopie vibrationnelle à génération de fréquences somme
x_m	fraction massique
z	nombre de coordination d'une unité monomère
ΔH	enthalpie de transition
ΔH_M	enthalpie de mélange
ΔS_M :	entropie de mélange
ε_{ij}	valeur d'interaction entre molécules i et j
θ	angle de détection
λ	longueur d'onde
ν	nombre d'onde
π	pression de surface
σ	paramètre d'hydratation
φ	composition de la solution
Φ_{min}	pourcentage volumique de co-solvant au minimum de solubilité
χ	paramètre d'interaction

*À ma famille,
à mes amis,*

Remerciements

Je remercie bien évidemment ma superviseuse principale, la Professeure Françoise M. Winnik de m'avoir acceptée dans son groupe de recherche, de m'avoir permis d'acquérir de nombreuses connaissances en sciences et au-delà ainsi que pour ses conseils avisés.

Je remercie sincèrement ma co-superviseuse, la Professeure Antonella Badia de s'être jointe à ce projet. Je vous remercie pour votre aide scientifique, votre soutien et vos suggestions. Vous êtes tout ce qu'un professeur devrait être.

Je voudrais aussi remercier les membres de mon jury pour le temps qu'ils ont consacré à lire et corriger cette thèse.

Je remercie également le Professeur André Beauchamp de m'avoir permis d'obtenir la Bourse d'Excellence du Département de Chimie de l'Université de Montréal.

Je n'oublie pas de remercier le personnel des différents laboratoires de caractérisation du département pour leur aide : Pierre Ménard-Tremblay, Sylvain Essiembre et la « reine de l'AFM » Patricia Moraille.

Je tiens aussi à remercier mes collègues passés et présents pour leur aide dans les travaux présentés ici et pour nos échanges scientifiques : Dr S. Machida, Dr XP. Qiu, Dr Na Xue, Dr E. Korchagina et Dr. X. Zheng.

Merci à mes précieux amis d'ici et d'ailleurs. Sans leurs encouragements, ce doctorat serait peut-être inachevé. Je pense particulièrement à ma Lily, Myriam et Alex, Stéphanie et Fabien, Violaine, Flo, la bande à Jojo - Cathou, Caroline et Kelly et Olivier. Merci à ceux qui ont aussi rendu la vie au laboratoire plus agréable : JR « *from the West Indies* », Briec, Kim-Ly et Souryvanh.

Enfin, je tiens à remercier ma famille, mon frère Marc et mes chers parents pour leur soutien infaillible et leur amour.

Chapitre 1. Introduction : Propriétés des polymères thermosensibles en solution aqueuse

Cette thèse porte sur l'étude du comportement en solution aqueuse et à l'interface air-eau de systèmes à base d'un polymère thermosensible possédant une LCST autour de 37 °C (*Lower Critical Solution Temperature* ou Température de solution critique inférieure) : la poly(2-isopropyl-2-oxazoline) (PIPOZ). En dessous de la LCST, le polymère est soluble dans l'eau. Au dessus de la LCST, il précipite en solution. De par sa température de transition de phase dans l'eau, proche de la température corporelle, et sa biocompatibilité, il suscite l'intérêt pour des applications éventuelles dans le domaine biomédical, notamment pour le relargage de principes actifs. Les travaux présentés dans cette thèse entrent dans le cadre d'une recherche plus fondamentale sur ce polymère et tenteront d'apporter des compléments aux travaux déjà menés sur ses propriétés en solution. Ce premier chapitre se veut être une revue bibliographique de travaux utiles à l'anticipation et à la compréhension des phénomènes observés lors des travaux présentés dès le deuxième chapitre.

Les polymères stimulables (ou *stimuli-responsive polymers* en anglais) sont des macromolécules dont une ou plusieurs propriétés en solution subit un changement abrupt lors de l'application d'un/de stimuli externe(s). Ces derniers peuvent être une variation de pH (polymères pH-sensibles), l'application d'un rayonnement lumineux UV/visible (polymères lminosensibles), l'application d'un potentiel électrique (polymères électroactifs) ou encore une modification de la température (polymères thermosensibles). En solution, l'application de tels stimuli peut résulter en un changement de solubilité des macromolécules, de couleur de la solution, en une micellisation, en la formation d'un gel, etc. Les propriétés de ces polymères sont intrinsèques aux groupements fonctionnels chimiques dont ils sont composés. L'influence d'un stimulus externe sur ces propriétés est aussi propre à chaque polymère.

N.B. : Les structures des polymères mentionnés dans ce chapitre sont représentées dans le Tableau 1.A. en annexe de ce chapitre.

Les polymères thermosensibles sont des polymères dont la solubilité dans un solvant dépend de la température. Ils peuvent être catégorisés selon leur type de transition (ou même posséder les deux) :

- Transition UCST (*Upper Critical Solution Temperature* ou Température de solution critique supérieure) : au-delà d'une température critique T_c la solubilisation du polymère est favorable. En deçà de T_c , sa solubilité est amoindrie, voire inexistante (cf. Figure 1.1 A). Moins étudiés que les polymères ayant une LCST en milieu aqueux, les polymères possédant une UCST sont souvent chargés mais peuvent aussi être neutres comme un des plus communs, le poly(N-acryloylglycinamide).¹
- Transition LCST (*Lower Critical Solution Temperature* ou Température de solution critique inférieure) : En dessous de T_c , le polymère est soluble et au-dessus de la température critique le système est biphasique (cf. Figure 1.1 B). Le polymère possédant LCST le plus étudié est le poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAM). Il possède une température de transition autour de 32 °C.²

En général, la transition d'une solubilisation favorable à une solubilisation défavorable s'accompagne de la perte de transparence de la solution.

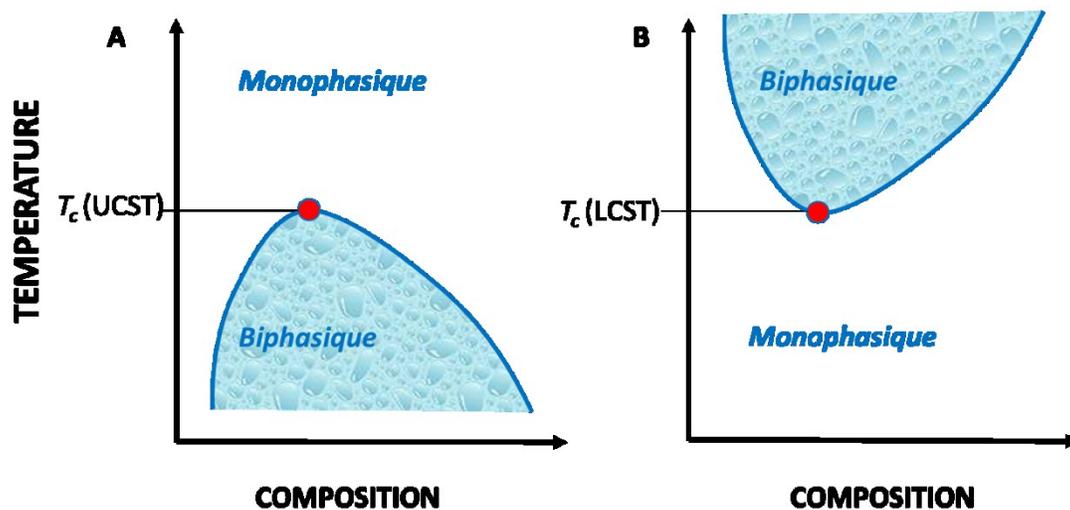


Figure 1.1. Diagrammes de phases génériques (A) d'un polymère possédant une UCST (B) d'un polymère possédant une LCST.

1.1. Origine thermodynamique de la transition-Théorie de Flory-Huggins

Lors de la dissolution d'un polymère (Corps 1) dans un solvant (Corps 2), l'énergie mise en jeu correspond à l'énergie libre de mélange ΔG_M définie par :

$$\Delta G_M = \Delta H_M - T\Delta S_M \quad (1)$$

où ΔH_M et ΔS_M sont respectivement l'enthalpie de mélange et l'entropie de mélange associées à l'évènement. L'enthalpie de mélange reflète toutes les interactions entre molécules et dépend de la température T , de la fraction volumique du polymère ϕ et du paramètre d'interaction χ :

$$\Delta H_M = k_B \cdot T \cdot \chi \cdot \phi \cdot (1 - \phi) \quad (2)$$

k_B étant la constante de Boltzmann. ϕ correspond au ratio du volume occupé par le polymère (soit le volume total occupé par les unités monomères) et du volume total de la solution V_{total} :

$$\phi = \frac{N \cdot a^3}{V_{total}} \quad (3)$$

où N est le nombre total de monomères par chaîne et a^3 le volume d'une unité monomère. Le paramètre d'interaction reflète le bilan énergétique du système et dépend des interactions monomère-monomère ε_{11} , monomère-solvant ε_{12} et solvant-solvant ε_{22} , ainsi que du nombre z de monomères voisins de chaque unité :

$$\chi = \frac{z-2}{k_B \cdot T} \cdot \left[\varepsilon_{12} - \frac{1}{2}(\varepsilon_{11} + \varepsilon_{22}) \right] \quad (4)$$

Le terme entropique dépend du nombre de conformations accessibles au système. Lorsque N unités monomères sont reliées entre elles, le nombre de conformations accessibles au système est défini comme :

$$\Delta S_M = -k_B \cdot \left[\frac{\phi}{N} \cdot \ln \phi + (1 - \phi) \cdot \ln(1 - \phi) \right] \quad (5)$$

On retrouve alors, dans le cas de molécules non liées pour lesquelles $N=1$, l'équation de l'entropie de mélange :

$$\Delta S_M(N = 1) = -k_B \cdot [\phi \cdot \ln \phi + (1 - \phi) \cdot \ln(1 - \phi)] \quad (6)$$

Le terme global de l'énergie libre de mélange s'écrit donc :

$$\Delta G_M = k_B \cdot T \cdot \left[\chi \cdot \phi \cdot (1 - \phi) + \frac{\phi}{N} \cdot \ln \phi + (1 - \phi) \cdot \ln(1 - \phi) \right] \quad (7)$$

Les variations de l'enthalpie libre de mélange en fonction de la composition d'un mélange polymère-solvant sont représentées schématiquement dans la Figure 1.2 A pour différents paramètres d'interaction χ . Le cas considéré est celui où χ varie de façon croissante avec la température. Lorsque le paramètre χ est plus élevé que sa valeur critique $\chi_{critique}$, l'enthalpie libre possède deux valeurs minimales correspondant aux compositions ϕ_A et ϕ_B . Elles délimitent la zone de séparation de phase du système : en deçà de ϕ_A et au-delà de ϕ_B , le système ne possède qu'une seule phase et pour une composition entre ϕ_A et ϕ_B le système se sépare en deux phases, une riche en polymère et l'autre pauvre en polymère. Lorsque $\chi = \chi_{critique}$, l'enthalpie ne connaît qu'un minimum qui correspond au point critique du système.

Lorsque les compositions pour lesquelles l'enthalpie libre est minimale sont rapportées pour chaque température, un diagramme de phase est obtenu (Figure 1.2B), permettant de prédire le nombre de phases dans la solution en fonction du couple (ϕ, T) .³ La courbe, appelée binodale, typique d'une transition LCST, représente les valeurs de température au-delà desquelles le système devient biphasique en fonction de sa composition. Ce sont aussi les valeurs au-delà desquelles les chaînes subissent un changement de conformation de pelote à globule (*coil to globule*) (microséparation de phase) précédant généralement la précipitation du polymère en solution (macroséparation de phase). Le point critique du système (LCST) est représenté par le point rouge sur le diagramme de phase (Figure 1.2B), il correspond au

minimum commun des courbes binodale (ligne noire) et spinodale (ligne pointillée violette). Cette dernière courbe est obtenue à partir des points d'inflexion de la courbe de l'enthalpie libre de mélange. Dans le cas de polymère de type UCST, le diagramme de phase est inversé et le point critique en est le point maximal au-delà duquel une seule phase est présente.

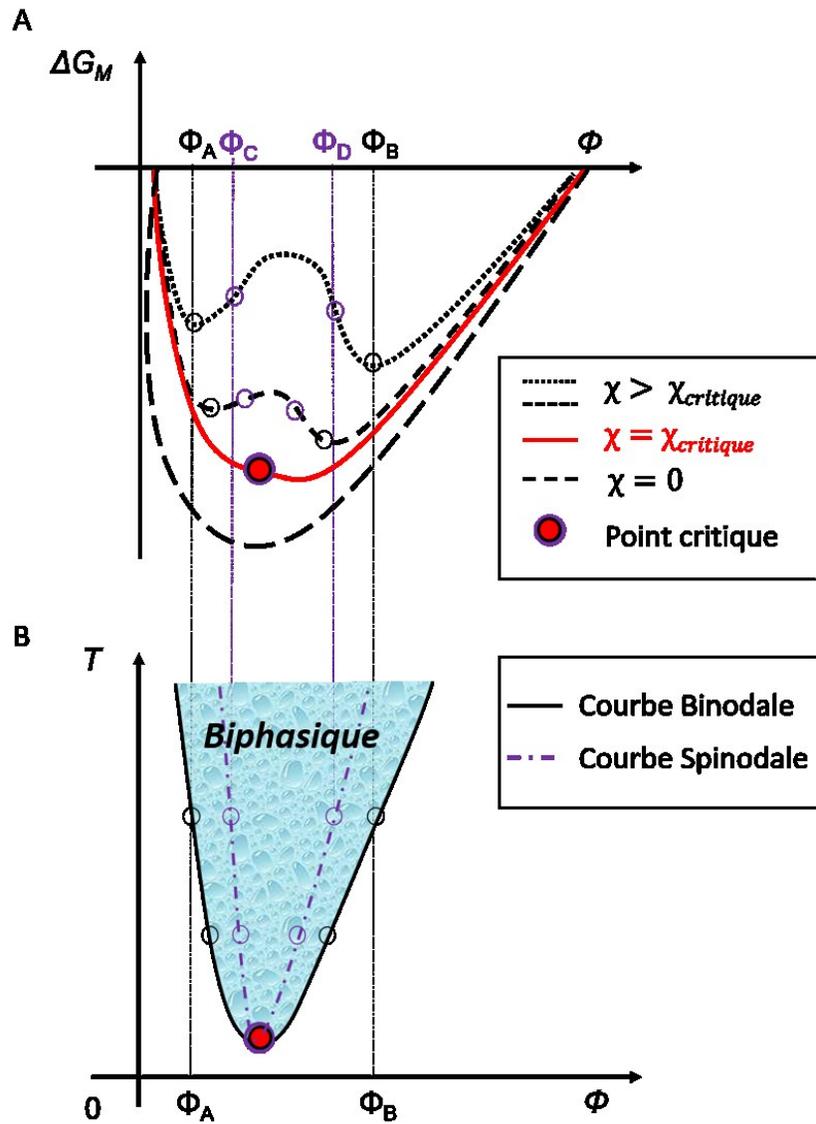


Figure 1.2. (A) Variation de l'énergie libre de mélange polymère/solvant en fonction de la composition du mélange et dans le cas d'un système possédant une LCST (B) Corrélations avec le diagramme de phase attendu.

En milieu aqueux, la dissolution d'un polymère met en jeu de nouvelles interactions plus fortes que les interactions de van der Waals. Les polymères solubles dans l'eau comprennent des groupements hydrophiles polaires (amides, éthers, groupements ioniques) et des groupements apolaires. Les groupements polaires interagissent fortement avec les molécules d'eau par des liaisons hydrogènes (*cf.* Figure 1.3 A). Les groupements non polaires de la macromolécule vont engendrer un réarrangement des molécules d'eau autour d'eux pour former une couche d'hydratation ordonnée conduisant à une diminution de l'entropie du système. Afin de minimiser la perte d'entropie, ces groupements hydrophobes se regroupent via des interactions attractives et partagent leur couche d'hydratation (*cf.* Figure 1.3 B). Ce phénomène, imposé par l'eau, est appelé « effet hydrophobe ».

La solubilité du polymère dans l'eau est alors déterminée par la balance des forces polymère-molécules d'eau attractives (liaisons hydrogènes) et répulsives (liaisons hydrophobes), la formation des premières étant la force motrice de la solubilisation.

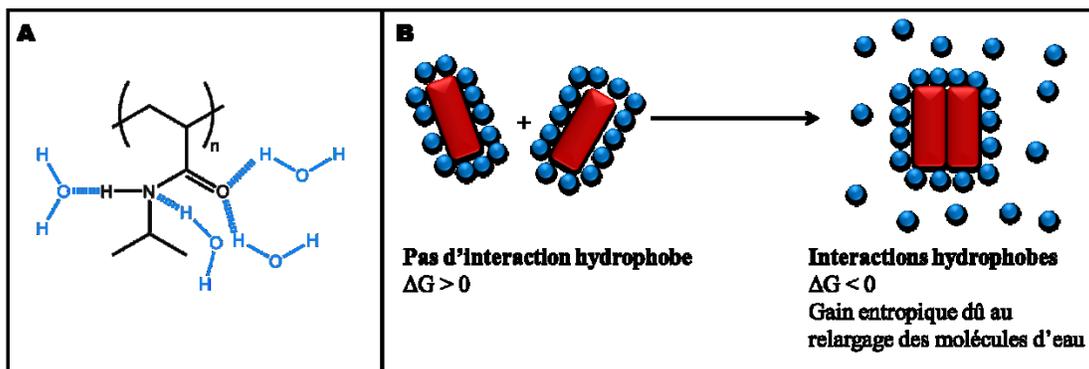


Figure 1.3. (A) Représentation des liaisons hydrogènes eau/PNIPAM. (B) Schématisation de l'effet hydrophobe conduisant au partage de la même couche d'hydratation pour plusieurs groupements hydrophobes (rectangles rouges).

1.2. Transition LCST dans l'eau

Lorsque de l'énergie est apportée en chauffant une solution aqueuse d'un polymère thermosensible, les liaisons hydrogènes polymère-eau assurant la mixtion diminuent conduisant à une augmentation de l'entropie du système. Des groupements apolaires additionnels sont alors exposés à l'eau et des interactions hydrophobes entre eux ont lieu. Elles peuvent être intramoléculaires ou intermoléculaires et conduisent à la transition pelote-globule puis à l'agrégation des chaînes (micro-séparation de phase) et peuvent entraîner une séparation de phase macroscopique. Cette dernière se traduit par une augmentation de turbidité de la solution comme illustré à la Figure 1.4. Différentes techniques peuvent être considérées pour caractériser la transition de phase en solution de polymères thermosensibles. Les plus fréquentes seront discutées dans les sections suivantes.

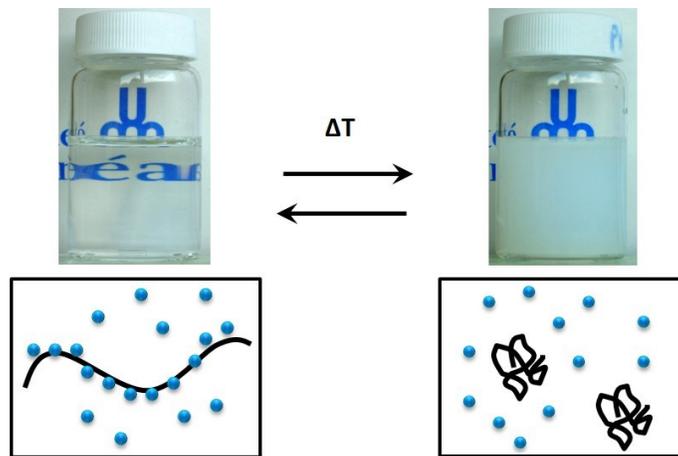


Figure 1.4. Visualisation optique de la transition de type LCST et représentation schématique du changement de conformation pelote à globule des chaînes dans l'eau.

1.2.1. Observation de la transition de phase par IR

Maeda et coll.⁴ ont étudié par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier FT-IR, les changements des interactions PNIPAM (deuté (proton de l'amide) ou non)-eau (D_2O et H_2O) et PNIPAM-PNIPAM lors de la transition pelote-globule. L'utilisation d'eau deutérée pour ce type de mesures est justifiée par le positionnement de la bande de déformation de l'eau deutérée vers les 1200 cm^{-1} évitant ainsi la superposition avec la bande amide I autour de 1620 cm^{-1} . Les auteurs ont observé des changements concernant les bandes caractéristiques du groupement amide et des groupements alkyles - notamment les fonctions isopropyles latérales - lors du chauffage de la solution.

Le mode amide II ($\sim 1560\text{ cm}^{-1}$ pour le PNIPAM non deutéré dans l'eau et $\sim 1470\text{ cm}^{-1}$ pour la version deutérée dans l'eau lourde) résulte à 60% des vibrations d'élongation N-H et à 40% de celle du couple C-N. Lorsque la solution de PNIPAM est chauffée au-dessus de la LCST ($34\text{ }^\circ\text{C}$ pour une solution à 0,5 % masse dans l'eau), la bande amide II du polymère se déplace vers les plus petits nombres d'onde à cause de la diminution des liaisons polymère-eau de type $-N-H\cdots O-H$. Les bandes attribuées à l'élongation et à la déformation des groupes C-H se déplacent elles aussi vers les plus petits nombres d'onde attestant de la déshydratation des groupements isopropyles latéraux lors de l'augmentation de température.

Enfin, le mode amide I attribué aux vibrations d'élongation C=O (bande à $\sim 1625\text{ cm}^{-1}$) non seulement se déplace vers les plus grands nombres d'onde mais sa bande change d'allure (Figure 1.5 A). La superposition de cette région des spectres pris à différentes températures fait apparaître un point isobestique à 1637 cm^{-1} signifiant la présence de deux espèces absorbantes. Une déconvolution à deux composantes (centrées à 1625 et 1650 cm^{-1}) est nécessaire pour cette région au-dessus de la LCST (Figure 1.5 C) alors qu'en dessous une composante gaussienne suffit (Figure 1.5 B). Les deux composantes présentes au-dessus de la transition ont été attribuées aux liaisons $C=O\cdots D-O$ (polymère-eau, 1625 cm^{-1}) et $C=O\cdots N-D$ (interactions inter et intra polymère-polymère, 1650 cm^{-1}). Dans l'état globulaire, les liaisons H polymère-eau existent encore mais un certain nombre a été remplacé par des liaisons polymère-polymère et les auteurs ont pu estimer que 13% des liaisons impliquant le groupement C=O se font avec le polymère lui-même (Figure 1.5D).

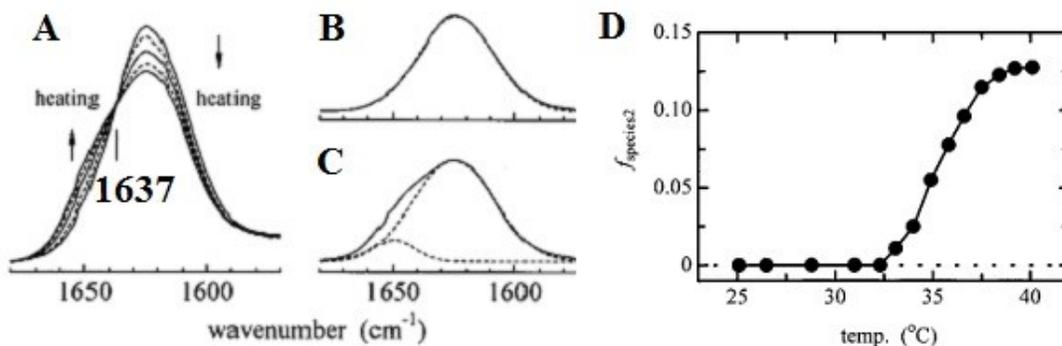


Figure 1.5. (A) Région de l'amide I du spectre IR d'une solution de PNIPAM-*d* dans de l'eau deutérée (0.5% masse) à différentes températures (25.1-40.1 °C). (B) Signal (ligne pleine) à 25.1 °C après soustraction de la ligne de base et déconvolution à un élément gaussien (ligne pointillée) centré à 1625 cm^{-1} . (C) Signal (ligne pleine) à 40.1 °C après soustraction de la ligne de base et déconvolution à deux éléments gaussiens (ligne pointillée) centrés à 1625 cm^{-1} et 1650 cm^{-1} . (D) Fraction molaire de groupements C=O du PNIPAM-*d* engagés dans une liaison hydrogène avec le groupement N-D dans une solution aqueuse deutérée en fonction de la température. Reproduction avec permission issue de la Réf. 4. Copyright (2000) American Chemical Society.

Maeda et coll. se sont aussi intéressés au cas du poly(diéthylacrylamide) PDEAM dans l'eau deutérée, sur lequel les groupements latéraux contiennent une amide tertiaire et non primaire.⁵ Les auteurs ont constaté qu'une déconvolution de Fourier en trois composantes (centrées à 1638, 1619 et 1599 cm^{-1} , Figure 1.6 a et b) était nécessaire pour la bande amide I en deçà et au-delà de la température de transition, comme cela a aussi été rapporté dans le cas du poly(N-vinyl-2-pyrrolidone).⁶ En raison de l'absence d'hydrogène sur l'amide du PDEAM, il est à exclure que le polymère forme des liaisons inter et intra moléculaires de type $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$. Les auteurs ont alors attribué la composante centrée à 1638 cm^{-1} aux vibrations du C=O qui n'intervient dans aucune liaison H (libre), celle à 1615 cm^{-1} aux vibrations du C=O lié à une molécule d'eau et celle à 1599 cm^{-1} aux C=O liés à deux molécules d'eau via un pont hydrogène. L'aire relative de la première composante (1638 cm^{-1}) augmente avec la température alors que celles des deux autres diminuent mais les variations sont faibles et les auteurs maintiennent que les groupes amides restent relativement hydratés au-dessus de la température de transition.

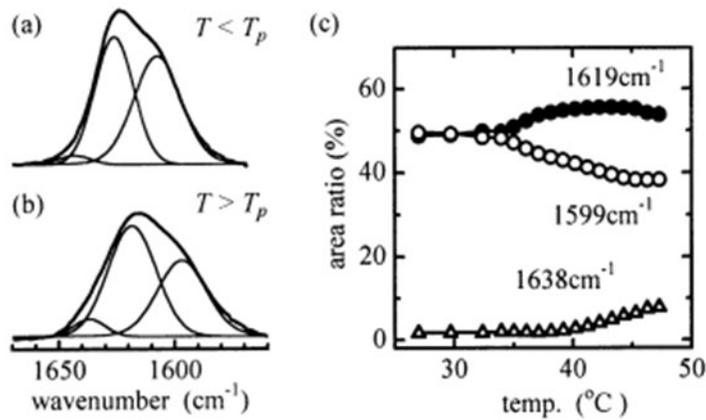


Figure 1.6. Région amide I du spectre d'une solution de PDEAM (10 % masse) dans l'eau deutérée et sa déconvolution en trois composantes gaussiennes à une température (a) en deçà (25 °C) et (b) au-delà (39 °C) de la transition. (c) Dépendance en température des aires de chacune des trois composantes gaussiennes. Reproduction avec permission issue de la Réf. 5. Copyright (2002) American Chemical Society.

Katsumoto *et al.* ont observé une séparation de phase liquide-liquide pour des solutions aqueuses (10 % masse) de poly(2-isopropyl-2-oxazoline) (PIPOZ).⁷ Ils ont aussi réalisé des mesures en spectroscopie infrarouge à différentes températures de solutions de PIPOZ en deçà et au-delà de la LCST (38.3 °C pour une solution à 2 % masse dans l'eau deutérée) qu'ils ont combinées à des calculs d'orbitales moléculaires ainsi qu'à des mesures spectrales de composés modèles comme le *N*,2-diméthylpropanamide. Leur intérêt s'est porté sur la région 1800-700 cm^{-1} , où ils ont observé une augmentation croissante de l'intensité de la bande associée à l'amide du PIPOZ (1630 cm^{-1}) lorsque la température augmente de 20 à 40 °C, indiquant une déshydratation progressive de ces groupements commençant en dessous de la température de transition. Leur étude porte surtout sur l'apparition de nouvelles bandes dans la région étudiée lorsque la solution est chauffée plusieurs heures au-delà de la température de transition attribuée à un changement de conformation des chaînes menant à la formation de structures cristallines.

Récemment, Li, Tang et Wu ont étudié plus en détail, par spectroscopies vibrationnelles, le processus de transition de phase de solutions de PIPOZ dans l'eau deutérée.⁸ Leur étude rapporte l'augmentation d'intensité d'une bande à 1631 cm^{-1} attribuée à la formation de ponts hydrogènes entre deux carbonyles via une molécule d'eau ainsi que celle d'une bande attribuée

à des groupements carbonyles libres (à 1649 cm^{-1}) lorsque la température augmente (Figure 1.7). Ils ont aussi attribué deux épaulements à 2991 et 3008 cm^{-1} comme étant associés aux vibrations asymétriques des $-\text{CH}_3$ entourés d'eau et des $-\text{CH}_3$ interagissant avec un carbonyle dans une liaison « hydrogène » intermoléculaire de type $-\text{CH}_3 \cdots \text{O}=\text{C}$. Leur intensité diminue avec une température croissante indiquant une déshydratation des $-\text{CH}_3$ et la rupture de la liaison en faveur de l'apparition de carbonyles libres ou partageant l'interaction avec une molécule d'eau lors de la transition. Un déplacement de 6 cm^{-1} des signaux attribués aux $-\text{CH}$ et $-\text{CH}_3$ ainsi qu'un déplacement de 4 cm^{-1} du signal associé aux $-\text{CH}_2$ en Raman ont été rapportés.

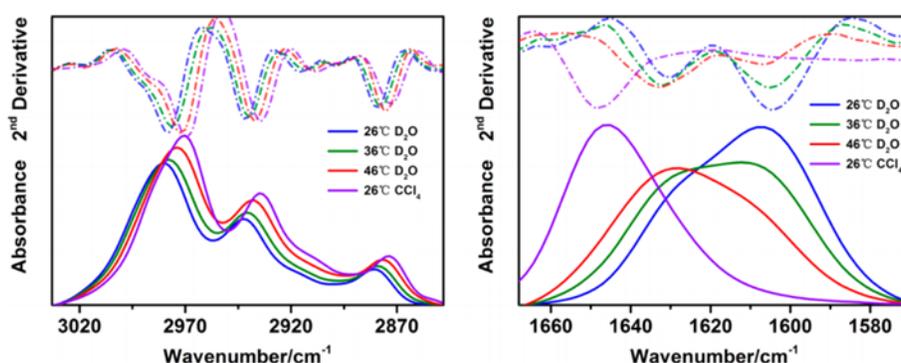


Figure 1.7. Régions de spectres IR et les dérivées secondes correspondantes d'une solution de PIPOZ dans le D_2O à 26, 36 et 46 °C et dans le CCl_4 à 26°C. Reproduction avec permission issue de la Réf. 8. Copyright (2015) American Chemical Society.

Par des techniques d'analyses en spectroscopie infrarouge (spectroscopie de corrélation à deux dimensions) plus poussées, les auteurs ont pu établir un ordre des événements conduisant au changement de conformation gauche-*trans* observé par Katsumoto (Figure 1.8): une déshydratation globale des groupements, la formation de carbonyles libres ou liés à une molécule d'eau commune, la rupture des liaisons $-\text{CH}_3 \cdots \text{O}=\text{C}-$ et la réorganisation des groupements latéraux menant au changement de conformation *trans* du squelette conduisant, à temps de chauffage prolongé, à des structures cristallines.

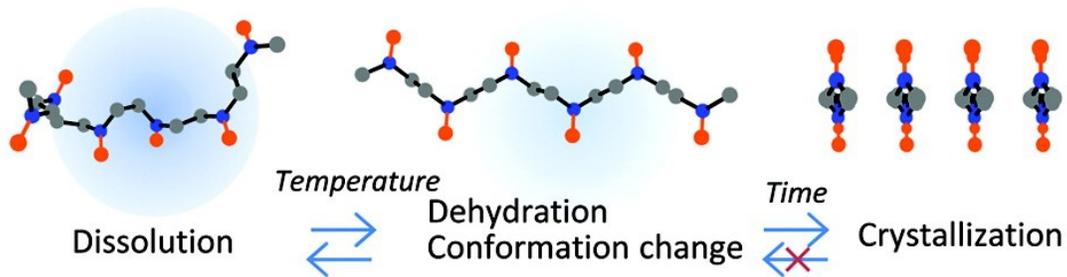


Figure 1.8. Changement de conformation gauche-*trans* au-dessus de la LCST et en fonction du temps du PIPOZ en solution. En rouge, sont représentés les groupements isopropyles latéraux, en bleu l'amide et en gris les méthylènes. Reproduction avec permission issue de la Réf. 7. Copyright (2002) American Chemical Society.

Dans la plupart des cas, la transition est réversible lorsque la solution est refroidie à température ambiante et les chaînes retrouvent la conformation de pelote en quelques secondes ou plusieurs heures dépendamment de la température à laquelle la solution a été chauffée.⁹ Néanmoins, comme dans le cas de la dénaturation de protéines, la transition peut ne pas être entièrement réversible et peut conduire à une cristallisation en solution aqueuse des chaînes ce qui est le cas de la PIPOZ.

1.2.2. Techniques de détermination de la température de transition de phase

Expérimentalement, deux températures peuvent être déterminées : la température de démixtion, T_{onset} , correspondant à la température au-delà de laquelle les chaînes commencent à s'agréger, et la température de point trouble T_{cp} (*cloud point temperature*), qui correspond à la température à laquelle la solution devient turbide. Les deux techniques les plus courantes utilisées pour déterminer la température de transition sont la calorimétrie différentielle à balayage (*Differential scanning calorimetry*, DSC) et la turbidimétrie.

La technique DSC est basée sur la mesure de différence de températures entre une cellule comprenant une solution aqueuse de macromolécules et une cellule remplie d'eau (ou solutions tampons) lors d'un chauffage à vitesse constante. Cette différence de températures est alors convertie en énergie nécessaire à fournir pour maintenir les deux cellules à la même température. Le thermogramme généralement obtenu représente la capacité calorifique, qui correspond à l'énergie qu'il faut apporter à un corps pour augmenter sa température de 1 K, en fonction de la température. Le phénomène de LCST est un phénomène endothermique comme illustré à la Figure 1.9 et le thermogramme comprend un endotherme plus ou moins large dépendamment du polymère, de sa concentration et de la vitesse de chauffage. Deux températures caractérisant la transition peuvent alors être déterminées : T_{onset} , la température de début de transition et T_{max} , la température au maximum de la capacité calorifique. L'enthalpie de transition ΔH correspond à l'aire sous le pic et représente l'énergie par mole (en général calculée par mole d'unités monomères) à fournir pour parvenir au changement de conformation des chaînes. Enfin, la différence de ligne de base avant et après la transition ΔC_p est habituellement considérée comme une indication de la diminution des interactions eau-polymère au-delà de la transition.

La technique de turbidimétrie consiste à mesurer la variation de transmittance (à une longueur d'onde) d'une solution aqueuse de polymère en fonction de la température. La chute en transmittance peut être plus ou moins abrupte pour les mêmes raisons que l'endotherme peut être large. Différentes positions du point à T_{cp} sont utilisées dans la littérature : la température à partir de laquelle la turbidité de la solution apparaît, la température au point d'inflexion ou encore la température à un certain pourcentage de transmittance (exemple : à 80% de transmittance ou 20% de diminution de transmittance).

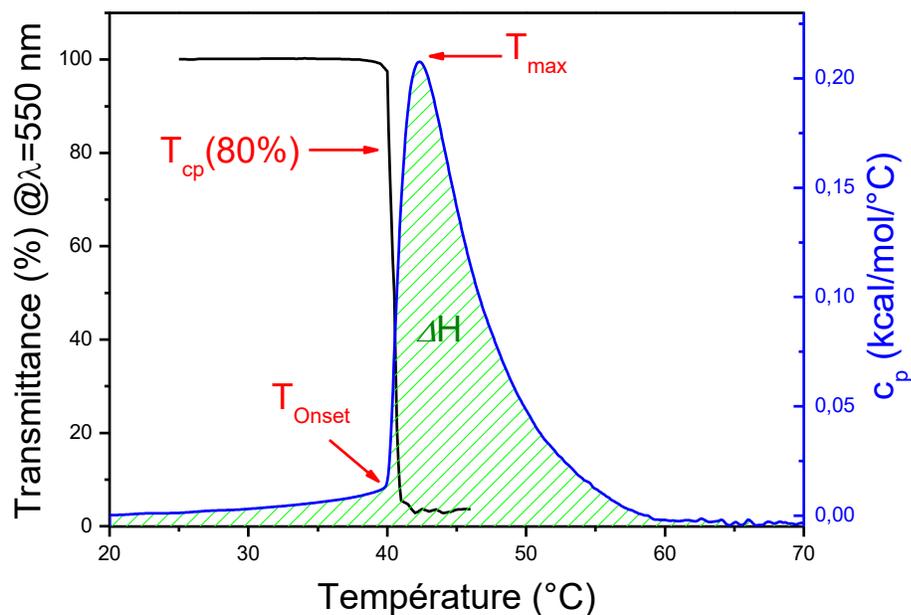


Figure 1.9. Variation de turbidité (ligne noire) et endotherme microcalorimétrique (ligne bleue) typiques d’une solution aqueuse de PIPOZ ($M_n = 10 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$, $1 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) avec T_{onset} température de démixion, T_{max} : maximum de la capacité calorifique, T_{cp} : température de point trouble.

1.2.3. Coopérativité de la transition

Au début des années 1990, Matsuyama *et al.* ont proposé un modèle impliquant l’hydratation pour décrire la microséparation de phase de solutions aqueuses de poly(éthylène glycol). En considérant des liaisons hydrogènes polymère-eau aléatoires et indépendantes entre elles, leur modèle prédit la présence d’une zone circulaire de miscibilité.¹⁰ Pour des masses moléculaires de PEO inférieures à $200 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$ la variation de température de point trouble avec la composition ($0 < \phi < 0.5$) du mélange augmente progressivement de $50 \text{ }^\circ\text{C}$. Par contre, pour des masses molaires supérieures à $200\,000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, la zone d’immiscibilité du PEO est circulaire. Le PEO ayant une telle masse molaire est immiscible de 160 à $240 \text{ }^\circ\text{C}$ pour des compositions $0.15 < \phi < 0.4$. Néanmoins, ce modèle n’est pas applicable dans le cas de polymères thermosensibles présentant une agrégation abrupte des chaînes lors de la transition, comme c’est le cas du PNIPAM. Les mêmes auteurs ont alors dérivé leur premier modèle pour introduire la notion de coopérativité qui implique que les liaisons H soient interdépendantes.¹¹ Dans le cas

d'une hydratation coopérative, une molécule d'eau formera une liaison H avec le polymère d'autant plus facilement qu'une molécule d'eau voisine interagit déjà avec la chaîne. Dans le cas du PNIPAM, lorsqu'une molécule d'eau réussit à former une liaison H avec un groupement amide du polymère elle induit un déplacement des groupements hydrophobes isopropyles environnants. La molécule d'eau suivante aura plus d'espace accessible, la formation de liaisons H eau-polymère sera donc facilitée. L'hydratation est alors segmentée le long de la chaîne donnant lieu à une conformation de type « collier de perles » comme représenté sur la Figure 1.10.

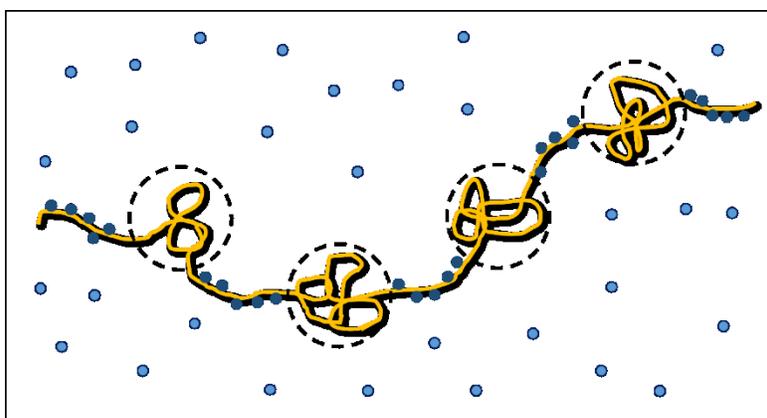


Figure 1.10. Représentation schématique du « collier de perles » relié à la notion de coopérativité de la transition pour le PNIPAM. Adapté avec permission issue de la Réf. 11. Copyright (2005) American Chemical Society.

Lorsque la solution est chauffée autour de la LCST, la longueur moyenne des segments diminue brusquement car la déshydratation est aussi coopérative : c'est tout le segment qui se déshydrate simultanément. C'est ce phénomène qui se traduit par une transition abrupte. Les segments en pelotes ou « perles » eux, s'agrègent. Par microcalorimétrie, il est possible de déterminer le nombre d'unités coopératives N_{UC} en calculant le ratio de l'enthalpie de van't Hoff ΔH_{VH} (enthalpie de transition par segment de polymère) sur l'enthalpie de transition ΔH (enthalpie de transition par mole d'unités monomères). Tiktopulo *et al.* ont montré, grâce à des mesures de DSC de solution de PNIPAM ($M_n = 7000 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$), que l'enthalpie de transition d'une unité coopérative est 120 fois plus faible que celle d'une chaîne de PNIPAM.¹² Cela

indique alors que la déshydratation du polymère n'est pas un processus global instantané mais le résultat de la déshydratation indépendante d'unités coopératives ($N_{UC}=120$) dont le poids moléculaire est de l'ordre de $60 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$.

1.2.4. Facteurs influant la LCST

Différents facteurs ont une influence sur la LCST d'un polymère en solution aqueuse. La structure des groupements hydrophobes (notamment latéraux) a son importance de même que la concentration de la solution et la masse molaire dans certains cas.

1.2.4.a. Effets structurels

Le phénomène de LCST repose sur les interactions polymère-polymère et polymère-eau dont la force et le nombre dépendent des groupements chimiques présents sur la chaîne ainsi que de leur agencement. Maeda et coll. ont montré que ces interactions peuvent être estimées par IR (*cf.* section 1.2.1).⁴ Ils ont aussi étudié les changements spectroscopiques en fonction de la température de solutions aqueuses de trois différents polyacrylamides dont la structure du groupement alkyl diffère: le PNIPAM, le poly(N-propylacrylamide) PNPAM et le poly(cyclopropylacrylamide) PcPAM.¹³ Ils ont observé que $LCST(\text{PNPAM}) < LCST(\text{PNIPAM}) < LCST(\text{PcPAM})$, même si une telle conclusion n'est peut-être pas tout à fait valable en raison des masses molaires différentes (respectivement 11, 700 et $140 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$; pour les effets de la masse molaire sur la LCST, *cf.* section 1.2.4.b). La surface accessible par l'eau dans le cas d'un groupement propyle linéaire est plus importante que celle d'un groupement isopropyle.¹⁴ Lors de la dissolution du PNPAM, la réorganisation des molécules d'eau autour des groupements n-propyles va entraîner une perte d'entropie plus importante que dans le cas du PNIPAM et par conséquent favoriser une transition à une LCST plus faible que pour le PNIPAM. Pour expliquer la meilleure solubilité du PcPAM, les auteurs suggèrent que la tension due aux angles du cycle propyle diminue le recouvrement des nuages électroniques qui a pour effet d'augmenter l'hydrophilie du groupement. Les changements spectroscopiques de la bande amide I du PNPAM sont similaires à ceux du PNIPAM : une seule composante à $T < LCST$ associée à $\text{C}=\text{O}\cdots\text{D}_2\text{O}$, deux composantes au-dessus de la LCST associée à $\text{C}=\text{O}\cdots\text{D}_2\text{O}$ et à l'apparition de liaisons $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$. Ceux du PcPAM en revanche sont différents et impliquent

plus de deux composantes au-dessus de la LCST soulignant l'influence de la structure de l'unité monomère sur les modes de liaisons hydrogènes.

Kano et collègues ont aussi rapporté une LCST plus importante dans le cas du PNIPAM que dans celui du PNPAM (avec des masses moléculaires comparables, respectivement de 553 et 361 kg.mol⁻¹).¹⁵ Ils ont aussi observé, en comparant le comportement en solution de poly(propylacrylamide)s et de poly(propylmethacrylamide)s, que la présence d'un groupement methyl sur la chaîne principale augmentait l'hydrophilie (donc la LCST) du polymère. Les températures de transitions de pelote-globule ainsi que les transitions de phase volumiques de micro- et de macrogels des mêmes polymères suivent la même tendance : PNIPMAM > PNIPAM > PNPAM > PNPAM. Les auteurs ont suggéré la présence de potentielles liaisons H entre le -CH₃ et l'eau entraînant l'agrégation de molécules d'eau supplémentaires autour de la chaîne principale augmentant l'hydrophilie globale.

L'effet de la longueur du groupement alkyle latéral a aussi été abordé dans plusieurs études des propriétés en solution de différentes poly(2-alkyl-2-oxazolines).¹⁶ Il a été rapporté que la LCST des poly(2-alkyl-2-oxazoline)s dépend du caractère hydrophobe du groupement fonctionnel latéral. Un groupement court méthyle procure une solubilité totale dans l'eau au polymère correspondant (PMEOZ) alors qu'un groupement plus hydrophobe conduit à une solubilité partielle (en dessous de la LCST) voire inexistante comme dans le cas de la poly(2-butyl-2-oxazoline) ou la poly(2-phenyl-2-oxazoline) comme illustré à la Figure 1.11.

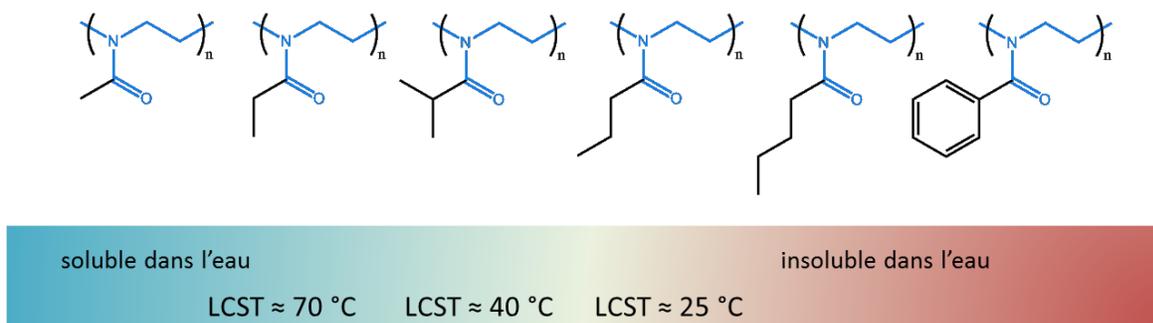


Figure 1.11. Série de poly(2-alkyl-2-oxazolines) dont la solubilité diminue avec le caractère hydrophile du groupement latéral.

L'emplacement de l'amide a aussi son influence sur l'hydrophilie du polymère. Aseyev *et al.* ont publié une revue exhaustive sur les polymères neutres thermosensibles.¹⁷ Ils ont rapporté, en comparant notamment des isomères structurels du PNIPAM, que le poly(vinyl isobutyramide) dont l'agencement des groupements C=O et NH du groupe amide est l'inverse de celui dans le PNIPAM, possède une meilleure solubilité. La présence de l'atome d'azote sous forme d'amide tertiaire sur la chaîne principale, par opposition à une position sur les groupements latéraux, augmente aussi la solubilité.

Enfin, il est important de mentionner que, dans le cas de copolymères, le rapport monomère hydrophile/hydrophobe est à considérer et permet de moduler la valeur de la LCST. Park et Kataoka ont synthétisé différents copolymères gradients à base de polyoxazolines et ont observé une modulation de la LCST sur plusieurs dizaines de degrés Celsius, en fonction de la fraction molaire de chaque comonomère. Ils ont rapporté la linéarité de la variation de LCST avec la fraction molaire en PETOZ ou PnPOZ dans le cas des copolymères PIPOZ-PETOZ (pour lequel la LCST augmente avec la fraction molaire de 2-ethyl-2-oxazoline (Figure 1.12A)) et PIPOZ-PnPOZ (la LCST diminue lorsque la fraction molaire de *n*-propyl-2-oxazoline augmente (Figure 1.12B)).^{16c,16b} En revanche, la LCST d'un copolymère statistique de PnPOZ-PETOZ ne varie pas de façon linéaire.^{16b} Huber et Jordan ont étudié les variations de LCST de solutions aqueuses de copolymères gradients à base de PIPOZ et d'autres polyoxazolines ayant un groupement alkyle latéral PnPOZ, PBuOZ, PNONOZ plus hydrophobe.^{16a} Dans tous les cas, la LCST diminue lorsque la fraction de comonomère augmente et lorsque son hydrophobie augmente aussi.

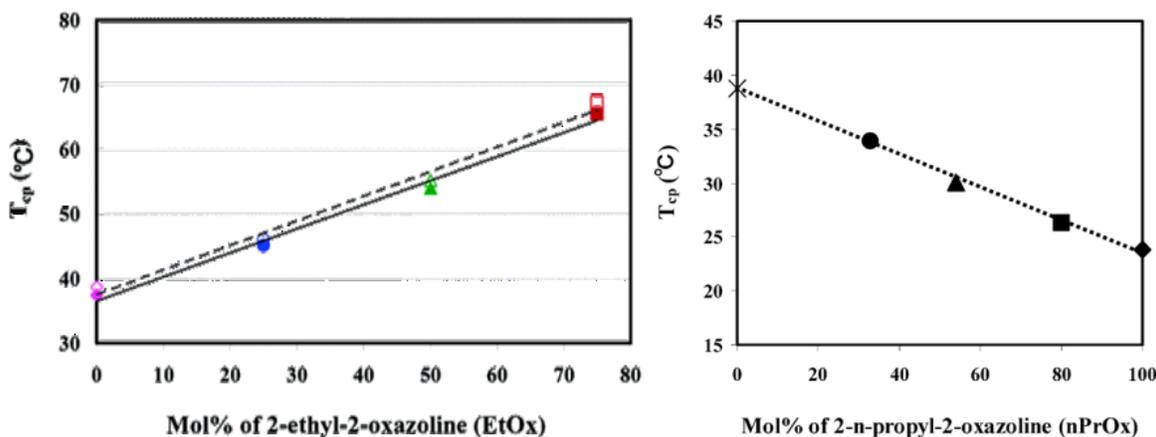


Figure 1.12. Dépendance des points troubles ($\lambda = 500$ nm) de solutions (1 % masse) de copolymères gradients à base de PIPOZ en fonction de la fraction molaire du comonomère dans le polymère final (A) Copolymères PIPOZ-*grad*-PETOZ dans l'eau (ligne) et dans 150mM de NaCl (ligne pointillée) (Reproduction avec permission issue de la Réf. 16c. Copyright (2006) American Chemical Society) (B) Copolymères PIPOZ-*grad*-PnPOZ dans une solution de PBS 10 mM à pH=7.4. Reproduction avec permission issue de la Réf. 16b. Copyright (2007) American Chemical Society.

1.2.4.b. Influence de la masse molaire du polymère

Zhu et coll. ont étudié la transition de phase de PDEAM de différentes masses molaires en solution aqueuse par turbidimétrie et microcalorimétrie.¹⁸ Les masses molaires considérées étaient comprises entre 5 et 1 300 kg.mol⁻¹. Une dépendance inverse de la LCST (diminution d'une dizaine de degrés en comparant les masses extrêmes) avec la masse molaire a été rapportée. Il en est de même pour la variation de l'enthalpie et de l'entropie de transition déterminées par microcalorimétrie. Les auteurs expliquent cette tendance par le fait que pour une concentration massique donnée, une chaîne de polymère courte sera forcée d'interagir avec plus de molécules d'eau qu'une chaîne longue et apportera donc plus d'ordre au système ce qui diminuera l'entropie de la solution. Il est aussi connu que le paramètre d'interaction χ diminue lorsque la masse molaire augmente à cause d'une diminution du volume molaire des chaînes, et qu'il est aussi proportionnel à l'énergie qu'il faut fournir pour rompre les liaisons polymère-eau.¹⁹ Il en résulte que l'énergie nécessaire pour induire la transition sera plus élevée pour de

plus courtes chaînes. Il est intéressant de noter que les variations de ces trois grandeurs (T_{cp} , ΔH , ΔS) sont plus marquées pour les plus faibles masses molaires étudiées ($< 500 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Cette dépendance inverse de la LCST avec la masse molaire a aussi été observé dans le cas de solutions aqueuses de poly(*N*-vinylpiperidone), pour lesquelles une chute d'une vingtaine de degrés de la température de transition de phase est observée lorsque la masse molaire augmente de 5 à $8,3 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$.²⁰ Winnik et coll. ont montré que la LCST de la poly(2-isopropyl-2-oxazoline) PIPOZ²¹ suivait la même tendance (pour des masses molaires étudiées inférieures à $10\,000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$). Les travaux de Du Prez *et al.* et ceux de Schubert *et al.* ont montré un comportement similaire pour d'autres poly(2-alkyl-2-oxazoline)s comme la PETOZ²² et PnPOZ²³ comme illustré à la Figure 1.13. Néanmoins, dans le cas de la PIPOZ, l'enthalpie de transition augmente avec la masse molaire ce qui diffère de la tendance observée dans le cas du PDEAM.^{21b} Il semble donc que, pour ce polymère, le groupement carbonyle ait plus de facilité à former des liaisons hydrogènes avec l'eau lorsque son degré de polymérisation est plus élevé. Cette observation est cohérente avec les études de diffusion de la lumière de Chen *et al.* sur la PETOZ qui ont montré que l'enthalpie de dilution diminue pour des masses molaires croissantes.²⁴

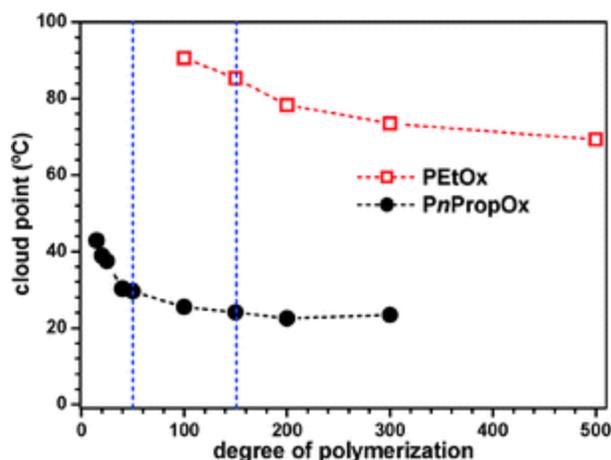


Figure 1.13. Points troubles de solutions aqueuses ($5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) de PETOZ (ou PEOx) et de PnPOZ (ou PnPropOx) de différentes masses moléculaires. Reproduction issue de la Réf.23 avec autorisation de The Royal Society of Chemistry.

Dans le cas du PNIPAM, plusieurs observations contradictoires sont rapportées. Plusieurs groupes n'ont pas observé d'influence de la masse moléculaire sur la LCST (à concentration constante) : dans le cas de masses élevées avec l'étude de Fujishige et coll.²⁵ sur des PNIPAMS de 50 à 8400 kg.mol⁻¹ et celle de Tiktopoulo *et al.* (11 - 370 kg.mol⁻¹)²⁶ ou encore celle de Takei *et al.* sur des courtes chaînes de PNIPAM (1 – 8 kg.mol⁻¹)²⁷. Tong et coll. ont rapporté une légère augmentation de quelques degrés de la LCST du PNIPAM lorsque le degré de polymérisation est doublé dans une gamme de masses molaires de l'ordre de 10 kg.mol⁻¹.²⁸

Pourtant, Schild et Tirrell avaient montré la dépendance inverse de la LCST en 1990 avec une gamme de PNIPAMs dont la masse molaire variait de 5 à 160 kg.mol⁻¹, mais dont l'indice de polymolécularité (PDI) était élevé (> 2).²⁹ Plus récemment, les travaux de Jeong *et al.* sur des PNIPAMs dont le PDI est plus faible ont montré la même tendance.³⁰ Xia *et al.* ont fait la même observation en étudiant des solutions aqueuses de PNIPAMs dont la polymolécularité était très faible (PDI < 1,15).³¹ Ils ont synthétisé, par polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP), permettant un contrôle de la distribution des masses, plusieurs PNIPAMs de masses molaires (3 à 17 kg.mol⁻¹) similaires à partir d'amorceurs différents conduisant à des extrémités de chaînes d'hydrophilies différentes. Lorsque sont comparés les PNIPAMs contenant les mêmes extrémités de chaînes, la LCST diminue et l'enthalpie de transition augmente légèrement lorsque la masse molaire augmente. Qiu *et al.* ont rapporté peu de variation de l'enthalpie de transition avec la masse molaire (< 50 kg.mol⁻¹) mais ont observé un élargissement de l'endotherme lorsque la masse molaire diminue.³² Furyk *et al.* ont à la même époque montré que pour des masses molaires élevées (> 50 kg.mol⁻¹) de PNIPAMs (terminaisons α : variables ; terminaisons ω : -CH₃) la masse molaire ou la polymolécularité n'ont qu'un faible effet sur la LCST.³³

1.2.4.c. Influence des extrémités de chaînes

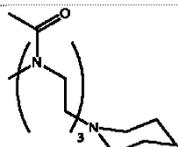
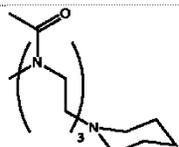
En comparant des PNIPAMs de masses molaires similaires, mais contenant des extrémités de chaînes différentes, Qiu *et al.* ont observé que l'hydrophobie des extrémités de chaîne avait aussi un effet important, notamment sur les plus faibles masses molaires.³² Comme l'étude de Xia *et al.* précédemment citée l'a démontré, grâce à la synthèse de PNIPAMs de masses molaires ($M_n < 50$ kg.mol⁻¹) et extrémités de chaînes judicieusement choisies (terminaisons α : variables ; terminaisons ω : -Cl), un groupement terminal hydrophile va

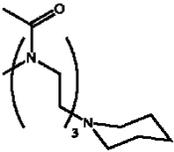
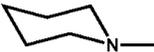
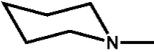
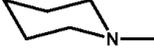
augmenter la température de transition alors qu'un groupement hydrophobe la diminue. Cet effet est d'autant plus marqué que les chaînes sont courtes. Remplacer une extrémité de chaîne amide primaire par un groupe phénylamide entraîne une chute de la LCST de près de 8 °C pour des chaînes de 3 kg.mol⁻¹. Cette différence s'explique encore une fois par le fait que diminuer la polarité d'un groupe terminal diminue l'entropie du système car sa solubilisation impliquera plus d'organisation des molécules d'eau environnante. Furyk *et al.* ont appuyé la conclusion de Xia *et al.* rapportant que les effets de polarité ou de structure des extrémités de chaînes ne se visualisaient que dans le cas de très faibles masses molaires.³³ Dans le cas de groupes terminaux alkyles, une augmentation de la longueur des extrémités de chaînes entraîne une diminution de la LCST comme l'on montré Wei *et al.* avec des PNIPAMs sont assez longs, la macromolécule alors amphiphile en dessous de sa LCST peut s'auto-assembler en solution et la taille du groupement alkyl aura aussi une influence sur les paramètres d'auto-assemblage.³⁴

Plus récemment, Winnik et coll. ont étudié toute une série de PNIPAMs téléchéliques fonctionnalisés aux extrémités de chaînes par différents groupes hydrophiles et hydrophobes.³² La variation de la LCST de ces polymères suit les tendances décrites plus haut : plus les groupements terminaux sont hydrophobes moins la LCST est élevée. Cet effet est maximal pour les plus petites chaînes (7 kg.mol⁻¹) puisqu'à concentration égale en polymères, la concentration en extrémités de chaînes est plus élevée pour les plus basses masses molaires. Néanmoins, leur effet sur l'enthalpie de la transition n'est pas significatif. Huber *et al.* ont étudié l'effet de différents groupements terminaux sur la LCST d'une série de PIPOZ de faibles masses molaires (~ 3 kg.mol⁻¹).³⁵ Ils ont ainsi rapporté qu'augmenter la taille d'un alkyle terminal (de méthyle à nonyle) diminue drastiquement la LCST (de 19 °C). Ils ont aussi observé que des groupements terminaux oligo(oxyde d'éthylène) diminuent la LCST, sans doute à cause du caractère amphiphile de la molécule finale. Ils ont souligné que comparativement aux effets des extrémités de chaînes sur le PNIPAM, leur influence sur la PIPOZ est plus marquée. Kataoka *et al.* ont pour leur part rapporté une diminution de près de 4 °C de la LCST lorsque le groupement –OH en position α est remplacé par un acrylate dans le cas de PIPOZ de 4,5 kg.mol⁻¹ contenant un –CH₃ en position terminale ω .³⁶ Le Tableau 1.1 répertorie les valeurs de températures de transitions en fonction de différentes fonctions terminales sur les PNIPAM et PIPOZ.

Pour résumer ces études, la LCST est affectée par la masse molaire et les extrémités de chaînes lorsque la masse molaire du polymère est faible (< 50 kg.mol⁻¹).

Tableau 1.1. Températures de points troubles rapportés pour des PNIPAM et PIPOZ en fonction des leurs groupements terminaux. La valeur de transmittance choisie pour déterminer T_{cp} est inscrite entre parenthèses.

	M_n (kg.mol ⁻¹)	Conc. (g.L ⁻¹)	Terminaison α	Terminaison ω	T_{cp} (°C)
PNIPAM ³¹ $T_{cp}(50\%)$	20,5	10	-CH ₂ CH(CH ₃)CONHCH(CH ₃)	-Cl	36
			-CH ₂ CH(CH ₃)CONH ₂	-Cl	36,3
	21		-CH ₂ CH(CH ₃)COOC ₂ H ₅	-Cl	35,2
	25		-CH ₂ CH(CH ₃)CONHPh	-Cl	34,2
PNIPAM ³³ $T_{cp}(\text{onset})$	45,8	10	-CH ₂ C(CH ₃)CNCONH ₂	-CH ₃	30,2
			-CH ₂ C(CH ₃)CNCONHCPH	-CH ₃	29,7
PNIPAM ³⁴ $T_{cp}(99\%)$	10	0,2	-C ₁₂ H ₂₅	-COOH	34
			-C ₂ H ₅	-COOH	37
			-C ₁₂ H ₂₅	-COOCH ₂ C ₆ H ₄ B(OH) ₄	31
			-C ₂ H ₅	-COOCH ₂ C ₆ H ₄ B(OH) ₄	33
PNIPAM ³² T_{cp}	7	0,5	-CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₂ OH	40,3
			-CH ₂ C≡H	-CH ₂ C≡H	35,8
			-CH ₂ CH ₂ Cl	-CH ₂ CH ₂ Cl	34,8
			-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	32,8
			-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	26,8
PIPOZ ^{21a} $T_{cp}(99\%)$	9,6	10	-CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₂ CH ₂)	-OH	37,5
	9,7		-CH ₃	-OH	37,3
PIPOZ ³⁵ $T_{cp}(90\%)$	3,2	20			53

2,8			47	
2,9	-CH ₃		48	
3,9	-CH ₃		47	
4,1	-(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃		42	
4,0	-(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	-(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₃	42	
PIPOZ ³⁶	-CH ₃	-Acrylate	48,5	
<i>T_{cp}</i> (50%)	4,5 1	-CH ₃	-OH	52

1.2.4.d. Influence de la concentration de la solution

Park *et al.* ont observé une dépendance inverse de T_{cp} avec la concentration en Me-PIPOZ-OH de 4,3 à 9,7 kg. mol⁻¹.^{21a} La valeur de la température de transition diminue de 2.5 °C lorsque la concentration massique augmente de 0.1 à 10 % dans une solution tampon de phosphate salin. Cette tendance a aussi été rapportée, dans le cas de Me-PIPOZ-OH et Me-PIPOZ-acrylate de 4,5 kg.mol⁻¹.³⁶ Une diminution de ~ 12 °C (T_{cp}) est mesurée lorsque la concentration de la solution augmente de 1 à 10 g.L⁻¹. Cette variation est d'autant plus marquée que la masse molaire du polymère est faible. Dans le cas du PNIPAM, Furyk *et al.* ont fait les mêmes observations.³³ Pour des solutions aqueuses allant de 1 à 50 g.L⁻¹, une différence de T_{cp} de ~ 2.4 °C a été constatée pour de PNIPAM de 45,8 kg.mol⁻¹ alors qu'elle n'est que de ~ 0.4 °C dans le cas d'un PNIPAM de 384 kg.mol⁻¹.

1.3. Polymères thermosensibles associatifs en solution aqueuse

1.3.1. Polymères thermosensibles associatifs en solution aqueuse

« Polymères associatifs » est un terme utilisé pour décrire des macromolécules solubles et qui comprennent des groupements fonctionnels (en général hydrophobes) pouvant s'associer et conduire à la formation de structures auto-assemblées. Lorsque le(s) groupement(s) hydrophobes sont terminaux, on parle de polymères hydrophobiquement modifiés (HMPs), et deux cas de figure sont à considérer :

- Le polymère comprend un groupement terminal fonctionnel, il est dit semi-téléchélique et peut s'assembler sous forme de micelles étoiles au-delà d'une concentration appelée Concentration d'Agrégation Critique (CAC) par rapprochement avec la concentration micellaire critique pour les tensioactifs (Figure 1.14).
- Le polymère comprend un groupement terminal fonctionnel à chaque extrémité de chaîne. Il est alors téléchélique et, au-delà de la CAC, conduit à l'auto-assemblage des chaînes en micelles en fleur, les extrémités de chaque chaîne étant confinées au cœur de la même micelle. En outre, des chaînes peuvent créer des ponts entre micelles et conduire à l'agrégation de ces dernières ou à la formation d'un gel (Figure 1.14).

À très faible concentration, la solubilisation d'un polymère (semi)téléchélique consiste en la dispersion d'unimères dans l'eau. Lorsque la concentration atteint une concentration seuil (CAC) des micelles se forment par assemblage d'un nombre N_{agg} (nombre d'agrégation) de chaînes et sont composées d'un cœur hydrophobe et d'une couronne polymérique hydrophile. La force motrice de cet auto-assemblage est l'effet hydrophobe qui tend à diminuer l'énergie de surface des groupements hydrophobes exposés à l'eau en les rassemblant. Les trois paramètres caractéristiques de micelles polymériques sont le nombre d'agrégation N_{agg} , la valeur de la CAC et leur taille. Ces valeurs sont en général obtenues par diffusion de la lumière (DLS), diffusion des neutrons aux petits angles (SANS) ou encore via l'utilisation d'une sonde de fluorescence. Lorsque le polymère est thermosensible, l'application d'une variation de température conduit à une modification de la structure auto-assemblée et engendre un changement de propriété de la solution.

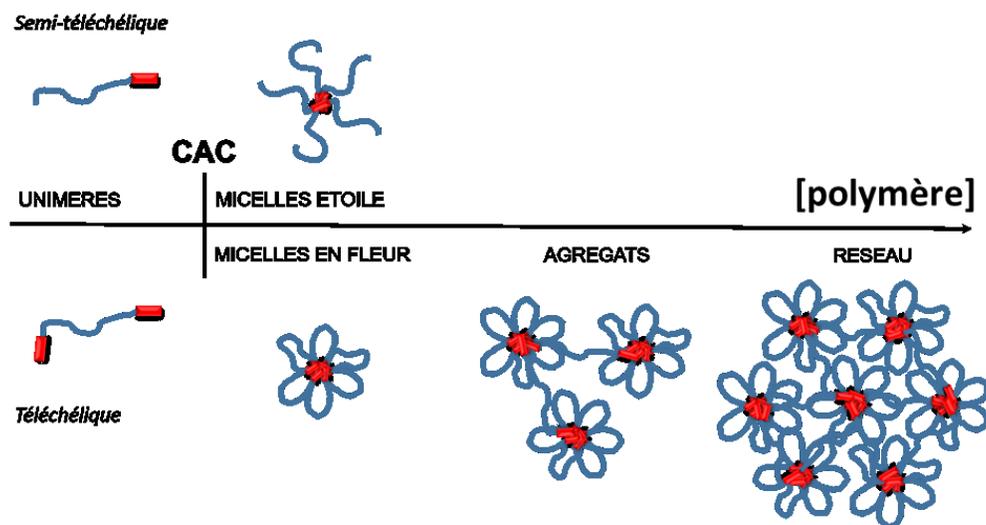


Figure 1.14. Représentation schématique de la micellisation dans l'eau de polymères (bleu) semi- et téléchéliques comprenant des bouts hydrophobes (rouge).

Les polymères associatifs suscitent l'intérêt de par leurs applications dans le domaine des revêtements à base d'eau³⁷, celui des cosmétiques³⁸ ou encore dans le domaine biomédical pour la vectorisation et le relargage de principes actifs³⁹.

Par la suite, les polymères thermosensibles téléchéliques comprenant des groupements alkyles terminaux seront préférentiellement considérés.

1.3.1.a. Propriétés d'auto-assemblage de polymères téléchéliques thermosensibles fonctionnalisés aux extrémités par des groupements alkyles

De nombreuses études sur les propriétés en solution aqueuse de polymères associatifs concernent des PEGs (ou PEOs lorsque $M_n > 20\,000\text{ g.mol}^{-1}$) modifiés avec différents groupements hydrophobes, de longueur et composition variées. Deux modèles décrivant la structure des micelles en ressortent. Le modèle d'association fermé dans lequel la micelle en fleur est considérée comme un objet isolé et son nombre d'agrégation est constant face à la concentration. Les travaux de Yekta⁴⁰ et ceux de Pham⁴¹ sur des PEG ($M_n = 34\text{-}51\text{ kg.mol}^{-1}$) modifiés avec des groupements alkyles $\text{-C}_{16}\text{H}_{33}$ et $\text{-C}_{18}\text{H}_{37}$ adhèrent à ce modèle et les mesures de fluorescence ou de DLS combinée à la viscosimétrie, indiquent que les micelles comportent une vingtaine de chaînes dans des solutions de concentration en polymère allant de 0,02 à 1 g.L⁻¹

¹. A l'opposé, le modèle d'association ouverte caractérise les systèmes dans lesquels le nombre d'agrégation augmente avec la concentration. Vorobyova *et al.* ont publié des études de fluorescence concernant des PEG ($M_n = 35 \text{ kg.mol}^{-1}$) terminés par des groupements $-\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ ⁴² et $-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ ^{42b}. Ils ont rapporté une augmentation du nombre d'agrégation de $N_{\text{agg}} = 21$ pour une concentration en polymère inférieure à 10% massique à $N_{\text{agg}} = 35$ lorsque la concentration est supérieure à 10% massique pour des PEOs terminés par des groupements $-\text{C}_{16}\text{H}_{33}$. Ils ont observé la même tendance pour des PEOs terminés par des $-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$, où $N_{\text{agg}} = 23$ pour une solution à $2,1 \text{ g.L}^{-1}$ (aucune valeur de N_{agg} n'est donnée pour des concentrations supérieures en polymère). Kujawa *et al.* ont observé cette tendance dans le cas de PNIPAMs fonctionnalisés avec les mêmes groupements terminaux.⁴³ Beaudoin *et al.* ont rapporté un comportement similaire pour un PEO fonctionnalisé avec $-\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ ($M_n = 32 \text{ kg.mol}^{-1}$).⁴⁴ D'autres études soutiennent chacun modèle d'association et aucun consensus n'a vraiment été établi.

Ce qu'il ressort plus clairement des travaux sur les polymères associatifs téléchéliques en solution :

(1) Le nombre d'agrégation N_{agg} dépend de la masse molaire du polymère : plus elle est élevée, moins il y a de chaînes par micelle. Par exemple, Kadam *et al.* ont observé une diminution du nombre d'agrégation (de 25 à 17) lorsque la masse molaire de PEGs fonctionnalisés avec des groupements $-\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ augmente de 10 à 20 kg.mol^{-1} .⁴⁵ Le même phénomène a été observé par Kujawa *et al.* pour des PNIPAM fonctionnalisés par des $-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$: N_{agg} diminue de 27 à 16 lorsque la masse molaire du PNIPAM augmente de 12 à 49 kg.mol^{-1} (pour des solutions à 1 g.L^{-1}).⁴³ Obeid *et al.* ont étudié l'auto-assemblage de PIPOZ téléchéliques (terminaisons $-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$) en solution aqueuse et ont observé une diminution de 14 à 9 du nombre d'agrégation lorsque la masse molaire augmente de 7 à 10 kg.mol^{-1} .⁴⁶

(2) Le nombre d'agrégation N_{agg} augmente avec la longueur des groupements alkyles terminaux. Les travaux de Laflèche sur des PEOs terminés par des groupements alkyles à longueurs croissantes (12, 14, 16 et 18 carbones) ont montré une augmentation (N_{agg} de 20 à 43) du nombre d'agrégation avec la longueur des extrémités de chaînes.⁴⁷ Cela a été confirmé par François *et al.* qui ont étudiés des PEOs comprenant des extrémités semblables.⁴⁸

(3) La concentration d'agrégation critique CAC dépend de la balance hydrophile/hydrophobe. Plus la fraction molaire de groupements hydrophobes augmente, plus la CAC est faible. En comparant des polymères de masses molaires égales mais dont les

extrémités de chaînes hydrophobes différent en taille, il a été observé que la CAC diminue lorsque la longueur des groupements hydrophobes augmente. Vorobyova *et al.* ont observé une diminution de la CAC lorsque la longueur des extrémités alkyles de PEOs augmente de $-C_{16}H_{33}$ à $-C_{18}H_{37}$.^{42a} Elliott *et al.* ont rapporté une diminution de la CAC de 1,83 à 0,28 g.L⁻¹ lorsque les chaînes alkyles terminales de PEOs (25 kg.mol⁻¹) passent de douze à vingt carbones.⁴⁹

(4) De façon opposée, lorsque la masse molaire du polymère (*i.e.* la fraction hydrophile) augmente, la CAC augmente aussi. Elle passe de 0,002 à 0,019 g.L⁻¹ lorsque la masse molaire de PEOs (terminés $-C_{16}H_{33}$) augmente de 10 à 35 kg.mol⁻¹.^{42a} Zhou *et al.*⁵⁰ et Francois et coll.⁵¹ ont observé la même tendance pour des PEGs fonctionnalisés par des $-C_{12}H_{25}$. Kujawa a rapporté une augmentation de 0,006 à 0,024 g.L⁻¹ pour des PNIPAMs terminés par des groupements $-C_{18}H_{37}$, dont les masses molaires varient de 12 à 49 kg.mol⁻¹.⁴³ Volet *et al.*, qui ont étudié l'auto-assemblage de PMEOZ de différentes masses molaires, ont rapporté une augmentation de la CAC de 0,08 à 0,85 g.L⁻¹ dans le cas des $C_{12}H_{25}$ -PMEOZ- $C_{12}H_{25}$ de 2 à 14 kg.mol⁻¹ et de 0,03 à 0,10 g.L⁻¹ pour des PMEOZ téléchéliques $-C_{18}H_{37}$ dont les masses molaires variaient de 4 à 7 kg.mol⁻¹.⁵² La CAC de PIPOZ téléchéliques de mêmes extrémités augmente de 0,006 à 0,009 g.L⁻¹ lorsque la masse molaire de la PIPOZ augmente de 7 à 10 kg.mol⁻¹.⁴⁶

Il est aussi important de mentionner que lorsque les chaînes alkyles ne sont pas suffisamment hydrophobes (ou longues), la micellisation peut ne pas avoir lieu. C'est ce qui a été observé par Kim *et al.*⁵³ dans le cas de C_8H_{17} -PEG- C_8H_{17} de 4 kg.mol⁻¹. Les auteurs attribuent cette absence de micellisation à un manque de flexibilité du système.

(5) La taille des micelles formées dépend de la masse molaire du polymère et de la concentration. Kujawa⁴³ et Nojima *et al.*⁵⁴ ont rapporté une augmentation du rayon hydrodynamique des micelles de 18,8 à 38,7 nm lorsque la concentration en $C_{18}H_{37}$ -PNIPAM- $C_{18}H_{37}$ (43 kg.mol⁻¹) augmente de 1 à 7 g.L⁻¹. Dans le cas des $C_{12}H_{25}$ -PMEOZ- $C_{12}H_{25}$, des augmentations de rayon hydrodynamique de 18 à 33 nm ($C_{12}H_{25}$ -PMEOZ- $C_{12}H_{25}$, $M_n = 2-14$ kg.mol⁻¹) et de 28 à 33 nm ($C_{18}H_{37}$ -PMEOZ- $C_{18}H_{37}$, $M_n = 4-7$ kg.mol⁻¹) ont été observées⁵².

Si la masse molaire influence la taille des micelles en solution, c'est surtout le rapport hydrophile/hydrophobe qui influence le nombre d'agrégation et la CAC du système en solution aqueuse. D'après les observations rapportées ci-dessus, lorsque ce rapport diminue, N_{agg} augmente et la CAC diminue.

1.3.1.b. Effet de la température sur les solutions aqueuses de polymères téléchéliques

Comme évoqué à la section 1.2.4.c, les extrémités de chaînes alkyles vont diminuer la LCST de la solution de polymère modifié comparativement à celle du polymère non modifié. François *et al.* ont observé une diminution de la LCST des solutions de PEO ($M_n = 10 \text{ kg.mol}^{-1}$) lorsque le polymère possède des extrémités $-C_{12}H_{25}$.⁵⁵ Kujawa *et al.* ont rapporté une valeur de $T_{cp} = 25,1 \text{ }^\circ\text{C}$ pour une solution (1 g.L^{-1}) de PNIPAM ($M_n = 12 \text{ kg.mol}^{-1}$) fonctionnalisé par des groupements $-C_{18}H_{37}$ comparativement à celle de l'homopolymère PNIPAM ($M_n = 10 \text{ kg.mol}^{-1}$) pour laquelle $T_{cp} = 31,8 \text{ }^\circ\text{C}$.^{43, 56} La dépendance inverse de la LCST avec la concentration en polymère téléchélique est d'autant plus marquée que la masse molaire du polymère est faible. La diminution de T_{cp} est une conséquence directe de l'auto-assemblage sous forme de micelles en fleur qui conduit à une augmentation de la masse molaire apparente comparativement au polymère non modifié. Okada *et al.* ont par la suite établi un modèle permettant de prédire les diagrammes de phases de solutions de PEO et PNIPAM téléchéliques.⁵⁷ Ils ont introduit dans leurs calculs un paramètre d'hydratation σ , dont la valeur dépend du type d'hydratation : pour une hydratation aléatoire (cas du PEO) $\sigma = 1$, et pour une hydratation coopérative (cas du PNIPAM) $\sigma = 0,3$. Le modèle décrit une coexistence entre associations hydrophobes et séparation de phase et prédit une chute de LCST jusqu'à $100 \text{ }^\circ\text{C}$ dans le cas d'une hydratation aléatoire et de quelques dizaines de degrés dans le cas d'une hydratation coopérative. Obeid *et al.* ont observé une diminution de ~ 9 et $16 \text{ }^\circ\text{C}$ des points troubles de solutions de PIPOZ (respectivement $M_n = 10 \text{ kg.mol}^{-1}$ et $M_n = 7 \text{ kg.mol}^{-1}$) comprenant deux extrémités $-C_{18}H_{37}$ comparativement aux points troubles de solutions d'homopolymères de masse molaire correspondante.^{21c}

Une augmentation de température d'une solution de HMPs thermosensibles téléchéliques va conduire à des changements de solubilité du polymère et par conséquent affecter la conformation des micelles en fleur. Kujawa *et al.*^{43, 56, 58} ont étudié en détails les propriétés en solution de PNIPAMs téléchéliques. Leurs études combinent des données de microcalorimétrie, de spectroscopie à sonde fluorescente (*N*-phényl-1-naphtylamine (PNA) ou acide 8-anilino-1-naphtalenesulfonique (ANS)) et de diffusion de lumière. Dans le cas de fonctionnalisation avec des extrémités $-C_{18}H_{37}$, les valeurs de T_{max} de PNIPAMs varient très

peu avec la concentration en PNIPAM quel que soit sa masse molaire et sont toujours supérieures aux valeurs de T_{cp} qui elles, diminuent de quelques degrés lorsque la concentration en polymère augmente. Les endothermes de solution de PNIPAM et de PNIPAM téléchélique sont présentés à la Figure 1.15. La température T_{max} et l'enthalpie de transition sont plus faibles dans le cas du PNIPAM téléchélique ($M_n = 12 \text{ kg.mol}^{-1}$, $\Delta H = 3,55 \text{ kJ.mol}^{-1}$, $T_{max} = 29,4 \text{ }^\circ\text{C}$) que dans le cas du PNIPAM ($M_n = 10 \text{ kg.mol}^{-1}$, $\Delta H = 6,93 \text{ kJ.mol}^{-1}$, $T_{max} = 32,8 \text{ }^\circ\text{C}$) non modifié. Moins de molécules d'eau sont alors libérées lors de la transition du PNIPAM téléchélique auto-assemblé.⁵⁶

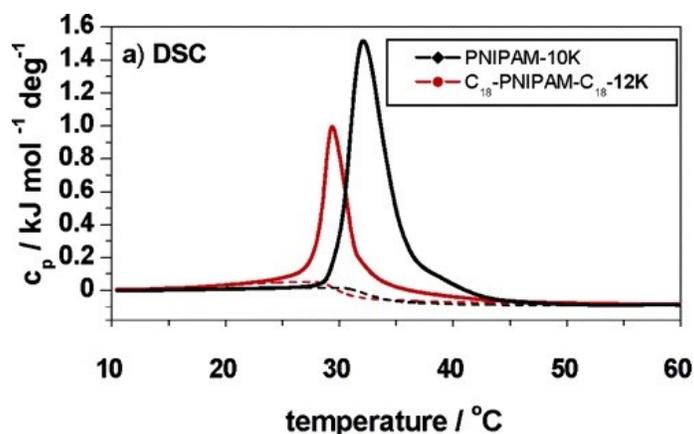


Figure 1.15. Endothermes microcalorimétriques de solutions de PIPAM ($M_n = 10 \text{ kg.mol}^{-1}$) et de PNIPAM ($M_n = 12 \text{ kg.mol}^{-1}$) téléchélique aux extrémités $-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$. $[\text{PNIPAM}] = 5 \text{ g.L}^{-1}$. Reproduction avec permission issue de la Réf. 56. Copyright (2005) American Chemical Society.

Les résultats d'une étude par diffusion de lumière en fonction de la température d'une solution de micelles de PNIPAM téléchélique fonctionnalisé par des groupements $-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ sont présentés à la Figure 1.16. Le rayon hydrodynamique R_H des micelles ainsi que la masse molaire en masse apparente $M_{w,app}$ augmentent abruptement lorsque la température est supérieure à T_{cp} . Leurs valeurs atteignent un plateau au-delà de T_{max} . Les objets obtenus suite à l'agrégation des chaînes de PNIPAMs téléchéliques engagées dans la formation de micelles sont monodisperses ($R_H = 40 \text{ nm}$ pour le PNIPAM de 49 kg.mol^{-1}) et ne subissent pas d'agrégation supplémentaire

lorsque la température est maintenue supérieure à T_{\max} pendant plusieurs jours. Ces agrégats peuvent être qualifiés de mésoglobules qui caractérisent des agrégats sphériques de taille égale stables en solution impliquant plus d'une chaîne de polymère.⁵⁹ Le rayon de giration R_G atteint un minimum pour des températures entre T_{cp} et T_{\max} et réaugmente jusqu'à une valeur plateau lorsque $T > T_{\max}$. Cette diminution reflète une densification du cœur des micelles. Le rapport R_G/R_H informe sur la morphologie adoptée et sa valeur pour $T > T_{\max}$ est de 0,80, ce qui est proche de la valeur de 0,775 pour des sphères pleines.⁶⁰

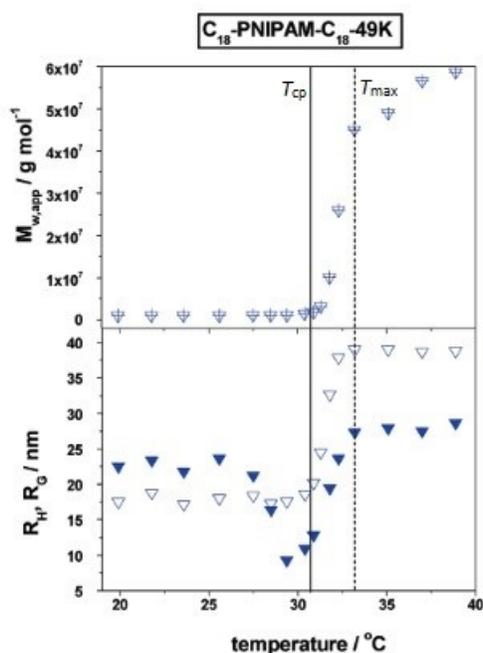


Figure 1.16. Variation de $M_{w,app}$, R_H et R_G en fonction de la température d'une solution de PNIPAM ($M_n = 49\ kg.mol^{-1}$). $[PNIPAM] = 0,3\ g.L^{-1}$. Reproduction avec permission issue de la Réf. 43. Copyright (2006) American Chemical Society.

Les mesures en spectroscopie à sonde fluorescente ont montré un déplacement bathochrome du maximum de fluorescence de la sonde ANS utilisée lorsque les solutions de PNIPAMs téléchéliques ($c > CAC$) sont chauffées au-dessus de la température de transition. Ce déplacement est une indication de la diminution de la polarité de l'environnement de la sonde au-delà de la transition. Parallèlement, l'anisotropie r de fluorescence de telles solutions

augmente avec la température et ce, quelle que soit la masse molaire du PNIPAM : r augmente de 0,21 à 0,31 lorsqu'une solution de PNIPAM ($M_n = 22\ 000\ \text{g.mol}^{-1}$, $[\text{PNIPAM}] = 0,06\ \text{g.L}^{-1}$) aux extrémités $-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ est chauffée de 18 à 35 °C. Ainsi la rigidité de l'environnement de la sonde (ANS), à l'intérieur des micelles, augmente lorsque ces dernières sont agrégées suite à la déshydratation de la couronne de PNIPAM. L'anisotropie d'une solution de PNIPAM non modifiée augmente de 0,01 à 0,22 dans les mêmes conditions. Ainsi, au-dessus de la transition, les domaines hydrophobes sont alors plus rigides et moins polaires que le cœur des micelles dans l'eau froide.⁴³ Les auteurs résument alors l'effet de la température sur les micelles de PNIPAMS téléchéliques par l'agrégation progressive de globules individuels conduisant à la formation de mésoglobules dans lesquels les groupements octadécyles sont solubilisés de façon régulière dans les couronnes de PNIPAM déshydratées. D'après des analyses par diffusion de neutrons aux petits angles, Koga *et al.* ont développé un modèle d'agrégation de micelles de PNIPAMS téléchéliques conduisant à l'illustration en Figure 1.17.⁶¹ En dessous de T_{cp} , les chaînes téléchéliques de PNIPAM s'assemblent sous forme de micelles en fleur comprenant une douzaine de chaînes. Adoptant une morphologie de type cœur-couronne, elles comprennent trois couches : un cœur dense de groupements octadécyles, une couronne intermédiaire dense de PNIPAM partiellement agrégé et une couronne externe de PNIPAM hydraté. Au-dessus de T_{cp} , la déshydratation du PNIPAM conduit à la formation de mésoglobules et d'agrégats de mésoglobules. La concentration a peu d'effet sur la structure des micelles et des mesoglobules. Néanmoins, le nombre de ponts inter-micellaires augmente avec la concentration conduisant à la transition sol/gel pour des concentrations supérieures à 35 g.L⁻¹.

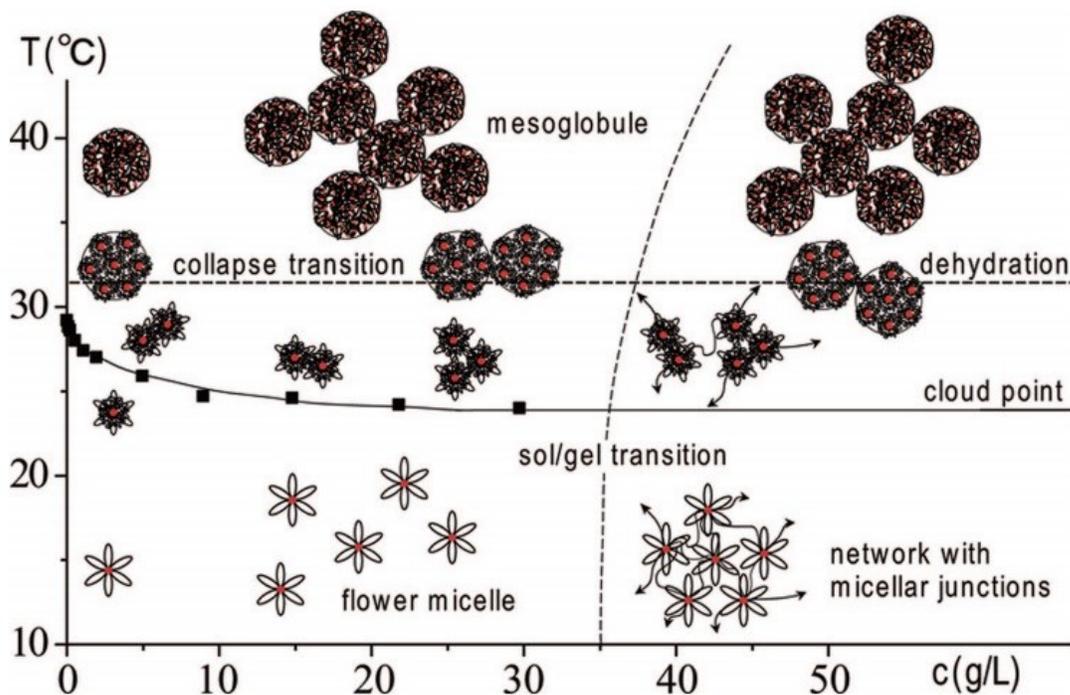


Figure 1.17. Représentation schématique de l'effet de la température et de la concentration sur les objets formés en solution de PNIPAM comprenant des extrémités $-C_{18}H_{37}$ proposée par Koga *et al.*⁴³ Sont indiqués: la température d'agrégation des chaînes (ligne pointillée), T_{cp} (ligne), la transition sol/gel (ligne pointillée) ainsi que les structures des micelles en fleur, des mésoglobules, des ponts inter-micellaires et des agrégats de mésoglobules. Reproduction avec permission issue de la Réf. 43. Copyright (2006) American Chemical Society.

Obeid *et al.* ont rapporté un endotherme dédoublé (Figure 1.18) pour des solutions de PIPOZ téléchéliques ($-C_{18}H_{37}$) en comparaison d'un endotherme d'un PIPOZ non modifié qui est unique, large et asymétrique.^{21c} Ils ont analysé chacun des pics comme étant deux phénomènes distincts: le premier pic est attribué à un réarrangement des groupements hydrophobes au cœur des micelles; le deuxième correspondant à la déshydratation et l'agrégation des couronnes de PIPOZ. L'enthalpie de transition totale est un peu plus faible dans le cas de solutions de PIPOZ ($M_n = 10 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$) fonctionnalisées $-C_{18}H_{37}$ où $\Delta H = 4.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ alors que pour la PIPOZ non modifiée de poids moléculaire correspondant $\Delta H = 5.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Des mesures de dépolarisation de fluorescence utilisant le diphényl-1,3,5-hexatriène (DPH) comme sonde fluorescente (Figure 1.18) ont montré une chute progressive de l'anisotropie du DPH au cœur des micelles ($r \sim 0.27$ à 20 °C) lorsque la température atteint la température de la première transition jusqu'à la température de fin de la deuxième transition ($r \sim 0.15$ à 45 °C). A $T < T_{cp}$, la valeur d'anisotropie du DPH dans les micelles de PNIPAM ($r = 0.22$) et plus faible que dans les micelles de PIPOZ ($r = 0.27$) indiquant une plus grande rigidité au cœur des micelles de PIPOZ.

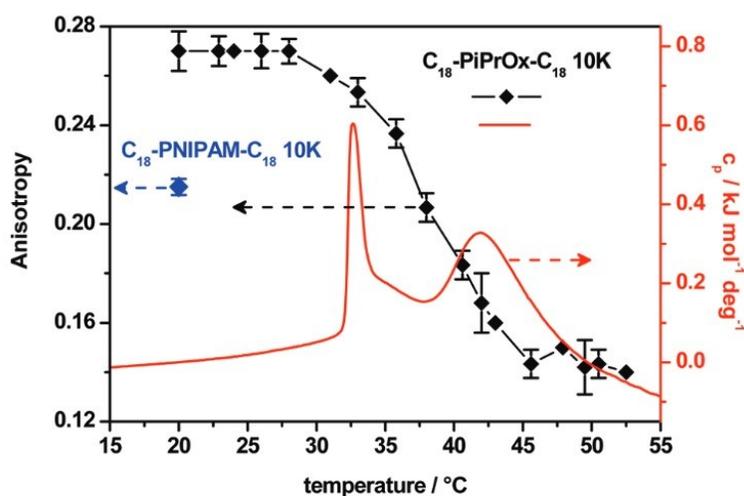


Figure 1.18. Variation d'anisotropie (losanges noirs) du DPH en fonction de la température et endotherme (ligne rouge) d'une solution de PIPOZ téléchélique ($M_n=10 \text{ kg.mol}^{-1}$). $[\text{PIPOZ}] = 1 \text{ g.L}^{-1}$. L'anisotropie de la même sonde dans une solution de PNIPAM téléchélique de poids et concentration correspondants à 20 °C est représentée par un point bleu. Reproduction avec permission issue de la Réf. 46. Copyright (2009) American Chemical Society.

Les mesures de diffusion de la lumière et de neutrons aux petits angles indiquent la présence de deux populations à température ambiante dans les solutions de PIPOZ téléchéliques. Une première population ayant un rayon hydrodynamique de 11 nm est attribuée aux micelles en fleur dans la solution. La deuxième population, moins nombreuse dont $R_H \sim 100 \text{ nm}$, est considéré comme des structures obtenues par la formation de ponts intermicellaires. Au-dessus du point trouble de la solution, une seule population est présente. La taille de ces gros agrégats

se stabilise au-delà de 45 °C autour de $R_H \sim 600$ nm. L'amplitude de la variation de taille des structures auto-assemblées en dessous et au dessus de T_{cp} (~ 35 °C) est beaucoup plus importante dans le cas des micelles de PIPOZ téléchélique que dans celui de PNIPAM téléchélique. En effet, la taille des objets obtenus à haute température possède un rayon hydrodynamique autour de 600 nm pour la PIPOZ téléchélique contre quelques dizaines de nanomètres pour le PNIPAM téléchélique.

Une autre particularité des solutions de PIPOZ téléchéliques à haute température est l'absence de formation de structure cristalline. En effet la PIPOZ a la capacité de cristalliser en solution aqueuse et former des structures fibreuses lorsque la solution est chauffée plusieurs heures au-dessus de la température de transition.⁶² Ce phénomène a été observé dans le cas de solutions de PIPOZ non modifié ou semitéléchélique. Néanmoins le changement de conformation apporté par la présence de deux extrémités hydrophobes ne permet pas à la PIPOZ de cristalliser. Les auteurs avancent la restriction de mouvement des chaînes de PIPOZ formant des boucles au sein des micelles comme responsable de l'absence de cristallisation.

Contrairement au PNIPAM, les chaînes de PIPOZ adoptent une conformation plus rigide due à la présence de l'amide tertiaire sur le squelette. Cette différence confère une réponse thermique différente des systèmes à base de PIPOZ comparativement à ceux à base de PNIPAM. Ce dernier a été étudié en détail mais moins d'attention a été portée sur les systèmes à base de PIPOZ.

1.3.2. Polymères thermosensibles associatifs à l'interface air-eau

De façon analogue aux amphiphiles de plus faible masse molaire comme les lipides, les polymères amphiphiles associatifs peuvent s'assembler à l'interface air-eau et former des monocouches. En général, les polymères étudiés sont semiteléchéliques et comprennent une ou deux chaînes alkyles à une extrémité. Lorsque ces deux chaînes alkyles sont reliées par un groupement de type glycérol et éventuellement espacées par un groupement phosphate de la chaîne polymère, la macromolécule est appelée lipo-polymère. Les lipo-polymères et les lipides sont des amphiphiles ayant des propriétés structurales distinctes dues à la différence de taille de la partie hydrophile. Alors que cette partie consiste en une tête polaire de quelques atomes ($-\text{NH}_3^+$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, etc.) dans le cas des lipides, c'est une chaîne de polymère volumineuse dans le cas des lipo-polymères. Il paraît alors naturel de présumer que les interactions (attractives ou répulsives) entre ces parties polymériques encombrantes peuvent engendrer des différences de structures et de propriétés des films formés à l'interface air-eau comparativement aux monocouches lipidiques.

Les monocouches de molécules amphiphiles à l'interface air-eau sont obtenues par compression des molécules déposées à l'interface à l'aide d'une balance Langmuir. Durant le temps de la compression, cette dernière va mesurer la pression de surface π , qui correspond à la différence de tension superficielle avant (eau pure) et après étalement de la monocouche, en fonction de la surface accessible aux molécules, l'aire moléculaire moyenne A . L'isotherme obtenu témoigne des possibles transitions subies par le film durant la compression. En Figure 1.19, sont représentés les isothermes typiques du lipide 1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycéro-3-phosphocholine (DPPC) et de 1,2-dilauroyl-*sn*-glycéro-3-phosphocholine (DLPC) ainsi que les différentes phases que les films adoptent.

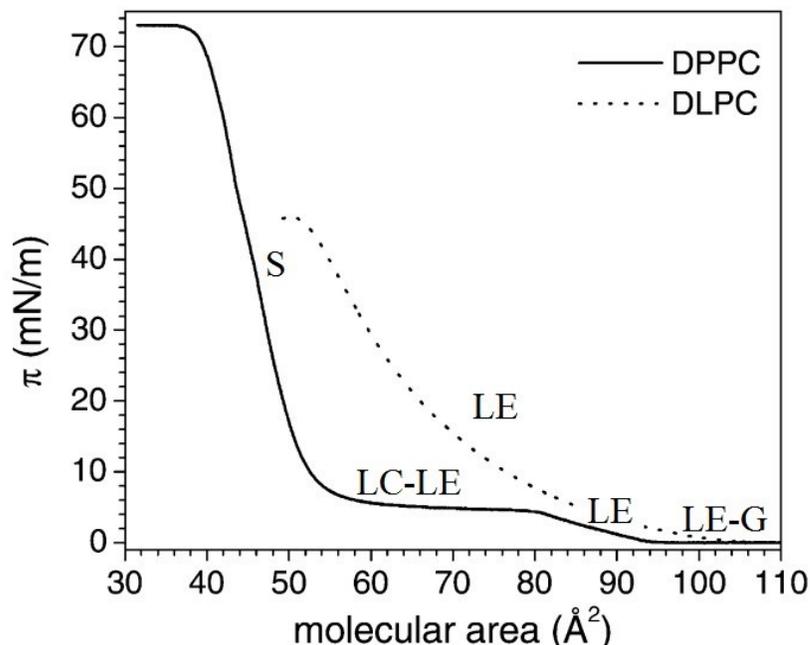


Figure 1.19. Isothermes en compression π -A de DPPC et DLPC obtenus à 20 °C. Reproduction issue de la Réf. 63 avec la permission d'Elsevier.

Dans le cas du DPPC, le film interfacial subit plusieurs transitions vers des phases bidimensionnelles plus ordonnées. Sur l'isotherme, ces transitions se traduisent par un plateau où la pression de surface ne varie pas malgré la diminution de surface accessible. Au début de la compression, le film passe d'une phase gazeuse (G) dans laquelle il y a peu ou pas d'interaction intermoléculaire à une phase liquide expansé (LE) dans laquelle les molécules se rapprochent et interagissent. Le plateau autour de $\pi = 5 \text{ mN.m}^{-1}$ correspond à la transition de liquide expansé à liquide condensé (LC), où les chaînes alkyles subissent un réarrangement conduisant à une phase plus compacte.⁶⁴ Enfin, la compression supplémentaire conduit à l'obtention d'un film à l'état solide (S) pour $\pi > 20 \text{ mN.m}^{-1}$ et finalement à l'effondrement du film au-delà de 70 mN.m^{-1} . Dans le cas du DLPC, qui possède quatre méthylènes de moins sur chacune de ses chaînes alkyles, aucune transition n'est observée et un isotherme caractéristique d'une phase LE est obtenu pour toute pression de surface.

Les études sur l'assemblage de lipo-polymères à l'interface air-eau rapportent au maximum deux transitions observables sur les isothermes correspondant. Baekmark *et al.*⁶⁵ ont étudié les propriétés de lipo-polymères pégylés (2 ou 5 kg.mol^{-1}) comportant une partie

hydrophobe semblable au 1,2-distéaroyl-*sn*-glycéro-3-phosphoéthanolamine (DSPE). Les isothermes des DSPE-PEG indiquent deux pseudo plateaux commençant à $\pi_{\text{low}} = 7.9 \text{ mN.m}^{-1}$ ($A_{\text{low}} = 7.8 \text{ mN.m}^{-1}$) et à $\pi_{\text{high}} = 19.2 \text{ mN.m}^{-1}$ ($A_{\text{high}} = 2.09 \text{ mN.m}^{-1}$) pour le lipo-polymère de plus faible masse molaire, illustré à la Figure 1.20. Les auteurs ont alors interprété la première transition à π_{low} comme étant un changement de conformation de « crêpe-champignon » (*pancake-to-mushroom*) et celle prenant place à π_{high} correspondant à la transition « champignon-brosse » (*mushroom-to-brush*). La transition « crêpe-champignon » a aussi été observée sur les isothermes de lipo-PETOZ⁶⁶ (4 kg.mol^{-1} , chaînes alkyles à 18 carbones) et découle d'une désorption du polymère de l'interface observée dans le cas de PEG homopolymère.⁶⁷

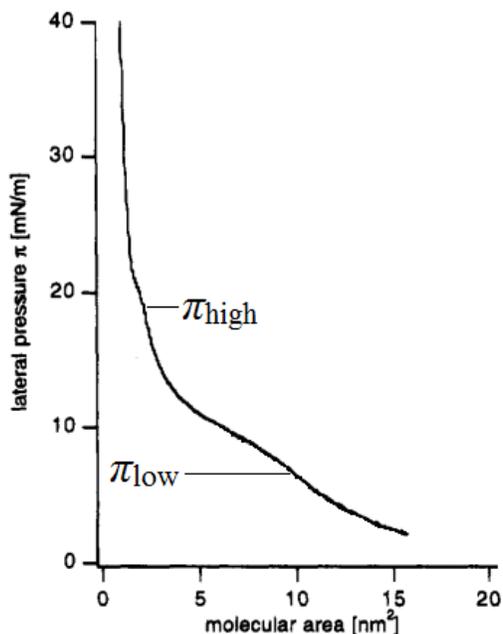


Figure 1.20. Isotherme en compression π -A du DSPE-PEG (2 kg.mol^{-1}) à température ambiante. Issu de la référence 65.

La transition à plus haute pression de surface (π_{high}) a été initialement attribuée à tort à une transition due à un changement de conformation des chaînes polymériques.⁶⁵⁻⁶⁶ En réalité, elle dépend de la partie lipidique du lipo-polymère. Le pseudo-plateau correspondant sur l'isotherme varie en fonction du nombre de carbones des chaînes alkyles : π_{high} augmente d'une

dizaine de $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ lorsque la longueur des chaînes alkyles d'un lipo-PEG ($2 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$) diminue de deux carbones (de 18 à 16). La transition n'est pas observée dans le cas de chaînes alkyles à 14 carbones (DMPE-PEG) ou comprenant une insaturation (DOPE-PEG).⁶⁸ Des mesures de spectroscopie infrarouge de réflexions-absorption (IRRAS) à l'interface air-eau des films de lipo-PEG, lipo-PMEOZ et lipo-PETOZ ont montré un déplacement du maximum de réflexion-absorption des bandes des étirements symétriques et asymétriques des $-\text{CH}_2$ vers les plus petits nombres autour de la transition indiquant un meilleur ordre de la phase pour $\pi > \pi_{\text{high}}$.⁶⁶ Des mesures similaires (IRRAS) effectuées sur un *d*-DSPE-PEG où la partie lipidique est deutérée ont permis de distinguer les changements spectroscopiques associés aux méthylènes du PEG de ceux attribués aux méthylènes des chaînes alkyles lors de la transition.⁶⁹ Il a été montré que les fréquences des signaux méthylènes du PEG ne changent pas lors de la transition, ce qui témoigne de l'absence d'un réarrangement/ordre des chaînes polymères. Le réarrangement conduisant à un plus grand ordre au-delà de la transition est dû à la condensation des groupements lipidiques et la partie pégylée ne participe pas à la transition. Des copolymères à blocs amphiphiles PS-PEO⁷⁰ et PnPOZ-PMEOZ⁶⁸ ne présentent pas non plus cette transition à haute pression de surface confirmant que la transition existe du fait de la présence d'un groupement lipidique. Cependant, la structure du polymère a aussi son influence sur le plateau à haute pression de surface. Les pressions de surface de cette transition augmentent de quelques $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ et le plateau apparaît à de plus petites aires moléculaires lorsque le poids moléculaire de DSPE-PEG augmente de 0,7 à $5 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$.^{65,71} Les deux transitions observables à π_{low} et π_{high} sont dépendantes de la température pour les trois lipo-polymères énoncés : la longueur du plateau à π_{high} diminue et π_{high} augmente lorsque la température augmente pour des films de DSPE-PEG ($2 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$).⁶⁶

Liu et Winnik ont étudié les propriétés à l'interface air-eau de HM-PNIPAMs ($\sim 15 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$) de différentes architectures.⁷² Les isothermes de PNIPAMs semi téléchéliques (α : $-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$, ω : $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) et téléchéliques (α, ω : $-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$) sont présentés à la Figure 1.21. Ils sont caractérisés par une augmentation progressive de la pression de surface comme dans le cas de PNIPAM non modifié.⁷³ A $12 \text{ }^\circ\text{C}$, une hystérèse est observée lors du cycle de compression-expansion. Cela est attribué à la désorption de chaînes de l'interface à la fin de la compression et aux enchevêtrements favorisés par la proximité des chaînes lors de cette même étape.⁷⁴ A $20 \text{ }^\circ\text{C}$, aucune hystérèse n'est observée lors du cycle de compression-extension de la monocouche

de PNIPAM téléchélique alors que c'est le cas de l'isotherme du PNIPAM semi-téléchélique (non représenté). Cela traduit la plus grande stabilité du film apportée par la deuxième chaîne alkyle terminale, qui permet un meilleur ancrage de la macromolécule à l'interface.

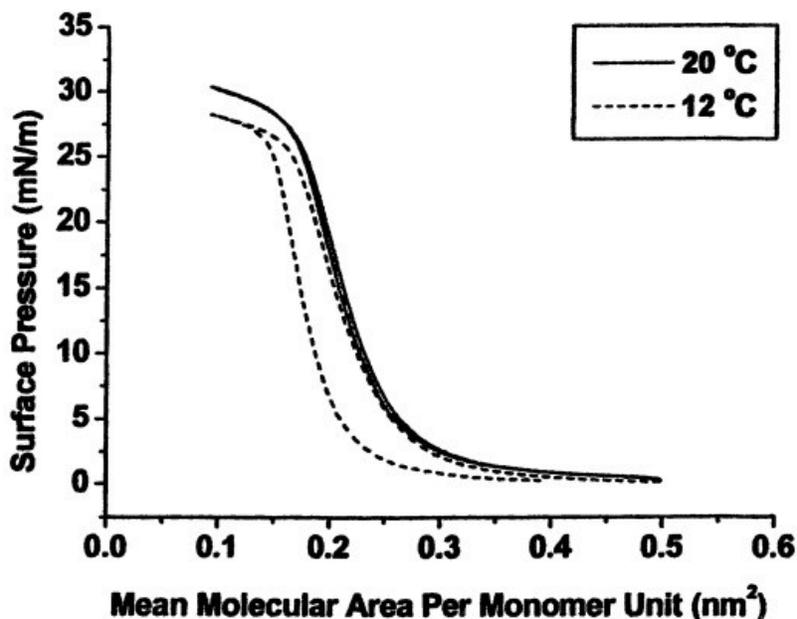


Figure 1.21. Isothermes π - A en compression et expansion du PNIPAM ($15 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$) téléchélique aux extrémités $-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$. Reproduction issue de la Réf. 72a avec la permission de Wiley.

Obeid *et al.* ont étudié l'auto-assemblage de PIPOZs téléchéliques et semi téléchéliques (extrémités $-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$) en fonction de la masse molaire (7, 10 et $13 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$) et de la température.⁷⁵ Les isothermes de tous les polymères étudiés présentent une transition vers une phase condensée. À la Figure 1.22 A sont représentés les isothermes de PIPOZ téléchéliques à température ambiante. L'aire moléculaire initiale du pseudo plateau ainsi que la pression de surface augmentent avec la masse molaire du polymère, ce qui est attendu puisque la surface occupée augmente. Des mesures par microscopie à angle Brewster (BAM) ont montré la présence d'agrégats à l'interface dès le début de la compression pour tous les échantillons. La stabilité des films dans le temps (à pression constante) est meilleure lorsque : (1) la masse du polymère est faible *ie.* le rapport hydrophile/hydrophobe diminue, (2) le polymère est

téléchélique. Ces deux critères confèrent au polymère une plus faible solubilité dans l'eau et défavorisent sa désorption de l'interface air-eau.

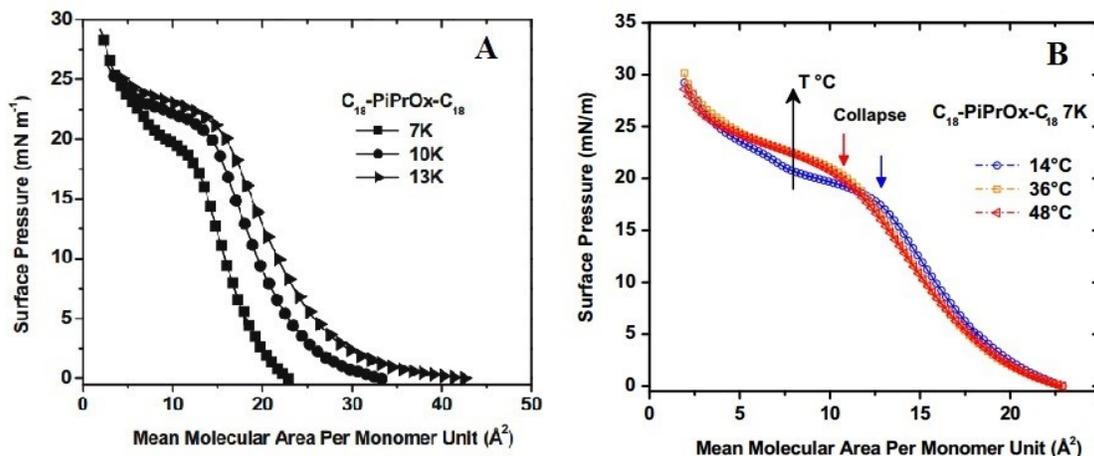


Figure 1.22. Isothermes en compression π -A des PIPOZ téléchéliques (extrémités $-C_{18}H_{37}$) (A) de différentes masses molaires à 20 °C et (B) de masses molaire 7 kg.mol⁻¹ à différentes températures. L'effondrement des films est indiqué par une flèche (*collapse*). . Reproduction issue de la Réf. 75 avec la permission d'Elsevier

L'augmentation de la température de la sous-phase conduit à une augmentation de la stabilité des films (Figure 1.22 B) : les pressions de surface du plateau et de l'effondrement du film sont plus élevées (~ 4 mN.m⁻¹) à 36 et 48 °C que dans l'eau froide. Des agrégats circulaires (*pancake*) plus larges qu'à 14 °C sont visibles à 36 °C par microscopie BAM. La température favorise l'adsorption de polymère à l'interface, qui est limitée à cause des répulsions stériques dans l'eau froide. Il est intéressant de noter que les changements sur les isothermes apparaissent pour des températures proches de la température de transition des mêmes systèmes en solution bien que leurs concentrations effectives soient différentes.^{21c}

1.4. Conclusions

Il ressort de la littérature une sensibilité marquée de la transition pelote-globule aux paramètres intrinsèques du polymère (masse molaire, structure du monomère, extrémités de chaînes). L'augmentation de la masse molaire, de la concentration, de l'hydrophobie des groupements latéraux et terminaux conduisent, dans la plupart des cas, à une diminution de la valeur de la température de transition.

La dissolution dans l'eau de polymères thermosensibles téléchéliques comprenant des extrémités alkyles peut conduire à l'obtention de micelles en fleur. Les propriétés de ces dernières (taille, forme, N_{agg} , ...) dépendent surtout de la température et de manière moins importante de la concentration et de la masse molaire du polymère. Encore une fois, la structure du polymère (qui constitue la couronne hydratée de la micelle en dessous de la LCST) détermine pour une grande part l'amplitude des variations des propriétés lors d'un changement de température de la solution. Par exemple, des micelles en fleur de PNIPAM et de PIPOZ téléchéliques (extrémités $-C_{18}H_{37}$) de masse molaire similaire sont observées à température ambiante. Lorsque la température de la solution est supérieure à la température de transition de phase du polymère, les réarrangements intermoléculaires conduisent à l'apparition de mésoglobules dont la taille diffère grandement selon le type de polymère : leur taille est de quelques dizaines de nanomètres dans le cas du PNIPAM téléchélique⁴³ et de plusieurs centaines de nanomètres dans le cas de la PIPOZ téléchélique⁴⁶. Par un choix judicieux du type de polymère (thermosensible)/copolymère, de sa masse molaire et des extrémités des chaînes, il est alors possible de concevoir un système associatif thermosensible en solution ayant les propriétés désirées (T_{cp} , taille, ...).

L'auto-assemblage de polymères thermosensibles en solution aqueuse suscite l'intérêt en raison d'applications biomédicales possibles comme la vectorisation et le relargage de principes actifs. Ces derniers, s'ils ne sont pas solubles ou peu dans l'eau peuvent être confinés dans les domaines hydrophobes des structures auto-assemblées qui assurent leur dispersion en solution aqueuse. Un stimulus externe (changement de température) va alors induire un changement des structures auto-assemblées et conduire au relargage dans le solvant des molécules actives encapsulées.

Les polymères associatifs peuvent former des films auto-assemblés à l'interface air-eau. La stabilité de ces films dépend de la masse molaire du polymère, du nombre de groupements hydrophobes liés au polymère ainsi que de la température. L'étude de monocouches des polymères à l'interface air-eau par balance de Langmuir complétée par des mesures de BAM ou d'IRRAS est une approche pertinente pour une meilleure connaissance des propriétés d'un polymère. L'effet de la présence d'additifs dans la sous-phase sur les propriétés de films de lipopolymères thermosensibles ne semble pourtant pas avoir été examiné. Il serait intéressant de voir dans quelle mesure la nature et la concentration d'additifs affectent la conformation des chaînes dans la sous-phase et quelles sont leurs répercussions sur le film interfacial.

1.5. Objectifs de la thèse

Les travaux de recherche menés dans le cadre de cette thèse ont trois principaux objectifs :

1. *Étudier l'effet d'additifs comme les sels ou les cosolvants sur le comportement en solution d'homopolymère PIPOZ (Chapitre 2).*

La PIPOZ est un isomère structurel du PNIPAM et il apparaît à la suite des lectures bibliographiques que cette différence de structure (positionnement et classe du groupement amide) peut entraîner des différences importantes de propriétés en solution. L'effet d'additifs sur la température de transition du PNIPAM a été étudié en détails (cf. Chapitre 2) mais très peu de données ont été collectées sur leur effet sur la PIPOZ. La réponse au stimulus thermique des solutions de PIPOZ en présence d'additifs est-elle la même que celles des solutions de PNIPAM? Des études des effets de sels et de cosolvants hydromiscibles, principalement en turbidimétrie, du comportement en solution d'homopolymères PIPOZ seront présentées pour mettre en évidence l'importance de la structure du polymère sur son comportement en solution en présence d'additifs.

2. *Étudier l'auto-assemblage et l'effet d'additifs à l'interface air-eau d'un lipo-polymère à base de PIPOZ (Chapitre 3)*

La volonté d'élaborer des surfaces fonctionnalisées par de la PIPOZ s'inscrit dans le cadre de la conception de surfaces intelligentes répondant à un stimulus. Étudier l'effet d'additifs, comme les sels, sur de telles surfaces pourraient aussi permettre d'obtenir des informations complémentaires sur les phénomènes observés en solution (Chapitre 2). Un lipo-polymère PIPOZ comprenant un groupement terminal di-palmitoylé a alors été synthétisé pour favoriser l'auto-assemblage sous forme de monocouche de type lipidique à l'interface eau/air et permettre un éventuel transfert de ces couches sur des substrats. L'auto-assemblage de ce polymère a été étudié en solution et à l'interface air-eau dans le but d'apporter des informations complémentaires sur le comportement de ce polymère en solution.

3. *Synthétiser et étudier les propriétés en solution de copolymères à blocs téléchéliques amphiphiles comprenant un bloc central de PEG et deux blocs thermosensibles de PIPOZ portant ou non des extrémités alkyles (Chapitre 4).*

Le PEG est le plus connu des polymères biocompatibles. Il est utilisé dans un grand nombre de systèmes élaborés pour des fins biomédicales, notamment en raison de sa capacité à augmenter le temps de rétention dans le sang des vecteurs qu'il recouvre.⁷⁶ Motivés par la conception d'un système biocompatible de PIPOZ pour des applications éventuelles en tant que vecteur de principes actifs répondant à un stimulus, des copolymères à base de PEG et de PIPOZ ont été préparés. Les propriétés en solution de ces copolymères ont été caractérisées par différentes techniques.

Par comparaison avec les travaux déjà menés sur des copolymères à blocs PEG-PNIPAM et avec ceux sur la PIPOZ téléchélique, cette nouvelle étude tentera de répondre aux interrogations suivantes :

- quel est l'effet de la présence d'un bloc PEG central sur les propriétés en solution de PIPOZ et PIPOZ téléchélique?
- La présence d'un bloc soluble toute température altère-t-elle les structures auto-assemblées en dessous et/ou au-dessus de la LCST?

Leur capacité à cristalliser en solution aqueuse a aussi été étudiée et comparée aux résultats obtenus précédemment dans le groupe du Professeur Winnik concernant des PIPOZ téléchéliques.^{21c, 46}

1.6. Références

1. Seuring J., Agarwal S., *Polymers with Upper Critical Solution Temperature in Aqueous Solution*. *Macromol. Rapid Commun.*, **2012**, 33 (22), 1898-1920.
2. Halperin A., Kröger M., Winnik F. M., *Poly(N-isopropylacrylamide) Phase Diagrams: Fifty Years of Research*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54 (51), 15342-15367.
3. Qian C., Mumby S. J., Eichinger B. E., *Phase Diagrams of Binary Polymer Solutions and Blends*. *Macromolecules*, **1991**, 24 (7), 1655-1661.
4. Maeda Y., Higuchi T., Ikeda I., *Change in Hydration State During the Coil–Globule Transition of Aqueous Solutions of Poly(N-isopropylacrylamide) as Evidenced by FTIR Spectroscopy*. *Langmuir*, **2000**, 16 (19), 7503-7509.
5. Maeda Y., Nakamura T., Ikeda I., *Change in Solvation of Poly(N,N-diethylacrylamide) during Phase Transition in Aqueous Solutions As Observed by IR Spectroscopy*. *Macromolecules*, **2002**, 35 (27), 10172-10177.
6. Muta H., Ishida K., Tamaki E., Satoh M., *An IR Study on Ion-Specific and Solvent-Specific Swelling of Poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) Gel*. *Polymer*, **2002**, 43 (1), 103-110.
7. Katsumoto Y., Tsuchiizu A., Qiu X., Winnik F. M., *Dissecting the Mechanism of the Heat-Induced Phase Separation and Crystallization of Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) in Water through Vibrational Spectroscopy and Molecular Orbital Calculations*. *Macromolecules*, **2012**, 45 (8), 3531-3541.
8. Li T., Tang H., Wu P., *Molecular Evolution of Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) Aqueous Solution during the Liquid–Liquid Phase Separation and Phase Transition Process*. *Langmuir*, **2015**, 31 (24), 6870-6878.
9. (a) Yushmanov P. V., Furó I., Iliopoulos I., *Kinetics of Demixing and Remixing Transitions in Aqueous Solutions of Poly(N-isopropylacrylamide): A Temperature-Jump ¹H NMR Study*. *Macromol. Chem. Phys.*, **2006**, 207 (21), 1972-1979; (b) Van Durme K., Van Assche G., Van Mele B., *Kinetics of Demixing and Remixing in Poly(N-isopropylacrylamide)/Water Studied by Modulated Temperature DSC*. *Macromolecules*, **2004**, 37 (25), 9596-9605.
10. (a) Matsuyama A., Tanaka F., *Theory of Solvation-induced Reentrant Phase Separation in Polymer Solutions*. *Phys. Rev. Lett.*, **1990**, 65 (3), 341-344; (b) Matsuyama A., Tanaka F.,

Theory of Solvation-Induced Reentrant Coil–Globule Transition of an Isolated Polymer Chain. J. Chem. Phys., **1991**, *94* (1), 781-786.

11. Okada Y., Tanaka F., *Cooperative Hydration, Chain Collapse, and Flat LCST Behavior in Aqueous Poly(N-isopropylacrylamide) Solutions.* Macromolecules, **2005**, *38* (10), 4465-4471.

12. Tiktopulo E. I., Bychkova V. E., Ricka J., Ptitsyn O. B., *Cooperativity of the Coil-Globule Transition in a Homopolymer: Microcalorimetric Study of Poly(N-isopropylacrylamide).* Macromolecules, **1994**, *27* (10), 2879-2882.

13. Maeda Y., Nakamura T., Ikeda I., *Changes in the Hydration States of Poly(N-alkylacrylamide)s during Their Phase Transitions in Water Observed by FTIR Spectroscopy.* Macromolecules, **2001**, *34* (5), 1391-1399.

14. Rose G. D., Geselowitz A. R., Lesser G. J., Lee R. H., Zehfus M. H., *Hydrophobicity of Amino Acid Residues in Globular Proteins.* Science, **1985**, *229* (4716), 834-838.

15. Kano M., Kokufuta E., *On the Temperature-Responsive Polymers and Gels Based on N-Propylacrylamides and N-Propylmethacrylamides.* Langmuir, **2009**, *25* (15), 8649-8655.

16. (a) Huber S., Jordan R., *Modulation of the Lower Critical Solution Temperature of 2-alkyl-2-oxazoline Copolymers.* Colloid. Polym. Sci., **2008**, *286* (4), 395-402; (b) Park J.-S., Kataoka K., *Comprehensive and Accurate Control of Thermosensitivity of Poly(2-alkyl-2-oxazolines) via Well-Defined Gradient or Random Copolymerization.* Macromolecules, **2007**, *40* (10), 3599-3609; (c) Park J.-S., Kataoka K., *Precise Control of Lower Critical Solution Temperature of Thermosensitive Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) via Gradient Copolymerization with 2-Ethyl-2-oxazoline as a Hydrophilic Comonomer.* Macromolecules, **2006**, *39* (19), 6622-6630; (d) Luxenhofer R., Schulz A., Roques C., Li S., Bronich T. K., Batrakova E. V., Jordan R., Kabanov A. V., *Doubly Amphiphilic Poly(2-oxazoline)s as High-Capacity Delivery Systems for Hydrophobic Drugs.* Biomaterials, **2010**, *31* (18), 4972-4979.

17. Aseyev V., Tenhu H., Winnik F. M., *Non-ionic Thermoresponsive Polymers in Water.* In *Self Organized Nanostructures of Amphiphilic Block Copolymers II*, Müller, A. H. E.; Borisov, O., Eds. Springer Berlin Heidelberg: 2011; Vol. 242, pp 29-89.

18. Lessard D. G., Ousalem M., Zhu X. X., *Effect of the Molecular Weight on the Lower Critical Solution Temperature of Poly(N,N-diethylacrylamide) in Aqueous Solutions.* Can. J. Chem., **2001**, *79* (12), 1870-1874.

19. Patterson D., *Free Volume and Polymer Solubility. A Qualitative View*. *Macromolecules*, **1969**, 2 (6), 672-677.
20. Jeong N. S., Redhead M., Bosquillon C., Alexander C., Kelland M., O'Reilly R. K., *The Missing Lactam-Thermoresponsive and Biocompatible Poly(N-vinylpiperidone) Polymers by Xanthate-Mediated RAFT Polymerization*. *Macromolecules*, **2011**, 44 (4), 886-893.
21. (a) Park J.-S., Akiyama Y., Winnik F. M., Kataoka K., *Versatile Synthesis of End-Functionalized Thermosensitive Poly(2-isopropyl-2-oxazolines)*. *Macromolecules*, **2004**, 37 (18), 6786-6792; (b) Diab C., Akiyama Y., Kataoka K., Winnik F. M., *Microcalorimetric Study of the Temperature-Induced Phase Separation in Aqueous Solutions of Poly(2-isopropyl-2-oxazolines)*. *Macromolecules*, **2004**, 37 (7), 2556-2562; (c) Obeid R., Tanaka F., Winnik F. M., *Heat-Induced Phase Transition and Crystallization of Hydrophobically End-Capped Poly(2-isopropyl-2-oxazoline)s in Water*. *Macromolecules*, **2009**, 42 (15), 5818-5828.
22. Christova D., Velichkova R., Loos W., Goethals E. J., Du Prez F., *New Thermo-responsive Polymer Materials Based on Poly(2-ethyl-2-oxazoline) Segments*. *Polymer*, **2003**, 44 (8), 2255-2261.
23. Hoogenboom R., Thijs H. M. L., Jochems M. J. H. C., van Lankvelt B. M., Fijten M. W. M., Schubert U. S., *Tuning the LCST of Poly(2-oxazoline)s by Varying Composition and Molecular Weight: Alternatives to Poly(N-isopropylacrylamide)?*, *Chem. Commun.*, **2008**, (44), 5758-5760.
24. Chen C. H., Wilson J., Chen W., Davis R. M., Riffle J. S., *A Light-Scattering Study of Poly(2-alkyl-2-oxazoline)s: Effect of Temperature and Solvent Type*. *Polymer*, **1994**, 35 (17), 3587-3591.
25. Fujishige S., Kubota K., Ando I., *Phase Transition of Aqueous Solutions of Poly(N-isopropylacrylamide) and Poly(N-isopropylmethacrylamide)*. *J. Phys. Chem.*, **1989**, 93 (8), 3311-3313.
26. Tiktopulo E. I., Uversky V. N., Lushchik V. B., Klenin S. I., Bychkova V. E., Ptitsyn O. B., *"Domain" Coil-Globule Transition in Homopolymers*. *Macromolecules*, **1995**, 28 (22), 7519-7524.
27. Takei Y. G., Aoki T., Sanui K., Ogata N., Okano T., Sakurai Y., *Temperature-Responsive Bioconjugates. I. Synthesis of Temperature-Responsive Oligomers with Reactive End Groups and Their Coupling to Biomolecules*. *Bioconjugate Chem.*, **1993**, 4 (1), 42-46.

28. (a) Tong Z., Zeng F., Zheng X., Sato T., *Inverse Molecular Weight Dependence of Cloud Points for Aqueous Poly(N-isopropylacrylamide) Solutions*. *Macromolecules*, **1999**, 32 (13), 4488-4490; (b) Zheng X., Tong Z., Xie X., Zeng F., *Phase Separation in Poly(N-isopropylacrylamide)/Water Solutions I. Cloud Point Curves and Microgelation*. *Polym. J.*, **1998**, 30 (4), 284-288.
29. Schild H. G., Tirrell D. A., *Microcalorimetric Detection of Lower Critical Solution Temperatures in Aqueous Polymer-Solutions*. *J. Phys. Chem.*, **1990**, 94 (10), 4352-4356.
30. Jeong N. S., Hasan M., Phillips D. J., Saaka Y., O'Reilly R. K., Gibson M. I., *Polymers with Molecular Weight Dependent LCSTs are Essential for Cooperative Behaviour*. *Polym. Chem.*, **2012**, 3 (3), 794-799.
31. Xia Y., Burke N. A. D., Stöver H. D. H., *End Group Effect on the Thermal Response of Narrow-Disperse Poly(N-isopropylacrylamide) Prepared by Atom Transfer Radical Polymerization*. *Macromolecules*, **2006**, 39 (6), 2275-2283.
32. Qiu X.P., Koga T., Tanaka F., Winnik F.M., *New Insights into the Effects of Molecular Weight and End Group on the Temperature-Induced Phase Transition of Poly(N-isopropylacrylamide) in Water*. *Sci. China Chem.*, **2013**, 56 (1), 56-64.
33. Furyk S., Zhang Y. J., Ortiz-Acosta D., Cremer P. S., Bergbreiter D. E., *Effects of End Group Polarity and Molecular Weight on the Lower Critical Solution Temperature of Poly(N-isopropylacrylamide)*. *J. Polym. Sci. Pol. Chem.*, **2006**, 44 (4), 1492-1501.
34. Wei K., Su L., Chen G., Jiang M., *Does PNIPAM Block Really Retard the Micelle-to-Vesicle Transition of its Copolymer?*, *Polymer*, **2011**, 52 (16), 3647-3654.
35. Huber S., Hutter N., Jordan R., *Effect of End Group Polarity upon the Lower Critical Solution Temperature of Poly(2-isopropyl-2-oxazoline)*. *Colloid Polym Sci*, **2008**, 286 (14-15), 1653-1661.
36. Park J.-S., Akiyama Y., Yamasaki Y., Kataoka K., *Preparation and Characterization of Polyion Complex Micelles with a Novel Thermosensitive Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) Shell via the Complexation of Oppositely Charged Block Ionomers*. *Langmuir*, **2007**, 23 (1), 138-146.
37. Hester R. D., Squire D. R., *Rheology of Waterborne Coatings*. *J. Coating. Tech. Res.*, **1997**, 69 (864), 109-114.
38. Robert Y. L., *The Role of Polymers in Cosmetics: Recent Trends*. In *Cosmetic Nanotechnology*, American Chemical Society: 2007; Vol. 961, pp 3-56.

39. Liechty W. B., Kryscio D. R., Slaughter B. V., Peppas N. A., *Polymers for Drug Delivery Systems*. Ann. Rev. Chem. Biomol. Eng., **2010**, *1* (1), 149-173.
40. Yekta A., Xu B., Duhamel J., Adiwidjaja H., Winnik M. A., *Fluorescence Studies of Associating Polymers in Water: Determination of the Chain End Aggregation Number and a Model for the Association Process*. Macromolecules, **1995**, *28* (4), 956-966.
41. Pham Q. T., Russel W. B., Thibeault J. C., Lau W., *Micellar Solutions of Associative Triblock Copolymers: The Relationship between Structure and Rheology*. Macromolecules, **1999**, *32* (15), 5139-5146.
42. (a) Vorobyova O., Yekta A., Winnik M. A., Lau W., *Fluorescent Probe Studies of the Association in an Aqueous Solution of a Hydrophobically Modified Poly(ethylene oxide)*. Macromolecules, **1998**, *31* (25), 8998-9007; (b) Vorobyova O., Lau W., Winnik M. A., *Aggregation Number Determination in Aqueous Solutions of a Hydrophobically Modified Poly(ethylene oxide) by Fluorescence Probe Techniques*. Langmuir, **2001**, *17* (5), 1357-1366.
43. Kujawa P., Tanaka F., Winnik F. M., *Temperature-Dependent Properties of Telechelic Hydrophobically Modified Poly(N-isopropylacrylamides) in Water: Evidence from Light Scattering and Fluorescence Spectroscopy for the Formation of Stable Mesoglobules at Elevated Temperatures*. Macromolecules, **2006**, *39* (8), 3048-3055.
44. Beaudoin E., Borisov O., Lapp A., Billon L., Hiorns R. C., François J., *Neutron Scattering of Hydrophobically Modified Poly(ethylene oxide) in Aqueous Solutions*. Macromolecules, **2002**, *35* (19), 7436-7447.
45. Kadam V. S., Badiger M. V., Wadgaonkar P. P., Ducouret G., Hourdet D., *Synthesis and Self-Assembling Properties of α,ω -hydroxy-Poly(ethylene oxide) End-Capped with 1-isocyanato-3-pentadecylcyclohexane*. Polymer, **2008**, *49* (21), 4635-4646.
46. Obeid R., Maltseva E., Thunemann A. F., Tanaka F., Winnik F. M., *Temperature Response of Self-Assembled Micelles of Telechelic Hydrophobically Modified Poly(2-alkyl-2-oxazoline)s in Water*. Macromolecules, **2009**, *42* (6), 2204-2214.
47. Laflèche F., Nicolai T., Durand D., Gnanou Y., Taton D., *Association of Adhesive Spheres Formed by Hydrophobically End-Capped PEO. 2. Influence of the Alkyl End-Group Length and the Chain Backbone Architecture*. Macromolecules, **2003**, *36* (4), 1341-1348.
48. François J., Beaudoin E., Borisov O., *Association of Hydrophobically End-Capped Poly(ethylene oxide). 2. Phase Diagrams*. Langmuir, **2003**, *19* (24), 10011-10018.

49. Elliott P. T., Xing L.-l., Wetzel W. H., Glass J. E., *Influence of Terminal Hydrophobe Branching on the Aqueous Solution Behavior of Model Hydrophobically Modified Ethoxylated Urethane Associative Thickeners*. *Macromolecules*, **2003**, 36 (22), 8449-8460.
50. Zhou J., Zhuang D., Yuan X., Jiang M., Zhang Y., *Association of Fluorocarbon and Hydrocarbon End-Capped Poly(ethylene glycol)s: NMR and Fluorescence Studies*. *Langmuir*, **2000**, 16 (24), 9653-9661.
51. Alami E., Rawiso M., Isel F., Beinert G., Binana-Limbele W., François J., *Model Hydrophobically End-Capped Poly(ethylene oxide) in Water*. In *Hydrophilic Polymers*, American Chemical Society: 1996; Vol. 248, pp 343-362.
52. Volet G., Deschamps A.-C. L., Amiel C., *Association of Hydrophobically α,ω -End-Capped Poly(2-methyl-2-oxazoline) in Water*. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2010**, 48 (11), 2477-2485.
53. Kim M., Choi Y.-W., Sim J.-H., Choo J., Sohn D., *End Chain Length Effect of Hydrophobically End-Capped Poly(ethylene oxide)s on Their Self-Assemblies in Solution*. *J. Phys. Chem. B*, **2004**, 108 (24), 8269-8277.
54. Nojima R., Sato T., Qiu X., Winnik F. M., *Light Scattering Evidence for the Random Association of Flower Micelles of a Telechelic Hydrophobically Modified Poly(N-isopropylacrylamide) in Dilute Aqueous Solution*. *Macromolecules*, **2008**, 41 (2), 292-294.
55. François J., Maitre S., Rawiso M., Sarazin D., Beinert G., Isel F., *Neutron and X-Ray Scattering Studies of Model Hydrophobically End-Capped Poly(ethylene oxide) Aqueous Solutions at Rest and Under Shear*. *Colloids Surf., A*, **1996**, 112 (2-3), 251-265.
56. Kujawa P., Segui F., Shaban S., Diab C., Okada Y., Tanaka F., Winnik F. M., *Impact of End-Group Association and Main-Chain Hydration on the Thermosensitive Properties of Hydrophobically Modified Telechelic Poly(N-isopropylacrylamides) in Water*. *Macromolecules*, **2005**, 39 (1), 341-348.
57. Okada Y., Tanaka F., Kujawa P., Winnik F. M., *Unified Model of Association-Induced Lower Critical Solution Temperature Phase Separation and its Application to Solutions of Telechelic Poly(ethylene oxide) and of Telechelic Poly(N-isopropylacrylamide) in Water*. *J. Chem. Phys.*, **2006**, 125 (24), 244902.
58. Kujawa P., Watanabe H., Tanaka F., Winnik F. M., *Amphiphilic Telechelic Poly(N-isopropylacrylamide) in Water: From Micelles to Gels*. *Eur. Phys. J. E*, **2005**, 17 (2), 129-137.

59. Timoshenko E. G., Kuznetsov Y. A., *Analysis of Stability of Macromolecular Clusters in Dilute Heteropolymer Solutions*. J. Chem. Phys., **2000**, *112* (18), 8163-8175.
60. Burchard W., Schmidt M., Stockmayer W. H., *Information on Polydispersity and Branching from Combined Quasi-Elastic and Integrated Scattering*. Macromolecules, **1980**, *13* (5), 1265-1272.
61. Koga T., Tanaka F., Motokawa R., Koizumi S., Winnik F. M., *Theoretical Modeling of Associated Structures in Aqueous Solutions of Hydrophobically Modified Telechelic PNIPAM Based on a Neutron Scattering Study*. Macromolecules, **2008**, *41* (23), 9413-9422.
62. Demirel A. L., Meyer M., Schlaad H., *Formation of Polyamide Nanofibers by Directional Crystallization in Aqueous Solution*. Angew. Chem. Int. Ed., **2007**, *46* (45), 8622-8624.
63. Sanchez J., Badia A., *Atomic Force Microscopy Studies of Lateral Phase Separation in Mixed Monolayers of Dipalmitoylphosphatidylcholine and Dilauroylphosphatidylcholine*. Thin Solid Films, **2003**, *440* (1–2), 223-239.
64. Tamm L. K., McConnell H. M., *Supported Phospholipid Bilayers*. Biophys. J., **1985**, *47* (1), 105-113.
65. Baekmark T. R., Elender G., Lasic D. D., Sackmann E., *Conformational Transitions of Mixed Monolayers of Phospholipids and Polyethylene Oxide Lipopolymers and Interaction Forces with Solid Surfaces*. Langmuir, **1995**, *11* (10), 3975-3987.
66. Baekmark T. R., Wiesenthal T., Kuhn P., Albersdörfer A., Nuyken O., Merkel R., *A Systematic Infrared Reflection–Absorption Spectroscopy and Film Balance Study of the Phase Behavior of Lipopolymer Monolayers at the Air–Water Interface*. Langmuir, **1999**, *15* (10), 3616-3626.
67. (a) Cao B. H., Kim M. W., *Molecular Weight Dependence of the Surface Tension of Aqueous Poly(ethylene oxide) Solutions*. Faraday Discuss., **1994**, *98* (0), 245-252; (b) Kim M. W., Cao B. H., *Additional Reduction of Surface Tension of Aqueous Polyethylene Oxide (PEO) Solution at High Polymer Concentration*. EPL (Europhysics Letters), **1993**, *24* (3), 229.
68. Foreman M. B., Coffman J. P., Murcia M. J., Cesana S., Jordan R., Smith G. S., Naumann C. A., *Gelation of Amphiphilic Lipopolymers at the Air–Water Interface: 2D Analogue to 3D Gelation of Colloidal Systems with Grafted Polymer Chains?*, Langmuir, **2003**, *19* (2), 326-332.

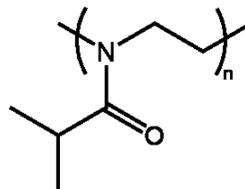
69. Wiesenthal T., Baekmark T. R., Merkel R., *Direct Evidence for a Lipid Alkyl Chain Ordering Transition in Poly(ethylene oxide) Lipopolymer Monolayers at the Air–Water Interface Obtained from Infrared Reflection Absorption Spectroscopy*. *Langmuir*, **1999**, *15* (20), 6837-6844.
70. Gonçalves da Silva A. M., Filipe E. J. M., d'Oliveira J. M. R., Martinho J. M. G., *Interfacial Behavior of Poly(styrene)–Poly(ethylene oxide) Diblock Copolymer Monolayers at the Air–Water Interface. Hydrophilic Block Chain Length and Temperature Influence*. *Langmuir*, **1996**, *12* (26), 6547-6553.
71. Coffman J. P., Naumann C. A., *Molecular Weight Dependence of Viscoelastic Properties in Two-Dimensional Physical Polymer Networks: Amphiphilic Lipopolymer Monolayers at the Air–Water Interface*. *Macromolecules*, **2002**, *35* (5), 1835-1839.
72. (a) Liu R. C. W., Cantin S., Perrot F., Winnik F. M., *Effects of Polymer Architecture and Composition on the Interfacial Properties of Temperature-Responsive Hydrophobically-Modified Poly(N-isopropylacrylamides)*. *Polym. Adv. Technol.*, **2006**, *17* (9-10), 798-803; (b) Liu R. C. W., Winnik F. M., *Temperature-Responsive Films of Amphiphilic Poly(N-isopropylacrylamides) of Various Architectures at the Air-Water Interface*. In *Stimuli-Responsive Polymeric Films and Coatings*, American Chemical Society: 2005; Vol. 912, pp 107-121.
73. Kawaguchi M., Saito W., Kato T., *Poly(N-isopropylacrylamide) Films at the Air-Water Interface*. *Macromolecules*, **1994**, *27* (20), 5882-5884.
74. Liu G., Yang S., Zhang G., *Conformational Changes of Poly(N-isopropylacrylamide) Chains at Air/Water Interface: Effects of Temperature, Compression Rate, and Packing Density*. *J. Phys. Chem. B*, **2007**, *111* (14), 3633-3639.
75. Obeid R., Park J.-Y., Advincula R. C., Winnik F. M., *Temperature-Dependent Interfacial Properties of Hydrophobically End-Modified Poly(2-isopropyl-2-oxazoline)s Assemblies at the Air/Water Interface and on Solid Substrates*. *J. Colloid Interface Sci.*, **2009**, *340* (2), 142-152.
76. Veronese F. M., Mero A., *The Impact of PEGylation on Biological Therapies*. *BioDrugs*, **2012**, *22* (5), 315-329

1.7. Annexe

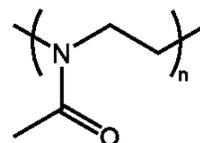
Tableau 1.A. Structures des polymères cités dans le Chapitre 1

Poly(2-alkyl-2-oxazoline)s

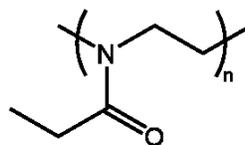
Poly(2-isopropyl-2-oxazoline)
(PIPOZ)



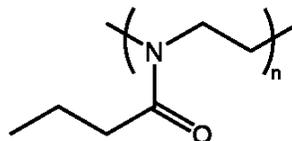
Poly(2-methyl-2-oxazoline)
(PMEOZ)



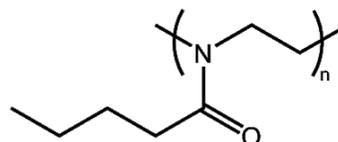
Poly(2-ethyl-2-oxazoline)
(PETOZ)



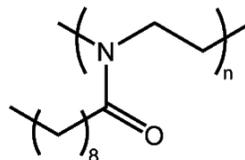
Poly(2-n-propyl-2-oxazoline)
(PnPOZ)



Poly(2-n-butyl-2-oxazoline)
(PBuOZ)

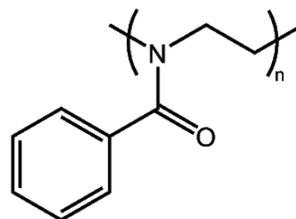


Poly(2-nonyl-2-oxazoline)
(PNONOZ)



Poly(2-phényl-2-oxazoline)

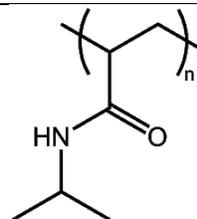
(PPhOZ)



Poly(acrylamide)s

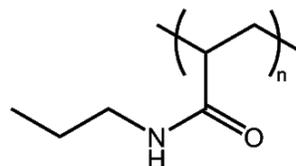
Poly(*N*-isopropylacrylamide)

(PNIPAM)



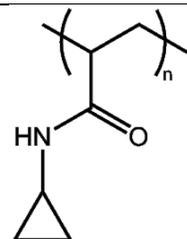
Poly(*N*-propylacrylamide)

(PNPAM)



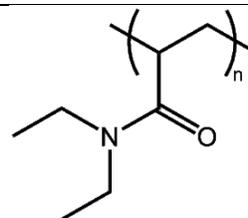
Poly(*N*-cyclopropylacrylamide)

(PcPAM)



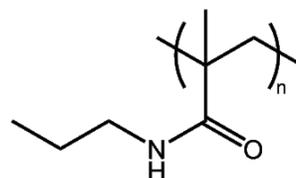
Poly(*N,N'*-diethylacrylamide)

(PDEAM)

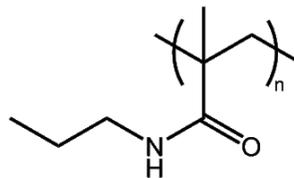


Poly(*N*-isopropylmethylacrylamide)

(PNIPMAM)

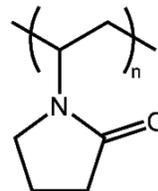


Poly(*N*-propylmethacrylamide)
(PNPMAM)

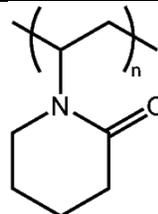


Poly(N-Vinyl-acrylamide)s

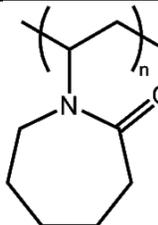
Poly(*N*-vinyl pyrrolidone) (**PVP**)



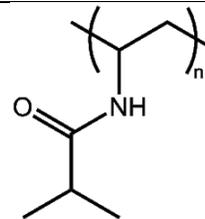
Poly(*N*-vinyl piperidone)



Poly(*N*-vinyl caprolactame) (**PVCL**)

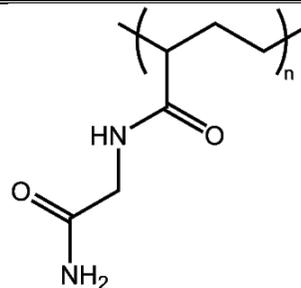


Poly(*N*-vinyl isobutyramide)



Autres

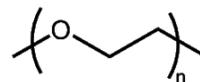
Poly(*N*-acryloylglycinamide) (**PAGA**)



Poly(éthylène glycol)

Poly(éthylène oxide)

(PEG ou PEO)



Chapitre 2. Propriétés des solutions aqueuses de PIPOZ en présence d'additifs hydrosolubles

2.1. Introduction

La synthèse des poly(2-alkyle-2-oxazoline)s (POZs) par polymérisation cationique par ouverture de cycle a été rapportée pour la première fois en 1966.¹ Ces polymères ont par la suite été utilisés en industrie et depuis quelques années font l'objet d'études en milieu académique. En fonction des groupements alkyles latéraux, les POZs peuvent présenter une thermosensibilité dont la température de transition de phase dépend de l'hydrophilie de ces groupements. Ces polymères peuvent aussi être biocompatibles et biodégradables.² Parmi les POZs, la poly(2-isopropyle-2-oxazoline) (PIPOZ) suscite un intérêt particulier du fait de la température de transition de ses solutions aqueuses ($\sim 36^{\circ}\text{C}$)³ proche de la température corporelle et de sa cristallinité.⁴

La PIPOZ est souvent comparée à son isomère structurel le PNIPAM, mais il existe deux différences importantes entre les structures de ces deux polymères (Figure 2.1). Dans le cas du PNIPAM, l'amide est situé sur les groupements latéraux et est secondaire ce qui lui confère les propriétés de donneur et accepteur de liaisons hydrogènes. Dans le cas de la PIPOZ, l'azote de l'amide est le point d'ancrage des groupements latéraux sur la chaîne principale. Étant tertiaire, l'amide de la PIPOZ est uniquement accepteur de protons.

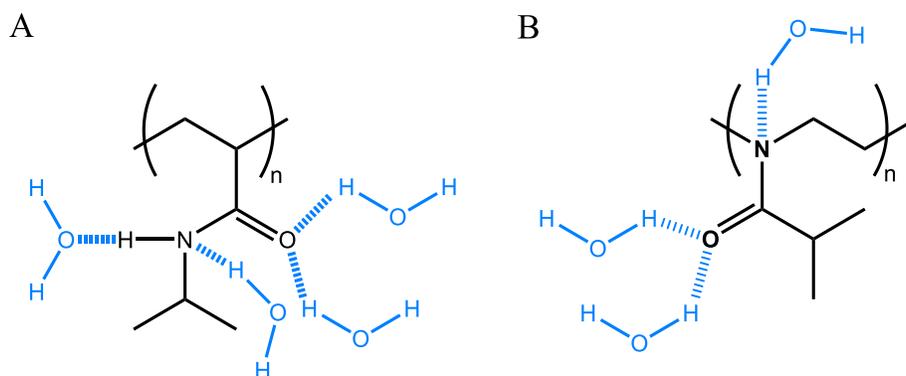


Figure 2.1. Représentation schématique des liaisons hydrogènes entre des molécules d'eau et (A) le PNIPAM et (B) le PIPOZ.

Ce chapitre, divisé en deux parties, présente une étude des effets de co-solvants et de sels sur la LCST de la PIPOZ en solution aqueuse. Les résultats de ces études, basées sur des mesures de turbidité, seront comparés aux résultats publiés par d'autres groupes.^{5,6,7} Finalement, les effets d'additifs sur les propriétés de la PIPOZ seront confrontés aux résultats d'études similaires de solutions de PNIPAM afin de mettre en exergue l'influence de l'amide sur le comportement du polymère en solution.

Il est à noter que les polymères et autres matériels ainsi que les techniques utilisées dans les études suivantes sont décrits au paragraphe 2.5 en fin de chapitre.

2.2. Propriétés des solutions aqueuses de PIPOZ en présence de solvants hydromiscibles

2.2.1. État de l'art sur le phénomène de *cononsolvency*

La dégustation de l'alcool grec au goût anisé appelé Ouzo se fait après avoir ajouté de l'eau à une solution aqueuse (transparente) contenant approximativement 40 %v/v d'éthanol et des molécules aromatiques comme le *trans*-anéthol. Il en découle une apparition de turbidité due à l'ajout d'une quantité de moins bon solvant (eau), qui ne permet pas la solubilisation des composés aromatiques. Ces derniers vont alors s'assembler et former une microémulsion dans l'eau. Le *trans*-anéthol est ainsi soluble jusqu'à une certaine fraction volumique/molaire d'eau dans l'éthanol, au-delà il précipite. Ce phénomène, appelé « Effet Ouzo » se rapproche visuellement du phénomène de « *cononsolvency* » observé notamment dans le cas du PNIPAM. Schild et Tirrell⁸ avaient rapporté avoir purifié leur PNIPAM par précipitation dans un mélange 50 % v/v eau/méthanol, ce qui a poussé Winnik, Ringsdorf et Venzmer⁹ à s'intéresser à ce phénomène où le mélange de deux bons solvants miscibles du PNIPAM pouvaient devenir un mauvais solvant à certaines fractions volumique de méthanol. En mesurant le point trouble de solutions à concentration constante de PNIPAM (1 g.L⁻¹) obtenues avec différentes compositions eau/méthanol, ils ont construit le diagramme de phase représenté, à la Figure 2.2, de T_{cp} en fonction des fractions volumiques et molaires de méthanol. L'ajout de méthanol à une solution aqueuse de PNIPAM dont le point trouble est autour de 32 °C diminue la solubilité du polymère jusqu'à le rendre insoluble à température ambiante pour des fractions molaires de

méthanol entre $0,05 < x_m < 0,35$. Au-delà d'une certaine concentration en méthanol ($x_m = 0,35$), le point trouble augmente et le polymère redevient soluble jusqu'à des températures bien plus élevées que dans l'eau pure.

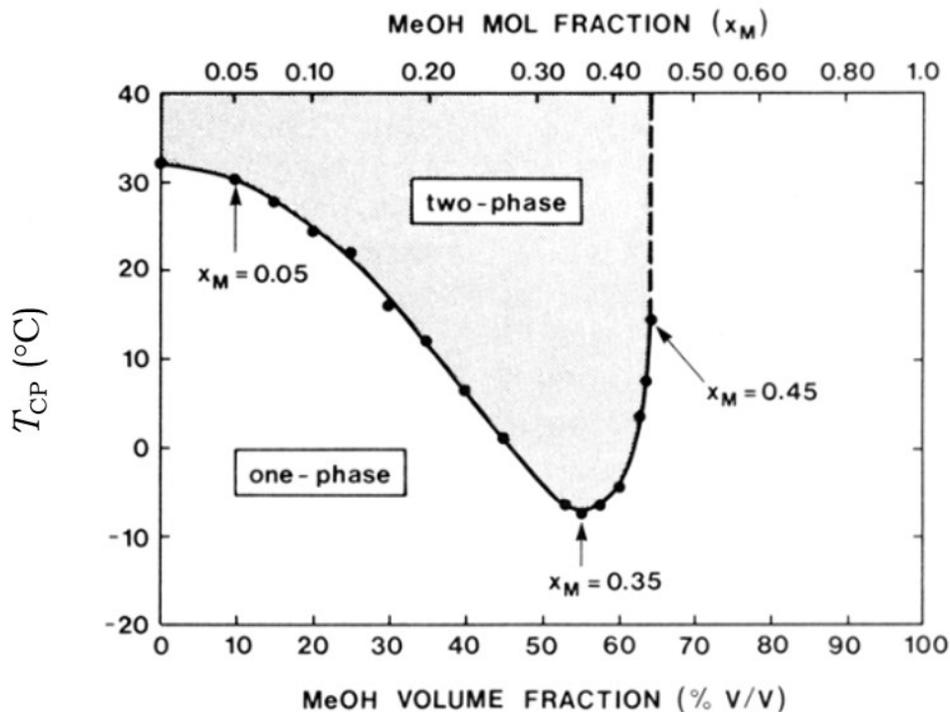


Figure 2.2. Diagramme de phase (points troubles) du PNIPAM ($M_v = 1\,700\text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$; $1\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) en fonction de la composition méthanol/eau indiquée en fraction volumique de méthanol ((%v/v), axe horizontal du bas) ou en fraction molaire de méthanol (x_m , axe horizontal du haut). Reproduction avec permission issue de la Réf. 9. Copyright (1990) American Chemical Society.

Ce phénomène a aussi été observé pour le PNIPAM dans d'autres mélanges solvant/eau comme : THF/eau¹⁰, dioxane/eau^{10a} ou encore alcools/eau¹¹. Néanmoins la plupart des travaux menés pour tenter de comprendre l'origine du phénomène de *cononsolvency* du PNIPAM ont été réalisés sur le mélange tertiaire PNIPAM/eau/méthanol. Différentes approches ont été proposées pour expliquer ce comportement de réentrée de phase (« *reentrant phase behavior* ») ainsi que la transition pelote-globule-pelote. Elles peuvent être classées en deux catégories :

- Dans la première, la *cononsolvency* est considérée comme le résultat de l'adsorption compétitive des solvants sur le polymère ¹². A la suite de leurs travaux sur la coopérativité de la transition du PNIPAM dans l'eau, Tanaka *et al.*¹³, ont élaboré un modèle prenant en compte la dépendance du facteur d'expansion du polymère dans le mélange avec la composition du dit mélange. La modélisation correspond bien aux résultats expérimentaux (obtenus par Zhang and Wu¹⁴) de mesures de rayons de giration du polymère dans chaque mélange eau/méthanol. A la fois l'eau et le méthanol interagissent avec le PNIPAM via des liaisons hydrogènes qui recouvrent par segments la macromolécule espacés par des segments non solvatés (les perles dans la description de la coopérativité par Tanaka, *cf.* Figure 2.3).

A une certaine composition en eau/méthanol ($x_m = 0,35$; Figure 2.2), la compétition entre méthanol et eau pour former leur hydratation coopérative est telle qu'il n'y a plus assez de segments hydratés pour solubiliser le PNIPAM. Leur modèle a été plus récemment démontré applicable au comportement de microgels de PNIPAM dans des solutions eau/méthanol par Kojima *et al.*¹⁵

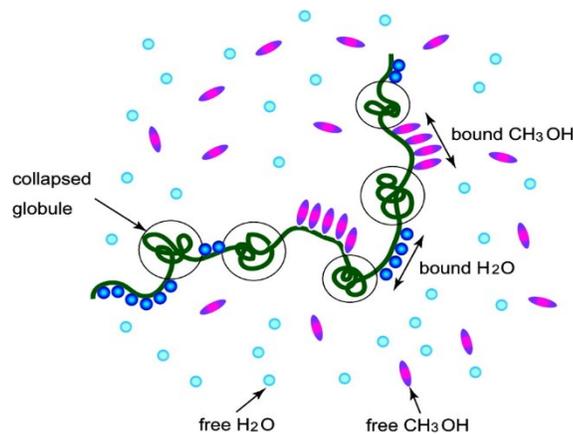


Figure 2.3. Compétition des liaisons hydrogènes PNIPAM-eau et PNIPAM-méthanol. Lorsque la coopérativité est élevée, les molécules de chaque solvant interagissent selon des segments continus sur la chaîne, espacés par des zones non hydratées (perles). Reproduction avec permission issue de la Réf. 13. Copyright (2008) American Physical Society

- La deuxième catégorie se focalise sur la structure du(es) solvant(s) comme étant à l'origine du phénomène de *cononsolvency*. Zhang et Wu ont expliqué que le phénomène observé dans le cas du PNIPAM ($M_n = 26\ 000\ \text{kg.mol}^{-1}$) était dû au fait que le méthanol forme des complexes avec l'eau qui sont de mauvais solvants pour le polymère.¹⁴ La solubilité des chaînes réside dans la présence en quantité suffisante, de molécules de solvants non engagées dans la formation de complexe eau/méthanol. A la composition pour laquelle T_{cp} est minimale ($x_m = 0,35$; Figure 2.2), toutes les molécules de méthanol et d'eau sont engagées dans la formation de complexes stables méthanol/eau et il n'y a plus de molécules de solvants libres capables d'assurer la solubilité des chaînes. Pang *et al.* ont plus tard confirmé la présence de ces complexes méthanol/eau.¹⁶ Hao *et al.* ont étudié la cononsolvency du PNIPAM dans des mélanges THF/eau et ont suggéré que les fluctuations de composition en solvant étaient responsables de l'insolubilité du PNIPAM.^{10b}

L'origine du phénomène est toujours d'actualité et aucun consensus n'a vraiment été trouvé. Bischofberger *et al.*¹⁷ ont par exemple mis en exergue que l'importance de l'état du solvant ne réside pas dans sa structure mais dans son état énergétique. Par des mesures de calorimétrie et de rayon de giration sur des PNIPAMs linéaires et sous forme de microgels, ils ont montré que l'état énergétique du solvant contrôle la solubilité du polymère via la prédominance d'hydratation hydrophobe. Pour les compositions riches en eau l'ajout de méthanol diminue l'hydratation hydrophobe, alors que dans un environnement riche en méthanol, l'ajout de l'eau revient à diminuer la qualité du solvant.

À notre connaissance, aucune étude ne relate l'effet d'ajout de co-solvant sur les propriétés de la PIPOZ en solution aqueuse. Les effets de la présence de méthanol, THF ou dioxane sur la solubilité de la PIPOZ en solution aqueuse ont été examinés et sont présentés et discutés dans la partie suivante.

2.2.2. Propriétés des solutions aqueuses de PIPOZ en présence de co-solvants hydromiscibles

Les diagrammes de phase des systèmes PIPOZ/MeOH/eau et PIPOZ/dioxane/eau sont présentés à la Figure 2.4 pour des échantillons de PIPOZ 5K, 10K et 15K. Le point trouble de chaque solution est indiqué en fonction de la fraction volumique de co-solvant. La concentration en polymère est fixée à 1 g.L^{-1} pour chaque composition. Les points troubles T_{cp} dans l'eau pure pour les solutions de PIPOZ-5K, PIPOZ-10K et PIPOZ-15K sont respectivement de 41,5, 45,6 et 42,3 °C. La différence de T_{cp} dans l'eau pure (3,3 °C) entre les polymères de 10 et 15 kg.mol^{-1} possédant les mêmes extrémités de chaînes s'explique par la dépendance inverse de T_{cp} des solutions de PIPOZ avec la masse molaire.¹⁸ Comme mentionné à la section 1.2.4.b, le paramètre d'interaction polymère-eau χ , proportionnel à l'énergie qu'il faut fournir au système pour rompre les liaisons hydrogènes, diminue avec la masse molaire.¹⁹ Le point trouble sera alors plus faible pour des solutions de masses molaires plus élevées. La valeur de T_{cp} plus faible de la PIPOZ-5K est le résultat de l'effet des groupements terminaux (différant de ceux des PIPOZ-10K et PIPOZ-15K, *cf.* Tableau 2.3) sur la solubilité du polymère. Cet effet est d'autant plus important que la masse molaire du polymère est faible (*cf.* section 1.2.4.c).

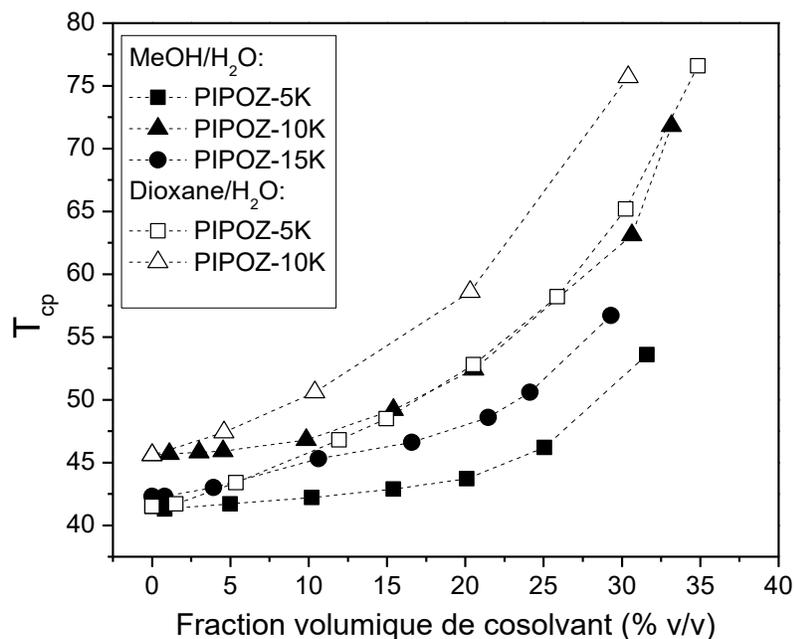


Figure 2.4. Diagrammes de phases (points troubles) de PIPOZ de différentes masses molaires (5, 10 et 15 kg.mol⁻¹) en fonction de la composition en méthanol ou dioxane de la solution. La concentration en PIPOZ est 1 g.L⁻¹. Les lignes pointillées ont été ajoutées pour guider l'œil.

Les valeurs de T_{cp} augmentent progressivement avec la proportion de méthanol en solution. La tendance a été observée pour les trois masses molaires considérées. Contrairement au système PNIPAM/MeOH/eau⁹, aucun effet de *cononsolvency* n'est observé pour ce système. Maeda *et al.* ont rapporté un comportement similaire pour le poly(diméthylacrylamide) (PDEAM) dans le mélange MeOH/eau.²⁰ Leur étude par spectroscopie infrarouge a montré que le méthanol interagit avec les groupements amides et alkyles du PDEAM. Le remplacement de l'eau par le méthanol dans l'interaction C=O...H₂O peut être déstabilisant (diminution de T_{cp}) alors que la solubilisation des groupements alkyles par le méthanol va être plus favorable que dans l'eau (augmentation de T_{cp}). L'importance relative des deux effets détermine la valeur de T_{cp} . Le phénomène de *cononsolvency* observé dans le cas du PNIPAM est dû, selon eux, à la présence d'un proton lié à l'azote de l'amide, engagé dans une liaison hydrogène supplémentaire avec l'eau N-H...H₂O et dont le remplacement par le méthanol va déstabiliser la solution. Le

poly(vinylcaprolactame) (PVCL) et le poly(diethylacrylamide) (PDEAM) qui possèdent des amides tertiaires sur les groupements latéraux ne subissent pas de diminution de solubilité lors de l'ajout de méthanol non plus.²¹ Hoffman *et al.* ont aussi plus récemment attribué le phénomène de cononsolvency à la présence du proton sur l'amide.²² L'absence de *cononsolvency* observée dans le cas du système PIPOZ/MeOH/eau est en accord avec leur affirmation.

L'effet du dioxane sur la température de transition de phase de la PIPOZ en solution aqueuse a aussi été examiné (pour les PIPOZ-5K et PIPOZ-10K). Aucun effet de *cononsolvency* n'a été observé. La température de transition du système augmente progressivement comme dans le cas PIPOZ/MeOH/eau mais les points troubles de la PIPOZ sont plus élevés dans les mélanges eau-dioxane que dans ceux eau-méthanol. Le dioxane est alors un meilleur co-solvant que le méthanol pour la PIPOZ. Il n'est pas surprenant de n'observer aucun effet du dioxane sur la solubilité de la PIPOZ en solution puisque, parmi les co-solvants étudiés, le dioxane est celui ayant le moins d'effet sur la solubilité du PNIPAM.^{10a} Il a même été rapporté que le phénomène de *cononsolvency* dans le mélange eau/dioxane peut être amoindri par la présence d'un comonomère plus hydrophile comme dans le cas de copolymères statistiques PNIPAM-poly(acrylamide).²³

L'effet de la présence de THF sur la solubilité des solutions aqueuses de PIPOZ-5K, PIPOZ-10K et PIPOZ-15K est présenté à la Figure 2.5. Contrairement aux deux co-solvants précédemment considérés, l'ajout de THF conduit à une diminution de T_{cp} des solutions des trois polymères. Dans le cas de la PIPOZ-10K, T_{cp} diminue jusqu'à un minimum de 39,9 °C ($\Delta T = T_0 - T_{min} = 5,7$ °C) atteint pour une fraction volumique d'environ 26 %v/v ($x_m \sim 0,072$). A des fins de comparaison, les valeurs au minimum de *cononsolvency* (T_{min} (°C), Φ_{min} et x_m) sont reportées dans le Tableau 2.1. Le minimum de solubilité est atteint à de plus faibles proportions en THF lorsque la masse molaire du polymère augmente. La différence entre la température de transition (ΔT) au minimum de solubilité et celle du polymère dans l'eau pure est plus faible dans le cas de la PIPOZ-15K que dans celui de la PIPOZ-10K (PIPOZ-5K ne possédant pas les mêmes extrémités, il est délicat de comparer son ΔT avec les autres).

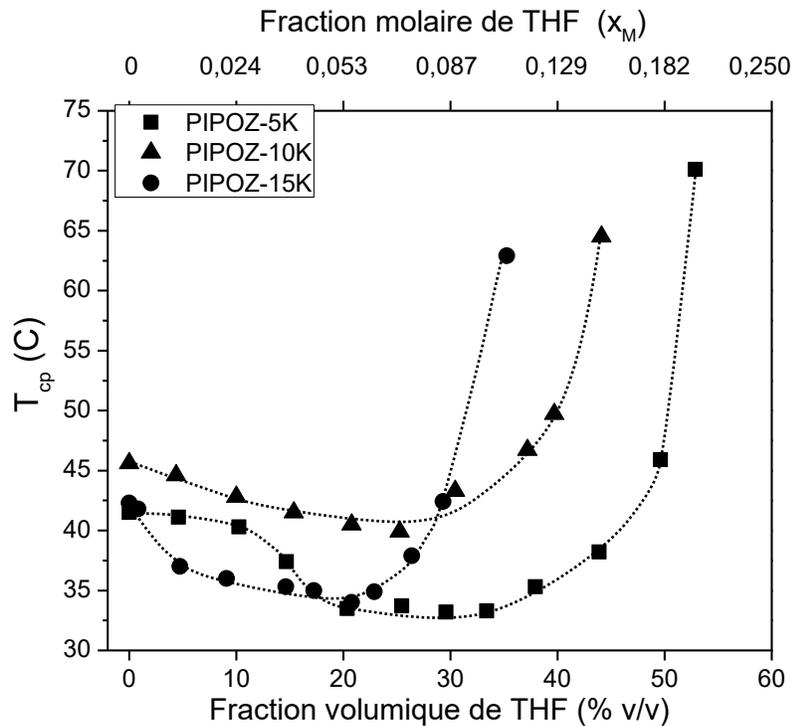


Figure 2.5. Diagrammes de phase (points troubles) de PIPOZ/THF/eau pour des polymères de masses molaires différentes de PIPOZ : 5 kg.mol^{-1} (triangles), 10 kg.mol^{-1} (cercles) et 15 kg.mol^{-1} (carrés). Les lignes ont été ajoutées pour guider l'œil.

Tableau 2.1. Valeurs de température de transition de phase, variation de la différence entre la température de transition au minimum de solubilité et celle du polymère dans l'eau pure (ΔT), des fractions volumiques (Φ_{\min}) et molaires (x_m) en THF, au minimum de *cononsolvency* des systèmes PIPOZ/THF/eau pour les trois masses molaires étudiées.

	$T_{\min} (\pm 0.1) (\text{°C})$	$\Delta T (\text{°C})$	$\Phi_{\min} (\% \text{v/v})$	x_m
PIPOZ-5K	33,2	8,3	29,6	0,09
PIPOZ-10K	39,9	5,7	26,0	0,072
PIPOZ-15K	34,0	8,3	20,7	0,067

Tanaka *et al.* ont développé et appliqué leur théorie sur l'hydratation coopérative au système PNIPAM/MeOH/eau, en considérant une forte compétition des molécules de méthanol et d'eau pour former des liaisons hydrogènes avec le polymère.^{13,24} Les résultats expérimentaux sont proches des prédictions et ils observent une diminution de T_{\min} lorsque la masse molaire du PNIPAM augmente. Néanmoins, ils rapportent un déplacement du « puits » de *cononsolvency* vers de plus hautes valeurs de x_m lorsque la longueur des chaînes augmente à l'inverse de ce qui est observé pour le système PIPOZ/THF/eau. Bien que valide dans le cas du PNIPAM/MeOH/eau, ce modèle a quelques limitations et néglige les interactions eau-solvant. Or, la formation de structures eau-solvant diminuant la qualité du solvant pour le polymère a déjà été rapportée pour justifier le phénomène de *cononsolvency* du PNIPAM dans les mélanges eau-méthanol et eau-THF.^{14, 16, 25} Des fluctuations de compositions ont lieu dans des solutions mixtes binaires eau-THF et dépendent de la fraction de co-solvant. A faible fraction de co-solvant ($x_m < 0,045$), peu de structures eau-THF sont formées et leur influence sur la structure de l'eau est faible. Lorsque la fraction de THF augmente, l'influence de la fluctuation de composition sur les propriétés du mélange (viscosité, miscibilité) est dominante et les fluctuations atteignent leur intensité maximale pour $x_m = 0,20$.^{10b} Les interactions eau-solvant seront alors plus fortes que celles eau-polymère ou solvant-polymère dans le cas du système tertiaire et c'est ce qui entraîne le phénomène de *cononsolvency* du PNIPAM. Au-delà de cette fraction en THF, l'addition de THF entraîne une diminution des fluctuations de compositions pour la même raison qu'à faible fraction molaire. Dans le cas du système PIPOZ/THF/eau la chute de solubilité se produit pour des fractions molaires plus faibles que $x_m = 0,1$.

Il est délicat de comprendre l'origine de l'effet de *cononsolvency* observé pour le système PIPOZ/THF/eau. En quoi les solutions mixtes THF/eau sont-elles de moins bons solvants pour la PIPOZ que les autres solutions mixtes étudiées? Une des grandeurs caractéristiques d'un mélange de solvant est le volume d'excès V_E qui quantifie la différence de volume entre une solution réelle et une solution idéale aux mêmes pressions, température et composition. Négatif pour les trois solutions binaires mixtes et pour toutes les compositions, il atteste d'une déviation par rapport à un mélange idéal causée par la présence d'interactions solvant-eau. Les valeurs de volume d'excès de solutions THF-eau sont, en valeur absolue, pour toutes compositions plus importantes que pour les mélanges dioxane-eau ou méthanol-eau²⁵ indiquant de plus fortes interactions dans le couple THF-eau que pour les autres mélanges. Si

on considère l'hypothèse qui relie le phénomène de *cononsolvency* à la diminution de la qualité du solvant due à la formation d'agrégats eau-solvant, un volume d'excès plus négatif peut refléter une plus grande habilité à la formation d'agrégats entre molécules d'eau et de THF qu'entre molécules d'eau et de dioxane ou méthanol. Ceci pourrait expliquer l'observation de *cononsolvency* de la PIPOZ dans le mélange THF-eau.

2.3. Propriétés de solutions aqueuses de PIPOZ en présence de sels

2.3.1. Effet de sel sur la solubilité de polymères thermosensibles

Il y a plus d'un siècle, Hofmeister²⁶ a montré que la présence de sels en solution pouvait influencer la solubilité des protéines de façon régulière et dépendante de la concentration en sel. Les ions ajoutés peuvent être alors classés en deux catégories :

- Les ions kosmotropes dont la présence diminue la solubilité des protéines et conduisent au phénomène de « *salting out* ». Ce sont en général les ions les plus hydratés, par exemple SO_4^{2-} , Cl^- et F^- .
- Les ions chaotropes qui eux, augmentent la solubilité des protéines en solution et engendrent ce qui est appelé le « *salting in* » des macromolécules biologiques. Dans la plupart des cas, ils entraînent une augmentation de la solubilité des protéines jusqu'à concentration critique (en sel). Les ions les plus chaotropes sont ClO_4^- , I^- et SCN^- .

Les termes kosmotrope/chaotrope faisaient originellement référence à l'aptitude de l'ion à altérer le réseau de liaisons hydrogènes des molécules d'eau.²⁷ Il a été démontré plus tard que les ions n'avaient que peu d'effet sur la structure formée par les molécules d'eau en dehors de la couche d'hydratation autour de l'ion.²⁸ Les anions ont un effet plus marqué que les cations²⁹ et un ordre peut être établi selon leur capacité à diminuer la solubilité des macromolécules biologiques (Figure 2.6), appelé communément série de Hofmeister.



Figure 2.6. Classement des anions selon la série de Hofmeister. En rouge : ions kosmotropes causant un « *salting out* », en bleu : ions chaotropes induisant un « *salting in* » de macromolécules.

Von Hippel *et al.* ont, de par leurs différentes études, participé à l'éclaircissement de phénomènes ayant lieu lors de l'addition d'un additif perturbant la stabilité structurale des protéines³⁰ ou de polymères ayant des groupements similaires comme le poly(acrylamide).³¹ Ils ont montré que la spécificité des effets de sels sur la stabilité macromoléculaire était reliée à des interactions directes ions-macromolécules avec pour sites principaux d'interaction les groupements amide et que la force de cette interaction augmente en suivant la série Hofmeister. Les ions chaotropes, faiblement hydratés²⁹, ont des constantes de liaisons positives alors que les kosmotropes ont des constantes très faibles ou négatives. Les auteurs ont aussi suggéré que les cages d'hydratation des groupements non polaires environnants jouaient un rôle dans la sélection de ces interactions. Une étude consécutive par le même groupe sur des amides substituées de faibles masses molaires a montré que des groupements méthyles voisins facilitent l'interaction ion-amide et que l'emplacement de tels groupements (sur l'azote ou le carbone) ainsi que la classe de l'amide pouvait avoir une importance.³² Von Hippel *et al.* ont souligné que les groupements non polaires de la macromolécule n'interagissaient pas directement avec les ions (contredit plus tard par Paterova *et al.*³³ et Gibb³⁴) mais qu'ils amélioraient la spécificité de l'interaction ion-amide.³¹

Schild et Tirrell ont, il y a une vingtaine d'années, étudié les effets de sels sur le PNIPAM ($M_n = 440 \text{ kg.mol}^{-1}$) par microcalorimétrie et transmittance.⁸ Les trois sels étudiés (Na_2SO_4 , NaBr et NaSCN) ont montré des effets concordant avec la série Hofmeister. Les ions SO_4^{2-} déstabilisent le PNIPAM, et il y a un élargissement et une diminution de l'amplitude de l'endotherme lorsque la concentration en sel augmente. Une diminution de $12 \text{ }^\circ\text{C}$ du point trouble a été observée pour une solution de PNIPAM contenant des ions sulfate ($[\text{SO}_4^{2-}] = 450 \text{ mM}$) par rapport à une solution de PNIPAM dans l'eau pure. Une légère augmentation de

quelques degrés de la LCST a été observée lors de l'ajout de NaSCN jusqu'à ~600 mM. Freitag et Garret-Flaudy ont aussi observé que l'effet des ions suivait bien leur position dans la série Hofmeister et ce sur des oligomères de PNIPAM ($M_n = 2300 \text{ g.mol}^{-1}$).³⁵

Cremer et différents collaborateurs ont, par la suite, largement contribué à tenter de clarifier des effets de sels sur les solutions de polymères comme le PNIPAM et des polypeptides de type élastine. Dans le cas de solutions aqueuses de PNIPAM, les effets de l'ajout de différents sels suivent la série Hofmeister. Les auteurs ont observé trois tendances³⁶ :

- Un effet non linéaire en fonction de la concentration en des anions chaotropes sur la LCST du PNIPAM. La LCST du PNIPAM augmente jusqu'à une certaine concentration en sel avant de diminuer,
- Une variation linéaire (négative) de la LCST avec la concentration est observée en présence de sels kosmotropes.
- Au-delà d'une certaine concentration en ions les plus kosmotropes (Na_2SO_4 , Na_2CO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaH_2PO_4 et NaF) et pour des PNIPAMs de masse molaires supérieures à 30 kg.mol^{-1} , une transition en deux étapes est observée. Ils ont attribué cette double transition au découplage de la déshydratation de l'amide des autres phénomènes ayant lieu lors de la transition : celle des groupements amides suivie de celle des zones hydrophobes.³⁶⁻³⁷ La transition en deux étapes n'est observée que pour des masses molaires élevées ($> 7 \text{ kg.mol}^{-1}$) et au-delà d'une certaine concentration en polymère (5 g.L^{-1} pour $M_n(\text{PNIPAM})=120 \text{ kg.mol}^{-1}$) : la déshydratation de l'amide se fait plus facilement à masse molaire élevée et concentration élevée dû au plus grand nombre d'interactions inter- et intra-chaînes.

Livney *et al.* se sont intéressés à l'interaction de l'anion chaotrope SCN^- avec le PNIPAM ($M_n = 100 \text{ kg.mol}^{-1}$) par calorimétrie isotherme à titration (ITC) et DSC. Par ITC, ils ont observé une interaction endothermique entre le sel (anion) et le PNIPAM (amides) et suggèrent que cela est dû à l'augmentation de l'entropie issue des perturbations causées sur l'hydratation des zones hydrophobes par l'anion avoisinant.³⁸ Les auteurs ont aussi mesuré une constante de liaison sel-PNIPAM à différentes températures dont la valeur augmente de 15 à 20 °C puis diminue à 25 °C. Ils expliquent cette tendance par des effets opposés entre T et ΔS puisque, lorsque la température augmente l'entropie des cages d'hydratation autour des zones hydrophobes du polymère augmente et se rapproche de celle de l'eau libre. Le gain entropique

suite à une rupture de ces cages est alors amoindri. Les endothermes mesurés par DSC diminuent en amplitude, car selon les auteurs, l'hétérogénéité des domaines sur le polymère augmente à cause d'une adsorption inhomogène du sel qui conduit à une diminution de la coopérativité de la transition.

La présence d'anions en solution peut avoir plusieurs effets. Ils vont modifier la tension de interfaciale entre l'eau et les zones hydrophobes du co-soluté. Cette tension de surface augmente linéairement avec la concentration en sel.³⁹ Les anions peuvent aussi orienter⁴⁰ et altérer la polarisation⁴¹ des molécules d'eau de la couche d'hydratation de la macromolécule environnante. Cremer *et al.* ont proposé différents mécanismes d'interactions ions-polymère, illustrés à la Figure 2.7, pour expliquer les différents effets observés.³⁶:

- Les anions kosmotropes polarisent les molécules d'eau dont celles impliquées dans des liaisons H avec l'amide. Leur ajout est donc défavorable à la solubilité de la macromolécule. En outre, à cause de leur importante couche d'hydratation, ils diminuent l'entropie de mélange avec le polymère. Ce sont les raisons pour lesquelles le polymère subit la transition à une température plus basse que dans l'eau pure.
- Les anions kosmotropes et chaotropes interfèrent avec l'hydratation des zones hydrophobes (squelette et groupements isopropyl latéraux) de la macromolécule en augmentant la tension de surface de l'interface polymère-eau.⁴²
- Les anions chaotropes interagissent directement avec les groupements amide.^{43, 44, 38} Ce dernier mécanisme conduit au « *salting in* » du PNIPAM en solution aqueuse et est un phénomène de saturation. Au-delà d'une certaine concentration en sels, leur effet sur la tension de surface devient dominant et conduit à l'effet « *salting out* ».⁴⁵

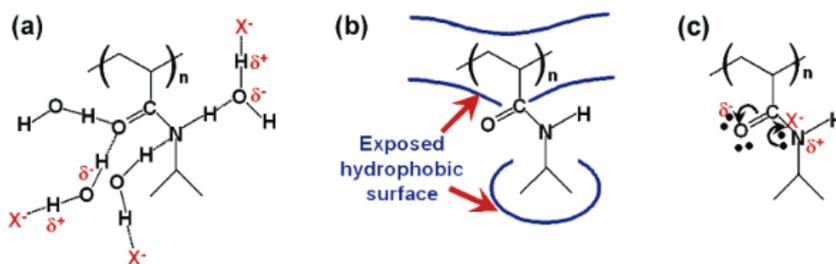


Figure 2.7. Représentation (a) des effets d'un anion sur la polarisation des molécules d'eau engagées dans des liaisons H avec le groupement amide du PNIPAM, (b) des zones hydrophobes du PNIPAM et (c) de l'interaction directe de l'ion avec les groupements amides du PNIPAM. Reproduction avec permission issue de la Réf. 36. Copyright (2005) American Chemical Society.

Au vu des effets de la présence de sels sur la solubilité du PNIPAM, on peut s'attendre à ce que la solubilité des POZs soit aussi affectée par de tels additifs. Lin *et al.* ont rapporté en 1988⁴⁶, une diminution de T_{cp} (apparition de la turbidité déterminée visuellement) de 3-4 °C du PETOZ de masse molaire de 500 kg.mol⁻¹. Uyama et Kobayashi⁴⁷ ont, peu de temps après, observé la même tendance pour la PIPOZ, à savoir une diminution de T_{cp} de 5 °C lorsque le PIPOZ ($M_n = 16,7$ kg.mol⁻¹) est dissout dans une solution NaCl à 0,5 mol. L⁻¹. Notre groupe a plus tard^{18b} étudié les effets du chlorure de sodium sur la PIPOZ par microcalorimétrie et a observé une diminution de T_{max} de 8 °C et 15 °C dans des solutions contenant respectivement 0,5 M et 1 M de sel. L'enthalpie de transition, comme attendu, augmente lors de l'augmentation de concentration du cosoluté. Bloksma *et al.*⁷ ont plus récemment comparé les effets de différents sels (NaSCN, NaClO₄, LiClO₄, NaI, LiI, NaCl, NaOAc, LiOAc, Na₂SO₄, et Li₂SO₄) sur les solutions PETOZ, PIPOZ et PnPOZ (DP = 100). L'effet de l'addition de sels (« *salting out* » ou « *salting in* ») est plus marqué lorsque l'hydrophilie du polymère est plus élevée (PETOZ > PIPOZ > PnPOZ). Néanmoins, leur étude est peu détaillée et les auteurs n'ont pas analysé leurs données par les modèles utilisés pour décrire les variations de LCST de solutions de PNIPAM et autres polymères thermosensibles en présence de sels.^{36, 40, 42a, 48} Cette faiblesse a servi de motivation pour les études de sels sur la solubilité de la PIPOZ dans l'eau présentées ci-dessous.

2.3.2. Modèle empirique utilisé pour la modélisation des variations de LCST de la PIPOZ en solution en présence de sels

Cremer et coll. ont étudié les effets de sels sur la transition de phase du PNIPAM^{36-37, 42a, 43, 49} et de polypeptides de type élastine (PLE)⁴⁸ en solution aqueuse et ont établi un modèle mathématique décrivant les variations de température de transition avec la concentration en sel. En présence d'anions kosmotropes (*i.e.* qui génèrent une diminution de la LCST, ou effet « *salting out* »), la température de transition du PNIPAM diminue linéairement avec la concentration en sel. La pente de la droite, p (en °C.L.mol⁻¹) est caractéristique de la capacité du sel à abaisser la LCST du polymère avec par exemple $p = -5.3$ °C.L.mol⁻¹ pour le système NaCl/PNIPAM/eau et $p = -25$ °C.L.mol⁻¹ pour Na₂CO₃/PNIPAM/eau (avec $M_n(\text{PNIPAM})=170$ kg.mol⁻¹ et $[\text{PNIPAM}] = 10$ g.L⁻¹).³⁶ L'ajout d'ions chaotropes est considéré comme un phénomène de saturation qui peut être modélisé comme un isotherme de Langmuir en dessous de la température pour laquelle l'effet de « *salting in* » s'inverse. Au-delà de cette concentration en sel, la variation de la température suit la même tendance qu'en présence d'ions kosmotropes et les ions ont pour effet un « *salting out* ». Cremer *et al.*⁴⁵ ont proposé un modèle mathématique empirique pour décrire les variations de la LCST du PNIPAM avec la concentration en sels décrit à l'équation 8 :

$$T_{cp} = T_0 + p \cdot [\text{sel}] + \frac{B_{\max} \cdot K_A \cdot [\text{sel}]}{1 + K_A \cdot [\text{sel}]} \quad (8)$$

où T_0 est la température de transition du polymère dans l'eau pure, $[\text{sel}]$ la concentration en sel (en mol.L⁻¹). Les unités des constantes inconnues sont en °C.L.mol⁻¹ pour p , °C pour B_{\max} et en L.mol⁻¹ pour K_A qui s'apparente à une constante d'association anion-polymère. Heyda et Dzubiella⁵⁰ ont par la suite tenté d'établir des modèles théoriques pour en extraire des valeurs thermodynamiques. Si leurs prédictions sont ajustées aux résultats expérimentaux dans le cas d'ions kosmotropes, elles ont échoué dans le cas des chaotropes.

2.3.3. Diagrammes de phases de la PIPOZ en présence de sels

Les variations de points troubles des solutions de PIPOZ en fonction de la concentration en sels sont présentées en Figure 2.8 pour les sels kosmotropes et en Figure 2.9 pour les sels chaotropes. Les valeurs extraites des courbes de tendances appliquées dans chacun des cas sont répertoriées dans le Tableau 2.2. L'effet des ions étudiés suit la série Hofmeister. L'augmentation de la concentration de NaCl, Na₂SO₄ ou NaHPO₄ entraîne une diminution du point trouble de la solution de PIPOZ. La chute de LCST est plus marquée en présence de Na₂SO₄ ou NaHPO₄, NaCl étant moins kosmotrope. Les pentes p des droites sont respectivement de -76, -57 et -7,1 °C.L.mol⁻¹. Une transition unique, et ce pour toutes les concentrations en sels kosmotropes étudiées, indique une déshydratation simultanée des groupements amides et hydrophobes.³⁶⁻³⁷ L'amplitude de l'effet de NaCl ou Na₂S₂O₄ sur la solubilité de la PIPOZ est similaire à celle observée sur la solubilité du PNIPAM de masse molaire similaire.^{37a}

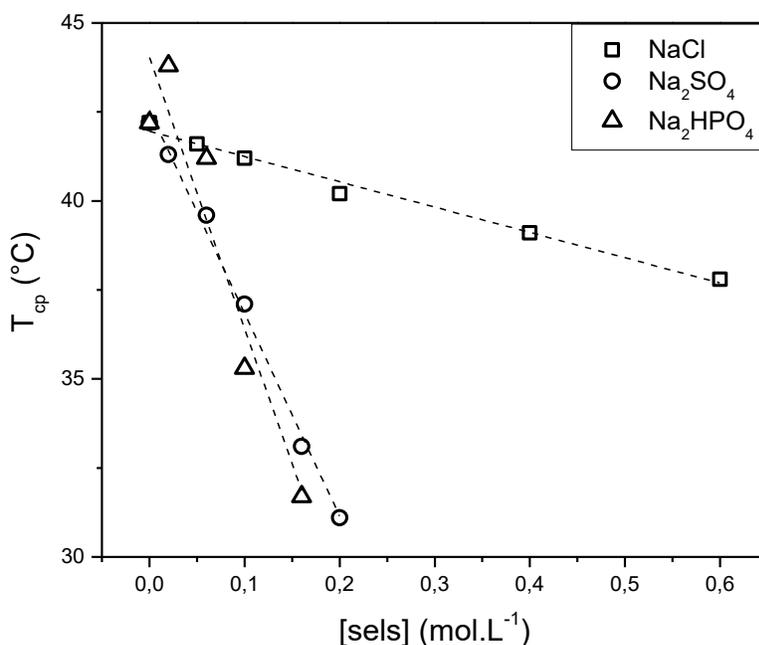


Figure 2.8. Diagramme de phase (points troubles) de solutions aqueuses de PIPOZ en fonction de la concentration en sel pour trois anions kosmotropes : NaCl (carrés), Na₂SO₄ (cercles) ou

NaHPO₄ (triangles). Les lignes pointillées correspondent aux courbes de tendances linéaires appliquées. Concentration en PIPOZ-10K : 1 g.L⁻¹.

La Figure 2.9 illustre les variations de points troubles avec la concentration en sels chaotropes. Les anions Br⁻, I⁻ et SCN⁻ induisent une forte augmentation de la LCST de la PIPOZ dans l'eau jusqu'à des concentrations en sel élevées : ~ 0,8 M pour le NaBr, et ~ 2M pour NaI et NaSCN ce qui correspond à un rapport molaire d'ions par unités de iPOZ de ~ 80 et 230 respectivement. La saturation de l'adsorption des anions sur la PIPOZ est atteinte plus rapidement pour Br⁻ en raison de son hydratation plus importante qui limite les possibilités d'interaction directe avec le polymère. Au-delà de ces concentrations, la solubilité de la PIPOZ est quasi-constante (*p* est faible, cf. Tableau 2.2) lorsque la concentration en SCN⁻ continue d'augmenter. Elle diminue légèrement lorsque la concentration en ions I⁻ et Br⁻ augmente.

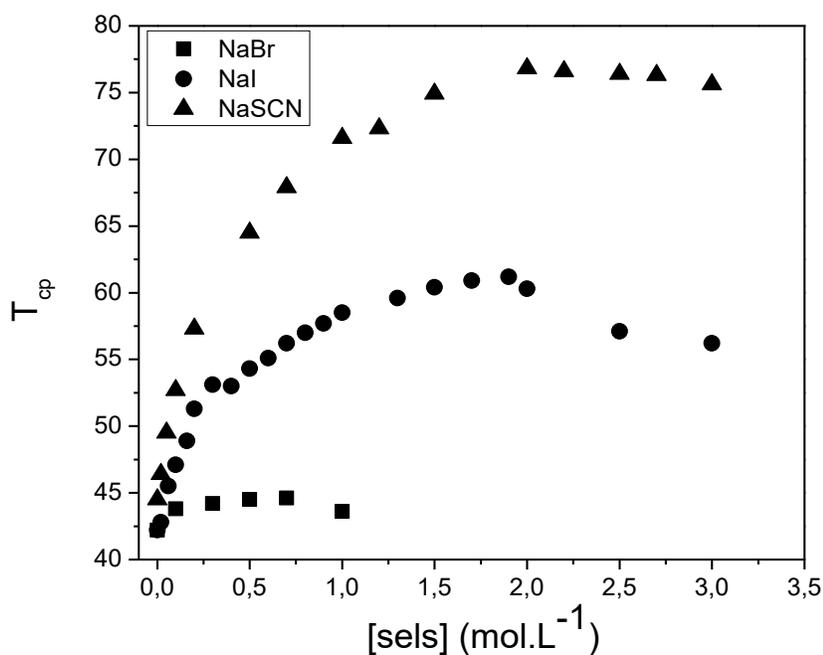


Figure 2.9. Diagramme de phase (points troubles) de solutions aqueuses de PIPOZ en fonction de la concentration en sel pour trois anions chaotropes : SCN⁻ (triangles), SO₄²⁻ (cercles) ou HPO₄²⁻ (carrés). Concentration en PIPOZ-10K : 1 g.L⁻¹.

Ces deux régions de concentrations en sels (augmentation et diminution de la LCST de la PIPOZ en solution) ont été modélisées séparément. La contribution linéaire ($T_0 + p \cdot [\text{sel}]$) a été soustraite à la partie ascendante des courbes de la Figure 2.9 et les valeurs rapportées dans la Figure 2.10 révèlent la tendance d'un isotherme de Langmuir. Les valeurs de B_{max} et K_A répertoriées dans le Tableau 2.2, ont été obtenues par ajustement du modèle de Cremer aux diagrammes de phase pour des concentrations en sel inférieures à 0,7 M (NaBr) et 2 M (NaI et NaSCN). Au-delà de ces concentrations, une régression linéaire a été appliquée pour les diagrammes de phase relatifs à NaI et NaSCN et la pente p obtenue est représentative de la diminution de la LCST de la PIPOZ pour de fortes concentrations en sels.

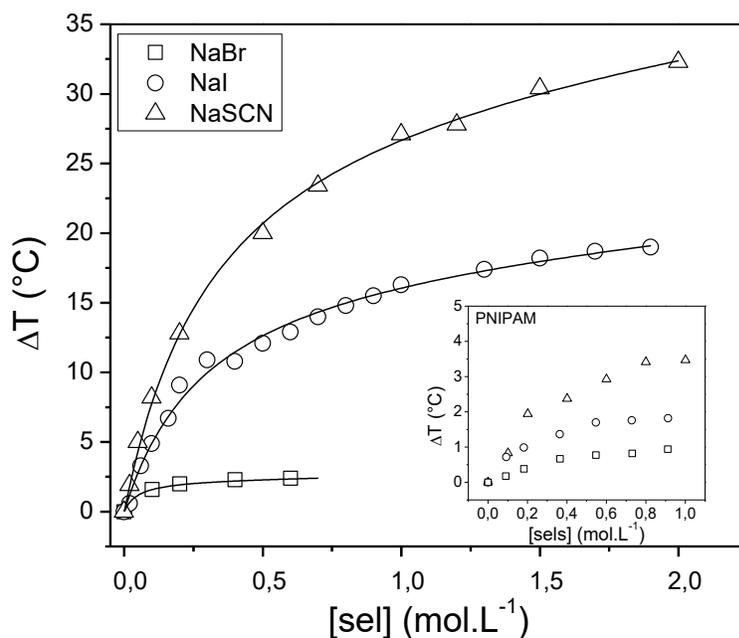


Figure 2.10. Valeurs résiduelles de la Figure 2.9 après soustraction de la contribution linéaire. Les lignes représentent la modélisation par un isotherme de Langmuir des points expérimentaux. Encart pour comparaison: données obtenues pour le PNIPAM ($M_n \sim 30 \text{ kg.mol}^{-1}$) par Cremer *et al.*^{37a}

Il est surprenant de constater que l'ajout de sel chaotropes peut conduire à une augmentation de plus de 30 °C du point trouble de la PIPOZ dans l'eau. Les valeurs B_{\max} représentant les variations maximales de température de transition pour chaque sel sont de 2 °C pour NaBr, de 19 °C pour NaI et 32 °C pour NaSCN. Comme B_{\max} , K_A (constante d'association anion-polymère) augmente avec la position de l'anion dans la série Hofmeister indiquant une meilleure affinité du polymère avec les ions les moins hydratés. Les valeurs de K_A sont du même ordre de grandeur que dans le cas du PNIPAM où $K_A = 2 \text{ M}^{-1}$ pour le couple PNIPAM ($7 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$)/ SCN^- . L'effet des sels est néanmoins bien plus prononcé sur les solutions de PIPOZ. Dans le cas de la PIPOZ, l'amide est positionné à la jonction des chaînes latérales et de la chaîne principale. L'adsorption d'anions le long du squelette carboné (PIPOZ) affecte de façon positive l'hydratation des quatre méthylènes environnants³⁸ et améliore la solubilité de la chaîne (illustré en Figure 2.11) alors qu'une adsorption d'anions sur les groupements latéraux (dans le cas du PNIPAM) n'a que peu d'effet sur la solubilité de la chaîne.

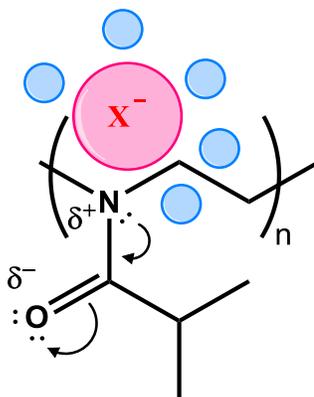


Figure 2.11. Schématisation de l'interaction directe entre un anion chaotrope accompagné de sa couche d'hydratation et l'azote de l'amide du PIPOZ.

Tableau 2.2. Valeurs de p , K_A et B_{\max} obtenues après modélisation des variations de points troubles de la PIPOZ avec la concentration en différents sels et valeurs de la littérature d'incrément de tension de surface ($\Delta\sigma$) et d'entropie (ΔS_{hydr}) d'hydratation des anions.

Anion	p (°C.L.mol ⁻¹)	ΔS_{hydr}^b (J.K ⁻¹ .mol ⁻¹)	$\Delta\sigma^a$ (mN.L.m ⁻¹ .mol ⁻¹)	K_A (L.mol ⁻¹)	B_{\max} (°C)
HPO ₄ ²⁻	-76	-317			
SO ₄ ²⁻	-57	-200	2,7		
Cl ⁻	-7,1	-75	1,6		
Br ⁻	n/a	-59	1,3	0,3	2
I ⁻	-4,6	-36	1,0	3,4	19
SCN ⁻	-1,1	-66	0,5	2,4	32,3

^a valeurs issues de la référence 51, ^b valeurs issues de la référence 52, sauf pour HPO₄²⁻ issu de la référence 53.

Finalement, les valeurs d'entropie d'hydratation et d'incrément de tension de surface des anions sont reportées dans le Tableau 2.2. A défaut de pouvoir établir une corrélation entre ces valeurs et les grandeurs expérimentales par manque de données, il convient quand même de noter que la propension des ions à diminuer la LCST de la PIPOZ augmente lorsque leur entropie d'hydratation diminue et que leur incrément de tension de surface augmente. Ces observations sont en accord avec celles des études des effets de sels sur le PNIPAM.^{36, 48}

2.3.4. Étude microcalorimétrique du système PIPOZ/SCN⁻/eau

Les endothermes de PIPOZ en solution de différentes concentrations en NaSCN sont présentées en Figure 2.12. Une concentration de 5 g.L⁻¹ en PIPOZ a été nécessaire pour la détection d'un signal satisfaisant et c'est pourquoi les températures caractéristiques diffèrent de quelques degrés avec les résultats précédemment obtenus pour des solutions dont la concentration en PIPOZ est dix fois plus faible. T_{\max} augmente d'une vingtaine de degrés lorsque la concentration en sel augmente de 0 à 0,5 M. Ce qui est similaire à l'effet observé lorsque la concentration en PIPOZ est plus faible (1 g.L⁻¹). Shechter *et al.* ont aussi rapporté que les

variations de température de transition (B_{\max}) du PNIPAM étaient insensibles à la concentration en polymère.³⁸ Dans l'eau pure, le thermogramme de la PIPOZ présente un seul endotherme légèrement asymétrique. Lorsque la concentration en NaSCN augmente, l'endotherme s'élargit : T_{onset} diminue et T_{max} augmente. Malheureusement, aucun endotherme n'est détecté à plus fortes concentrations en sels. Cela peut être dû à un fort élargissement du pic aussi observé dans le cas d'études calorimétriques de la transition du PNIPAM en présence de SCN^- .^{8, 38} Cet élargissement a été attribué à une perte de coopérativité de la transition du polymère : les anions adsorbés sur le polymère interfèrent avec la coopérativité, raccourcissent la longueur des segments coopératifs non perturbés et rendent la distribution de taille de ces segments plus hétérogène. Cela résulte en une diminution de la hauteur du pic ainsi qu'une augmentation de la largeur du pic. L'enthalpie de transition varie peu avec la concentration en sel et les valeurs sont proches de celles de la PIPOZ dans l'eau pure où $\Delta H = 5,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

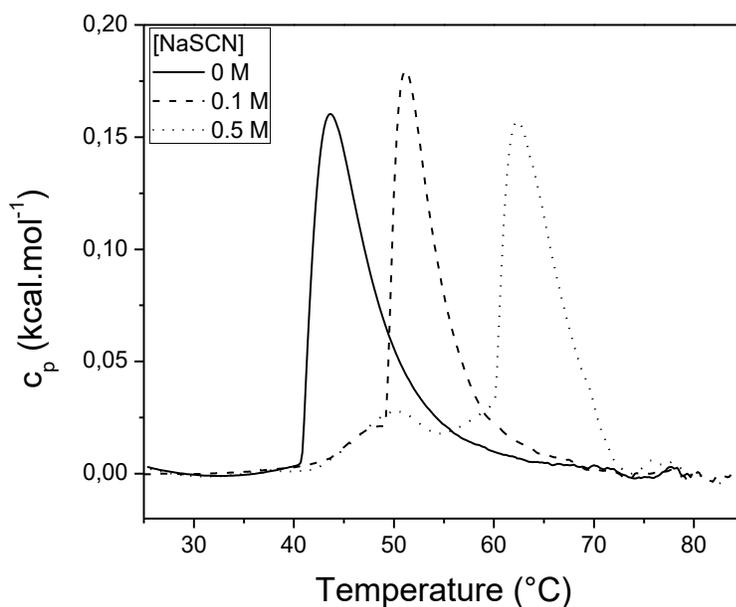


Figure 2.12. Endothermes de PIPOZ en solution aqueuse en présence de 0 M (ligne), 0,1 M (tirets) et 0,5 M de NaSCN (pointillés). Vitesse de balayage $1 \text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$. [PIPOZ] = $1 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$. Sens endothermique vers le haut.

Les diagrammes de phase de la PIPOZ en solution aqueuse en présence de sels ont été construits d'après des mesures de turbidimétrie. L'effet des anions sur la LCST de la PIPOZ suit la série Hofmeister dans l'ordre : $\text{HPO}_4^{2-} \sim \text{SO}_4^{2-} > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^- > \text{SCN}^-$. Les trois premiers anions conduisent à une diminution de la température. Les trois derniers anions, chaotropes, augmentent la solubilité de la PIPOZ en solution aqueuse. L'effet des anions chaotropes sur la PIPOZ est beaucoup plus marqué que sur le PNIPAM. La LCST de la PIPOZ peut être modulée jusqu'à 30 °C en présence de SCN^- . Le modèle proposé par Cremer est applicable aux diagrammes de phase de la PIPOZ et des constantes d'association anion-polymère ont pu être déterminées. Elles sont du même ordre de grandeur que pour le PNIPAM. L'étude par microcalorimétrie de la transition de la PIPOZ montre un élargissement de l'endotherme en présence de SCN^- : en interagissant directement avec le polymère, les anions affectent la coopérativité de l'hydratation de la PIPOZ.

2.4. Conclusions

L'effet d'additifs en solution sur la LCST de la PIPOZ a été examiné. L'ajout de méthanol ou de dioxane induit une augmentation progressive de T_{cp} de la PIPOZ pour les trois masses molaires étudiées. Néanmoins, un effet de *cononsolvency* est observé en présence de THF avec un minimum de solubilité atteint pour des fractions molaires de THF autour de $x_m = 0,1$. La formation d'agrégats eau-THF, plus mauvais solvants que l'eau ou le THF, engendre ce phénomène.

Les effets des sels sur la solubilité de la PIPOZ suivent la série Hofmeister et sont modélisables par les mêmes équations que dans le cas du PNIPAM. Les variations de solubilité causées par les ions kosmotropes sur la PIPOZ, caractérisées par p , sont du même ordre de grandeur que pour le PDEAM (NaCl)⁵⁴, le PNIPAM ou des PLE^{37a, 48}. La transition de phase de la PIPOZ est unique, contrairement au PNIPAM pour lequel de tels ions, à concentration élevée, induisent un dédoublement de la transition. Les ions kosmotropes diminuent la solubilité de la PIPOZ en polarisant les molécules d'eau autour du polymère, fragilisant ainsi les liaisons hydrogènes polymère-eau. Dans le cas de la PIPOZ, la déshydratation des groupes amides et la déshydratation des parties hydrophobes (groupements méthylènes du squelette et isopropyles latéraux) sont simultanées. Ce couplage provient probablement du positionnement des

groupements amides, à cheval sur les chaînes latérales et principales, contrairement au PNIPAM où ces groupements sont pendants et pour lequel ces deux phénomènes sont découplés. Leur plus grande proximité avec les zones hydrophobes fait que leur perte d'hydratation entraîne concurremment celle des parties non polaires. À l'opposé, l'ajout d'anions chaotropes améliorent drastiquement la solubilité de la PIPOZ pour des concentrations en sels jusqu'à 2 M. En formant des interactions directes avec les groupements amides du polymère, ces anions augmentent la charge des macromolécules et inhibent l'agrégation hydrophobe. Si cette augmentation de solubilité (T_{cp}) ne dépasse pas quelques degrés dans le cas du PNIPAM, elle est de plusieurs dizaines de degrés dans le cas de la PIPOZ et encore plus élevée pour les PLE dont les groupements amides sont sur le squelette.

Ce qui ressort des comparaisons des propriétés en solution aqueuse de la PIPOZ avec celles d'autres polymères thermosensibles similaires est l'importance de l'emplacement et/ou de la classe des groupes amides constitutifs. L'absence de proton sur les groupements amides du PDEAM, de la PVCL et de la PIPOZ empêche une déstabilisation induite par la présence de méthanol. En présence de sels chaotropes, l'interaction directe des anions avec l'amide entraîne une amélioration de la solubilité plus marquée lorsque l'azote est positionné sur la chaîne principale.

2.5. Matériel et méthodes

Tous les solvants (grade ACS) utilisés (méthanol, tétrahydrofurane et 1,4-dioxane) proviennent de Fisher Scientific. Tous les sels proviennent de Sigma-Aldrich (pureté > 99%). Sels et solvants ont été utilisés sans aucune purification supplémentaire. Les polymères ont été synthétisés précédemment dans le laboratoire par polymérisation cationique à ouverture de cycle de la 2-isopropyl-2-oxazoline. Trois PIPOZ de masses molaires différentes ont été sélectionnés. Les informations sur leurs extrémités de chaînes et leur masse molaire sont répertoriées dans le Tableau 2.3. Les masses molaires ont été déterminées par chromatographie d'exclusion stérique via un système équipé d'une pompe isocratique Agilent 1100, un jeu de colonnes TSK-gel R-M et TSK-gel R-3000 (Tosoh Biosep), un détecteur de diffusion de lumière multi-angle Dawn EOS (Wyatt) et un réfractomètre interférométrique Optilab DSP (Wyatt). Les conditions d'élution sont les suivantes : volume d'injection: 100 μ L; débit: 0,5 mL/min; éluant: DMF [LiBr] = 0,1% massique; température: 40 °C. Pour les études sur l'effet des sels, seul la PIPOZ-10K est considéré.

2.5.1. Préparation des solutions PIPOZ/solvant/eau

Des solutions mères de PIPOZ (1 g.L⁻¹) dans chaque solvant pur et dans l'eau déionisée ont été préparées par dissolution directe du polymère. Les solutions mères ont été gardées au réfrigérateur pendant une nuit avant leur mélange. Les échantillons étudiés ont été obtenus par mélange des solutions mères en différentes proportions. La quantité de solvant dans le mélange a été déterminée par pesée. Les échantillons ont été agités mécaniquement une nuit avant mesure.

2.5.2. Préparation des solutions PIPOZ/sels/eau

Les échantillons ont été obtenus par mélange de solutions mères de PIPOZ dans l'eau pure et de solutions mères salines. Ces deux dernières ont été mélangées et le volume de la solution finale a été ajusté avec de l'eau de telle sorte que la concentration finale en polymère (1 g.L⁻¹) est la même dans tous les échantillons. Les échantillons ont été agités toute une nuit avant les mesures.

2.5.3. Turbidimétrie

Les mesures de transmittance ont été effectuées par spectroscopie UV-Vis à la longueur d'onde $\lambda = 550$ nm sur un appareil équipé d'un module Peltier. La vitesse de chauffage utilisée est de $0,5$ °C.min⁻¹. Les valeurs des points troubles ont été déterminées à 80% de transmittance.

2.5.4. Microcalorimétrie différentielle à balayage (DSC).

Les thermogrammes de PIPOZ dans l'eau pure et en présence de sels ont été obtenus via un microcalorimètre VP-DSC (Microcal Inc.-Malvern). Les mesures ont été effectuées de 25 à 85 °C avec une vitesse de balayage de 1 °C.min⁻¹ et une pression externe de 25 psi sur des échantillons à concentration constante en PIPOZ de 5 g.L⁻¹. Les échantillons ont été dégazés à 10 °C pendant 15 minutes et la température de la cellule maintenue à 10 °C pendant 15 minutes avant chaque mesure.

Tableau 2.3. Extrémités de chaînes et masses molaires des PIPOZ sélectionnées pour les études de *cononsolvency*. Pour les études d'effet de sels, seule la PIPOZ-10K est considérée.

	Extrémité - α	Extrémité - ω	M_n (SEC) (kg.mol ⁻¹)	PDI
PIPOZ-5K	-CH ₃	-N ₃	5,1	1,05
PIPOZ-10K	-CH ₃	-OH	9,6	1,06
PIPOZ-15K	-CH ₃	-OH	14,7	1,24

2.6. Références

1. Kagiya T., Narisawa S., Maeda T., Fukui K., *Ring-Opening Polymerization of 2-Substituted 2-Oxazolines*. J. Polym. Sci. B, **1966**, 4 (7), 441-445.
2. Hoogenboom R., *Poly(2-oxazoline)s: A Polymer Class with Numerous Potential Applications*. Angew. Chem. Int. Ed., **2009**, 48 (43), 7978-7994.
3. Uyama H., Kobayashi S., *A Novel Thermo-Sensitive Polymer: Poly(2-isopropyl-2-oxazoline)*. Chem. Lett., **1992**, 21 (9), 1643-1646.
4. (a) Demirel A. L., Meyer M., Schlaad H., *Formation of Polyamide Nanofibers by Directional Crystallization in Aqueous Solution*. Angew. Chem. Int. Ed., **2007**, 46 (45), 8622-8624; (b) Diehl C., Cernoch P., Zenke I., Runge H., Pitschke R., Hartmann J., Tiersch B., Schlaad H., *Mechanistic Study of the Phase Separation/Crystallization Process of Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) in Hot Water*. Soft Matter, **2010**, 6 (16), 3784-3788.
5. Huber S., Hutter N., Jordan R., *Effect of end group polarity upon the lower critical solution temperature of poly(2-isopropyl-2-oxazoline)*. Colloid. Polym. Sci., **2008**, 286 (14-15), 1653-1661.
6. Hoogenboom R., Thijs H. M. L., Jochems M. J. H. C., van Lankvelt B. M., Fijten M. W. M., Schubert U. S., *Tuning the LCST of Poly(2-oxazoline)s by Varying Composition and Molecular Weight: Alternatives to Poly(N-isopropylacrylamide)?*, Chem. Commun., **2008**, (44), 5758-5760.
7. Bloksma M. M., Bakker D. J., Weber C., Hoogenboom R., Schubert U. S., *The Effect of Hofmeister Salts on the LCST Transition of Poly(2-oxazoline)s with Varying Hydrophilicity*. Macromol. Rapid Commun., **2010**, 31 (8), 724-728.
8. Schild H. G., Tirrell D. A., *Microcalorimetric Detection of Lower Critical Solution Temperatures in Aqueous Polymer-Solutions*. J. Phys. Chem., **1990**, 94 (10), 4352-4356.
9. Winnik F. M., Ringsdorf H., Venzmer J., *Methanol-water as a co-nonsolvent system for poly(N-isopropylacrylamide)*. Macromolecules, **1990**, 23 (8), 2415-2416.
10. (a) Schild H. G., Muthukumar M., Tirrell D. A., *Cononsolvency in mixed aqueous solutions of poly(N-isopropylacrylamide)*. Macromolecules, **1991**, 24 (4), 948-952; (b) Hao J., Cheng H., Butler P., Zhang L., Han C. C., *Origin of Cononsolvency, Based on the Structure of Tetrahydrofuran-Water Mixture*. J. Chem. Phys., **2010**, 132 (15), 154902.

11. (a) Costa R. O. R., Freitas R. F. S., *Phase Behavior of Poly(N-isopropylacrylamide) in Binary Aqueous Solutions*. *Polymer*, **2002**, *43* (22), 5879-5885; (b) Hore M. J. A., Hammouda B., Li Y., Cheng H., *Co-Nonsolvency of Poly(N-isopropylacrylamide) in Deuterated Water/Ethanol Mixtures*. *Macromolecules*, **2013**, *46* (19), 7894-7901.
12. (a) Winnik F. M., Ottaviani M. F., Bossmann S. H., Garcia-Garibay M., Turro N. J., *Consolvency of poly(N-isopropylacrylamide) in mixed water-methanol solutions: a look at spin-labeled polymers*. *Macromolecules*, **1992**, *25* (22), 6007-6017; (b) Mukherji D., Marques C. M., Kremer K., *Polymer collapse in miscible good solvents is a generic phenomenon driven by preferential adsorption*. *Nat. Comm.*, **2014**, *5*.
13. Tanaka F., Koga T., Winnik F. M., *Temperature-Responsive Polymers in Mixed Solvents: Competitive Hydrogen Bonds Cause Cononsolvency*. *Phys. Rev. Lett.*, **2008**, *101* (2), 028302.
14. Zhang G., Wu C., *The Water/Methanol Complexation Induced Reentrant Coil-to-Globule-to-Coil Transition of Individual Homopolymer Chains in Extremely Dilute Solution*. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123* (7), 1376-1380.
15. Kojima H., Tanaka F., Scherzinger C., Richtering W., *Temperature dependent phase behavior of PNIPAM microgels in mixed water/methanol solvents*. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.*, **2013**, *51* (14), 1100-1111.
16. Pang J., Yang H., Ma J., Cheng R., *Solvation Behaviors of N-Isopropylacrylamide in Water/Methanol Mixtures Revealed by Molecular Dynamics Simulations*. *J. Phys. Chem. B*, **2010**, *114* (26), 8652-8658.
17. Bischofberger I., Calzolari D. C. E., Trappe V., *Co-nonsolvency of PNiPAM at the transition between solvation mechanisms*. *Soft Matter*, **2014**, *10* (41), 8288-8295.
18. (a) Park J.-S., Akiyama Y., Winnik F. M., Kataoka K., *Versatile Synthesis of End-Functionalized Thermosensitive Poly(2-isopropyl-2-oxazolines)*. *Macromolecules*, **2004**, *37* (18), 6786-6792; (b) Diab C., Akiyama Y., Kataoka K., Winnik F. M., *Microcalorimetric Study of the Temperature-Induced Phase Separation in Aqueous Solutions of Poly(2-isopropyl-2-oxazolines)*. *Macromolecules*, **2004**, *37* (7), 2556-2562.
19. Patterson D., *Free Volume and Polymer Solubility. A Qualitative View*. *Macromolecules*, **1969**, *2* (6), 672-677.

20. (a) Maeda Y., Nakamura T., Ikeda I., *Change in Solvation of Poly(N,N-diethylacrylamide) during Phase Transition in Aqueous Solutions As Observed by IR Spectroscopy*. *Macromolecules*, **2002**, 35 (27), 10172-10177; (b) Maeda Y., Yamabe M., *A unique phase behavior of random copolymer of N-isopropylacrylamide and N,N-diethylacrylamide in water*. *Polymer*, **2009**, 50 (2), 519-523.
21. (a) Maeda Y., Nakamura T., Ikeda I., *Hydration and Phase Behavior of Poly(N-vinylcaprolactam) and Poly(N-vinylpyrrolidone) in Water*. *Macromolecules*, **2002**, 35 (1), 217-222; (b) Scherzinger C., Balaceanu A., Hofmann C. H., Schwarz A., Leonhard K., Pich A., Richtering W., *Cononsolvency of mono- and di-alkyl N-substituted Poly(acrylamide)s and Poly(vinyl caprolactam)*. *Polymer*, **2015**, 62, 50-59.
22. Hofmann C. H., Plamper F. A., Scherzinger C., Hietala S., Richtering W., *Cononsolvency Revisited: Solvent Entrapment by N-Isopropylacrylamide and N,N-Diethylacrylamide Microgels in Different Water/Methanol Mixtures*. *Macromolecules*, **2013**, 46 (2), 523-532.
23. Dalkas G., Pagonis K., Bokias G., *Control of the Lower Critical Solution Temperature-type Cononsolvency Properties of Poly(N-isopropylacrylamide) in Water-Dioxane Mixtures through Copolymerisation with Acrylamide*. *Polymer*, **2006**, 47 (1), 243-248.
24. Tanaka F., Koga T., Kojima H., Xue N., Winnik F. M., *Preferential Adsorption and Cononsolvency of Thermoresponsive Polymers in Mixed Solvents of Water/Methanol*. *Macromolecules*, **2011**, 44 (8), 2978-2989.
25. (a) Herráez J. V., Belda R., *Refractive Indices, Densities and Excess Molar Volumes of Monoalcohols + Water*. *J. Solution Chem.*, **2006**, 35 (9), 1315-1328; (b) Nayak J. N., Aralaguppi M. I., Kumar Naidu B. V., Aminabhavi T. M., *Thermodynamic Properties of Water + Tetrahydrofuran and Water + 1,4-Dioxane Mixtures at (303.15, 313.15, and 323.15) K*. *J. Chem. Eng. Data*, **2004**, 49 (3), 468-474; (c) Aminabhavi T. M., Gopalakrishna B., *Density, Viscosity, Refractive Index, and Speed of Sound in Aqueous Mixtures of N,N-Dimethylformamide, Dimethyl Sulfoxide, N,N-Dimethylacetamide, Acetonitrile, Ethylene Glycol, Diethylene Glycol, 1,4-Dioxane, Tetrahydrofuran, 2-Methoxyethanol, and 2-Ethoxyethanol at 298.15 K*. *J. Chem. Eng. Data*, **1995**, 40 (4), 856-861.
26. (a) Hofmeister F., *Zur Lehre von der Wirkung der Salze*. *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, **1888**, 24 (4), 247-260; (b) Kunz W., Henle J., Ninham B. W.,

'Zur Lehre von der Wirkung der Salze' (about the science of the effect of salts): Franz Hofmeister's historical papers. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, **2004**, *9* (1–2), 19-37.

27. (a) *The Hofmeister effect and the behaviour of water at interfaces*. *Q. Rev. Biophys.*, **1985**, *18* (04), 323-422; (b) Collins K. D., Washabaugh M. W., *The Hofmeister Effect and the Behaviour of Water at Interfaces*. *Q. Rev. Biophys.*, **1985**, *18* (04), 323-422.

28. Omta A. W., Kropman M. F., Woutersen S., Bakker H. J., *Negligible Effect of Ions on the Hydrogen-Bond Structure in Liquid Water*. *Science*, **2003**, *301* (5631), 347-349.

29. Livney Y. D., Portnaya I., Faupin B., Ramon O., Cohen Y., Cogan U., Mizrahi S., *Interactions between Inorganic Salts and Polyacrylamide in Aqueous Solutions and Gels*. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.*, **2003**, *41* (5), 508-519.

30. Von Hippel P. H., Schleich T., *Ion Effects on the Solution Structure of Biological Macromolecules*. *Acc. Chem. Res.*, **1969**, *2* (9), 257-265.

31. Von Hippel P. H., Peticolas V., Schack L., Karlson L., *Model studies on the effects of neutral salts on the conformational stability of biological macromolecules. I. Ion binding to polyacrylamide and polystyrene columns*. *Biochemistry*, **1973**, *12* (7), 1256-1264.

32. Hamabata A., Von Hippel P. H., *Model studies on the effects of neutral salts on the conformational stability of biological macromolecules. II. Effects of vicinal hydrophobic groups on the specificity of binding of ions to amide groups*. *Biochemistry*, **1973**, *12* (7), 1264-1271.

33. Paterová J., Rembert K. B., Heyda J., Kurra Y., Okur H. I., Liu W. R., Hilty C., Cremer P. S., Jungwirth P., *Reversal of the Hofmeister Series: Specific Ion Effects on Peptides*. *J. Phys. Chem. B*, **2013**, *117* (27), 8150-8158.

34. Gibb C. L. D., Gibb B. C., *Anion Binding to Hydrophobic Concavity Is Central to the Salting-in Effects of Hofmeister Chaotropes*. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133* (19), 7344-7347.

35. Freitag R., Garret-Flaudy F., *Salt effects on the thermoprecipitation of poly-(N-isopropylacrylamide) oligomers from aqueous solution*. *Langmuir*, **2002**, *18* (9), 3434-3440.

36. Zhang Y., Furyk S., Bergbreiter D. E., Cremer P. S., *Specific Ion Effects on the Water Solubility of Macromolecules: PNIPAM and the Hofmeister Series*. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127* (41), 14505-14510.

37. (a) Zhang Y., Furyk S., Sagle L. B., Cho Y., Bergbreiter D. E., Cremer P. S., *Effects of Hofmeister Anions on the LCST of PNIPAM as a Function of Molecular Weight*. *J. Phys. Chem.*

- C, **2007**, *111* (25), 8916-8924; (b) Rice C. V., *Phase-Transition Thermodynamics of N-Isopropylacrylamide Hydrogels*. *Biomacromolecules*, **2006**, *7* (10), 2923-2925.
38. Shechter I., Ramon O., Portnaya I., Paz Y., Livney Y. D., *Microcalorimetric Study of the Effects of a Chaotropic Salt, KSCN, on the Lower Critical Solution Temperature (LCST) of Aqueous Poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPA) Solutions*. *Macromolecules*, **2010**, *43* (1), 480-487.
39. Jones G., Ray W. A., *The Surface Tension of Solutions of Electrolytes as a Function of the Concentration. I. A Differential Method for Measuring Relative Surface Tension*. *J. Am. Chem. Soc.*, **1937**, *59* (1), 187-198.
40. Chen X., Yang T., Kataoka S., Cremer P. S., *Specific Ion Effects on Interfacial Water Structure near Macromolecules*. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129* (40), 12272-12279.
41. Jarvis N. L., Scheiman M. A., *Surface Potentials of Aqueous Electrolyte Solutions*. *J. Phys. Chem.*, **1968**, *72* (1), 74-78.
42. (a) Gurau M. C., Lim S. M., Castellana E. T., Albertorio F., Kataoka S., Cremer P. S., *On the mechanism of the Hofmeister effect*. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126* (34), 10522-10523; (b) Kunz W., Lo Nostro P., Ninham B. W., *The Present State of Affairs with Hofmeister Effects*. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, **2004**, *9* (1-2), 1-18.
43. Zhang Y. J., Cremer P. S., *Interactions between macromolecules and ions: the Hofmeister series*. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2006**, *10* (6), 658-663.
44. Song J. D., Ryoo R., Jhon M. S., *Anion Binding Properties of Poly(vinylpyrrolidone) in Aqueous Solution Studied by Halide NMR Spectroscopy*. *Macromolecules*, **1991**, *24* (8), 1727-1730.
45. Horinek D., Netz R. R., *Specific Ion Adsorption at Hydrophobic Solid Surfaces*. *Phys. Rev. Lett.*, **2007**, *99* (22), 226104.
46. Lin P., Clash C., Pearce E. M., Kwei T. K., Aponte M. A., *Solubility and Miscibility of Poly(ethyl oxazoline)*. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.*, **1988**, *26* (3), 603-619.
47. Uyama H., Kobayashi S., *A Novel Thermo-Sensitive Polymer. Poly(2-isopropyl-2-oxazoline)*. *Chem Lett*, **1992**, *21* (9), 1643-1646.
48. Cho Y. H., Zhang Y. J., Christensen T., Sagle L. B., Chilkoti A., Cremer P. S., *Effects of Hofmeister Anions on the Phase Transition Temperature of Elastin-like Polypeptides*. *J. Phys. Chem. B*, **2008**, *112* (44), 13765-13771.

49. Furyk S., Zhang Y. J., Ortiz-Acosta D., Cremer P. S., Bergbreiter D. E., *Effects of end group polarity and molecular weight on the lower critical solution temperature of poly(N-isopropylacrylamide)*. J. Polym. Sci. Pol. Chem., **2006**, *44* (4), 1492-1501.
50. Heyda J., Dzubiella J., *Thermodynamic Description of Hofmeister Effects on the LCST of Thermosensitive Polymers*. J. Phys. Chem. B, **2014**, *118* (37), 10979-10988.
51. Melander W., Horváth C., *Salt Effects on Hydrophobic Interactions in Precipitation and Chromatography of Proteins: an Interpretation of the Lyotropic Series*. Arch. Biochem. Biophys., **1977**, *183* (1), 200-215.
52. Marcus Y., *Ions Properties*. Marcel Dekker: 1997.
53. Marcus Y., Loewenschuss A., *Standard Entropies of Hydration of Ions*. Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C: Phys. Chem., **1984**, *81* (0), 81-135.
54. Idziak I., Avoce D., Lessard D., Gravel D., Zhu X. X., *Thermosensitivity of Aqueous Solutions of Poly(N,N-diethylacrylamide)*. Macromolecules, **1999**, *32* (4), 1260-1263.

2.7. Annexe

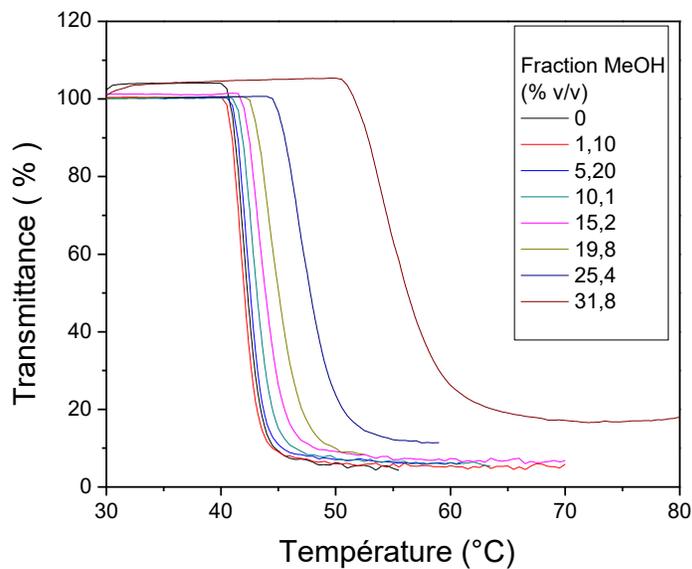


Figure 2.A. Courbes de transmittance des solutions de PIPOZ-5K (1 g.L⁻¹) dans différents mélanges eau/MeOH.

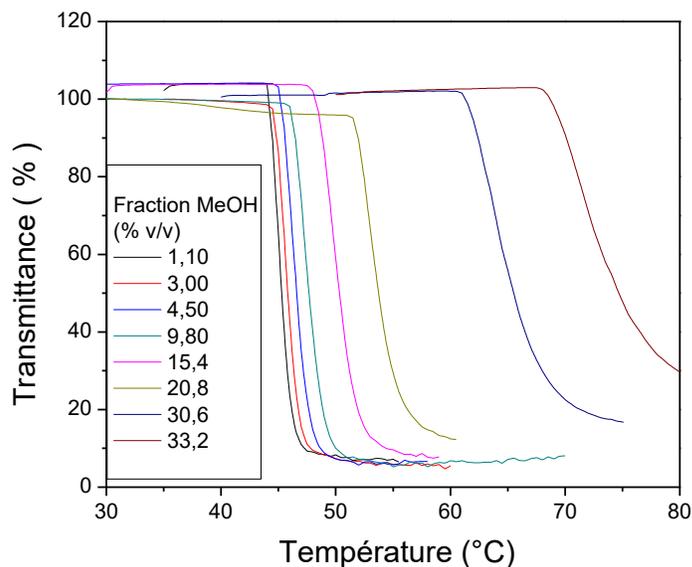


Figure 2.B. Courbes de transmittance des solutions de PIPOZ-10K (1 g.L⁻¹) dans différents mélanges eau/MeOH.

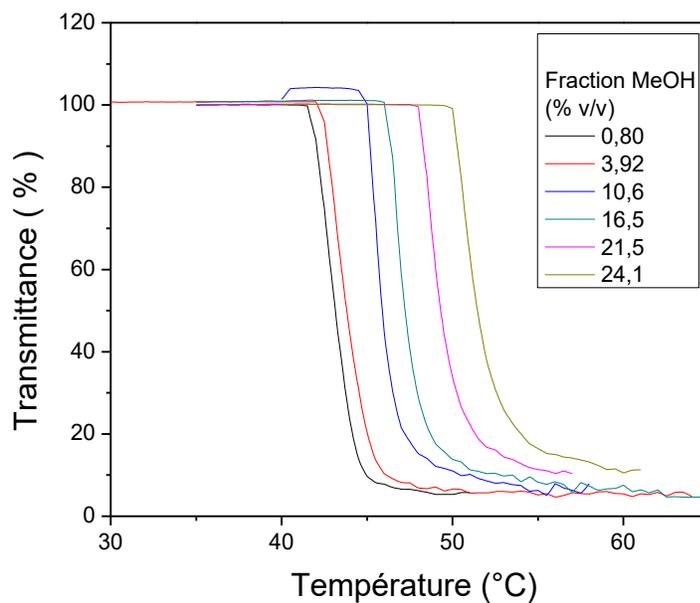


Figure 2.C. Courbes de transmittance des solutions de PIPOZ-15K (1 g.L^{-1}) dans différents mélanges eau/MeOH.

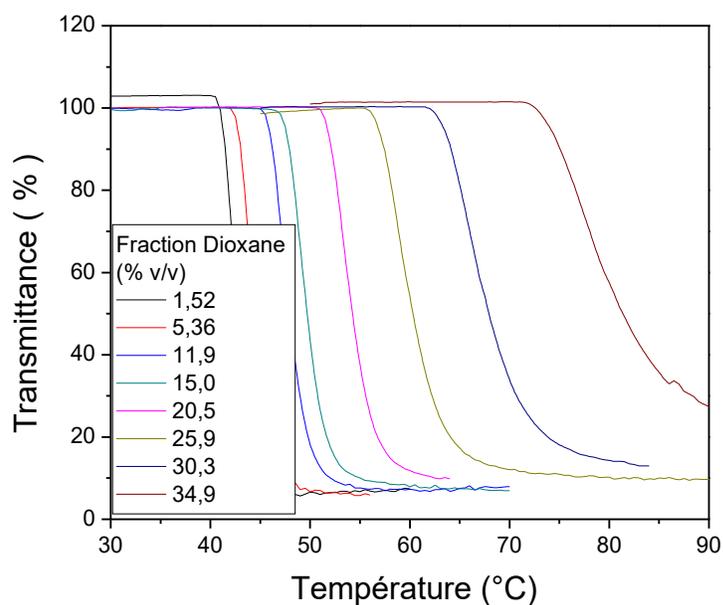


Figure 2.D. Courbes de transmittance des solutions de PIPOZ-5K (1 g.L^{-1}) dans différents mélanges eau/Dioxane.

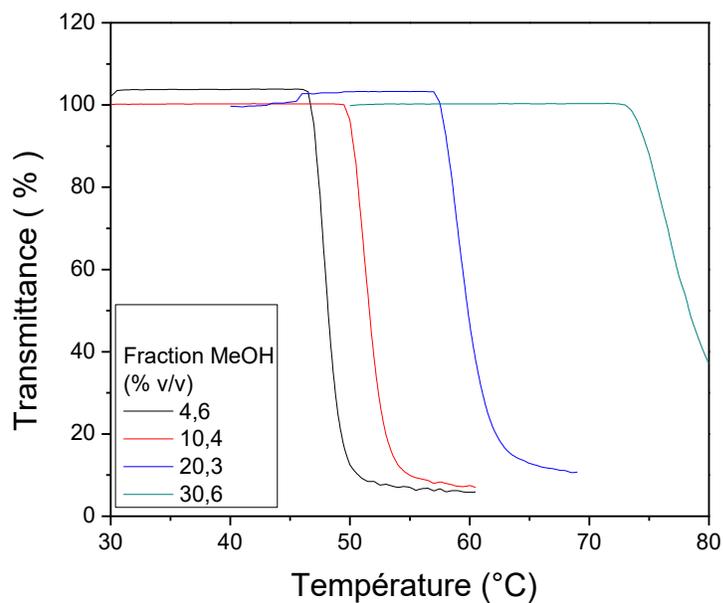


Figure 2.E. Courbes de transmittance des solutions de PIPOZ-10K (1 g.L^{-1}) dans différents mélanges eau/Dioxane.

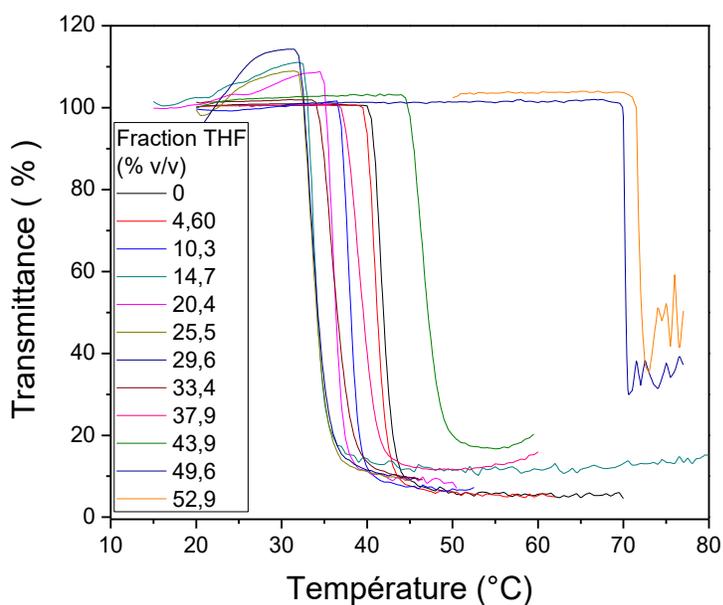


Figure 2.F. Courbes de transmittance de solutions de PIPOZ-5K (1 g.L^{-1}) dans différents mélange eau/THF.

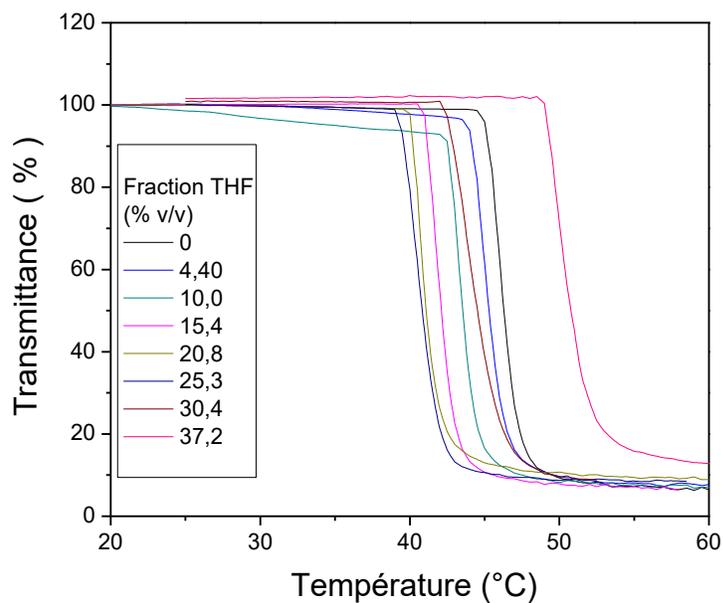


Figure 2.G. Courbes de transmittance de solutions de PIPOZ-10K (1 g.L^{-1}) dans différents mélanges eau/THF.

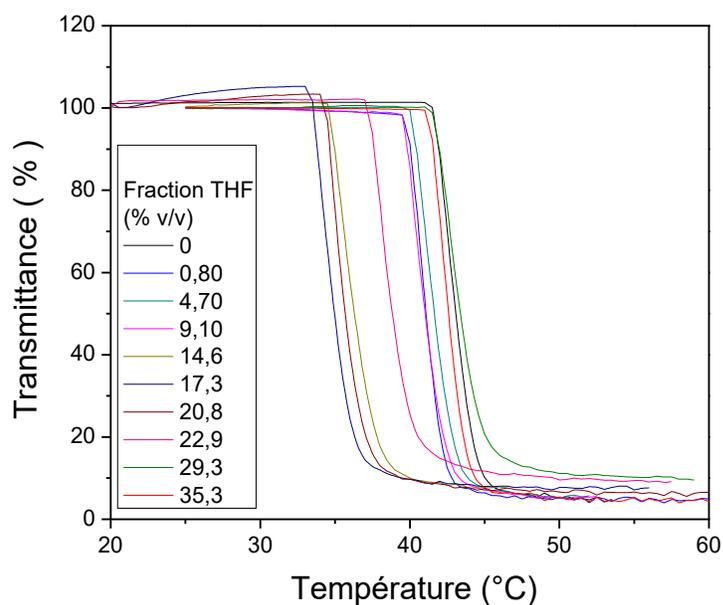


Figure 2.H. Courbes de transmittance de solutions de PIPOZ-15K (1 g.L^{-1}) dans différents mélanges eau/THF.

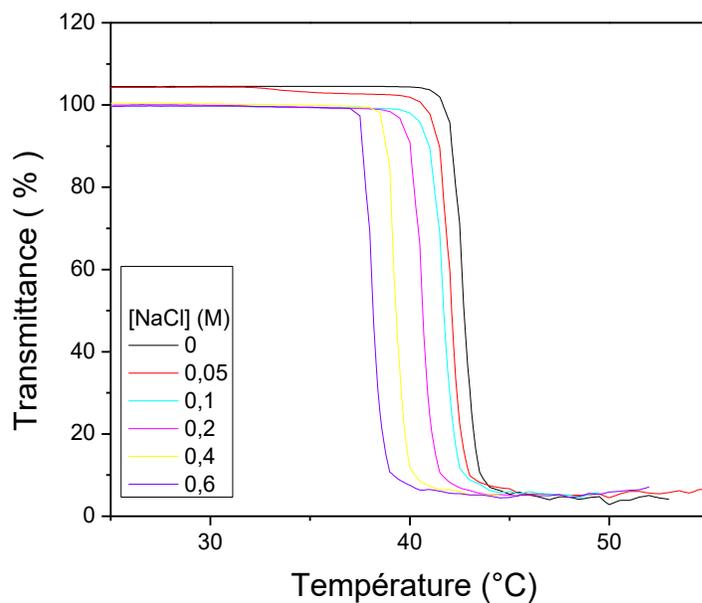


Figure 2.I. Courbes de transmittance de solutions aqueuses de PIPOZ-10K (1 g.L^{-1}) pour différentes concentrations en NaCl.

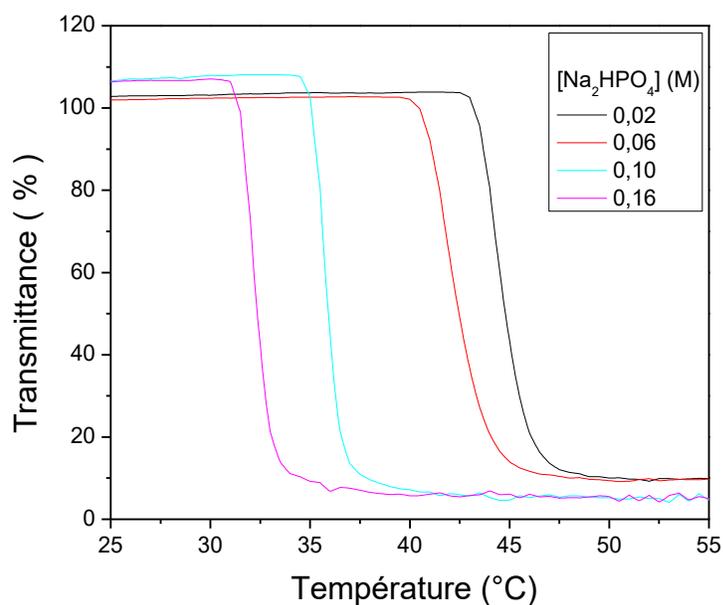


Figure 2.J. Courbes de transmittance de solutions aqueuses de PIPOZ-10K (1 g.L^{-1}) pour différentes concentrations en Na_2HPO_4 .

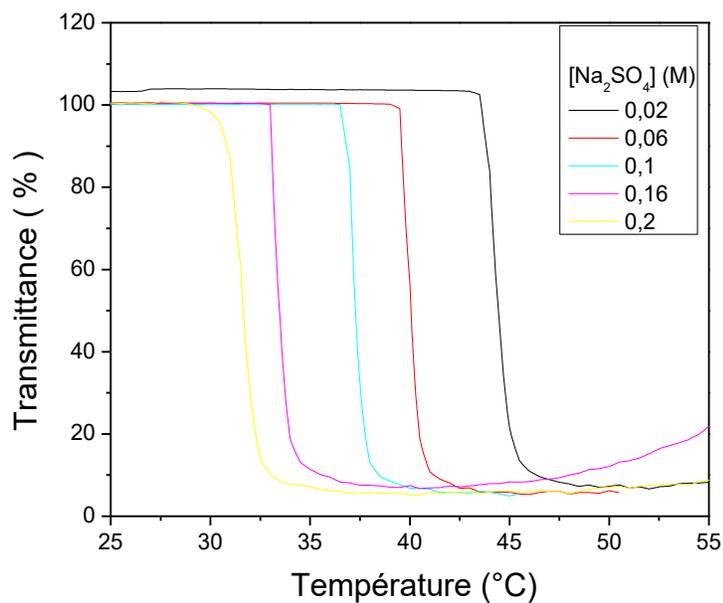


Figure 2.K. Courbes de transmittance de solutions aqueuses de PIPOZ-10K (1 g.L⁻¹) pour différentes concentrations en Na₂SO₄.

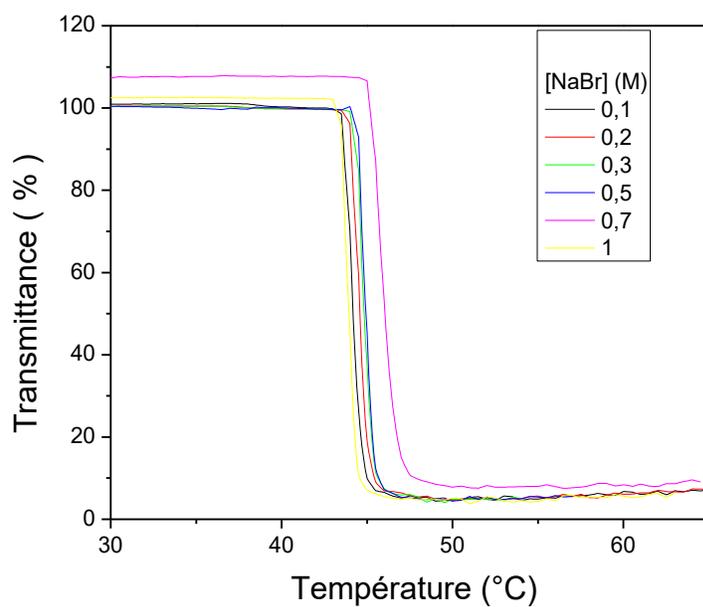


Figure 2.L. Courbes de transmittance de solutions aqueuses de PIPOZ-10K (1 g.L⁻¹) pour différentes concentrations en NaBr.

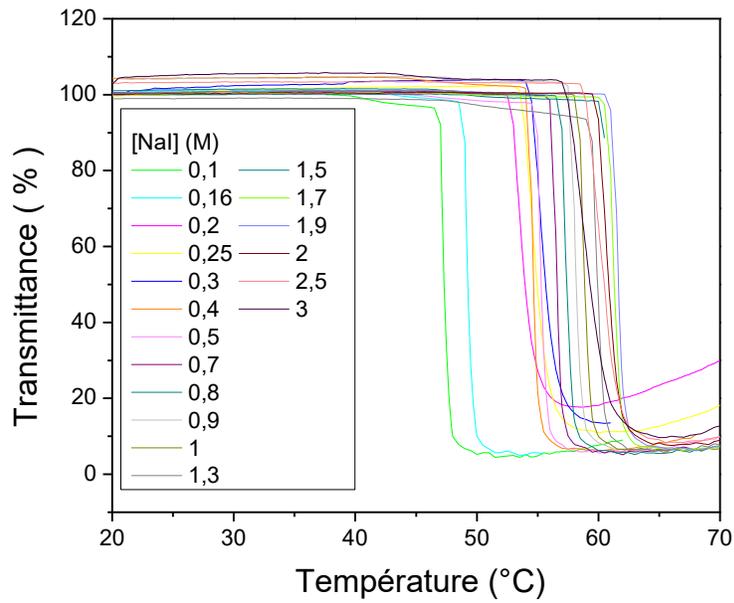


Figure 2.M. Courbes de transmittance de solutions aqueuses de PIPOZ-10K (1 g.L⁻¹) pour différentes concentrations en NaI.

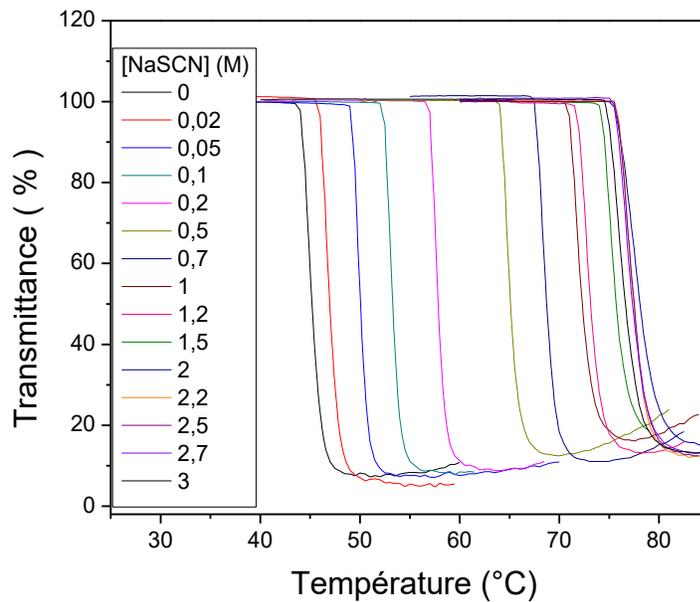


Figure 2.N. Courbes de transmittance de solutions aqueuses de PIPOZ-10K (1 g.L⁻¹) pour différentes concentrations en NaSCN

Les lipo-PIPOZs peuvent être aussi obtenues par polymérisation cationique par ouverture de cycle des 2-alkyl-2-oxazolines à partir d'un amorceur tosyle, triflate ou mésyle comprenant les groupements alkyles. Einzmann et Binder ont rapporté la synthèse de lipo-PMEOZ à partir d'un amorceur comprenant deux chaînes dodécanoyles reliées par une liaison glycéro à un groupement tosyle.⁴ Les lipo-PIPOZs (PMEOZ^{3g, 5}, PETOZ^{3d, h}) préparées par Jordan et différents collaborateurs sont en général conçues par polymérisation de 2-alkyl-2-oxazolines amorcée par un alkyle triflate. Les lipo-POZs synthétisées à partir d'un amorceur alkyle ne contiennent en général pas de groupement phosphate. Plus récemment, Hespel *et al.* ont rapporté la synthèse de lipo-PIPOZ. Un amorceur dérivé de l'huile de lin (une chaîne poly-insaturée) comprenant un groupement terminal mésyle.³ⁱ

Les lipo-polymères sont en général combinés avec des phospholipides classiques pour la préparation et l'étude de liposomes ou membranes mixtes dont ils augmentent la stabilité, la furtivité et la compatibilité envers des milieux biologiques comme le sang ou le sérum.⁶ Les études plus fondamentales dont ils font l'objet se concentrent sur leur comportement à l'interface air-eau. La partie hydrophobe garantit l'ancrage à l'interface du lipo-polymère permettant la formation de monocouches stables. Les monocouches sont obtenues par compression des molécules amphiphiles à la surface de l'eau par la technique de Langmuir. Le suivi des variations de pression de surface (π) en fonction de l'aire interfaciale accessible à chacune des molécules (A) au fur et à mesure de la compression permet de détecter les phénomènes subis par le film interfacial. Les profils des isothermes des différents systèmes étudiés ont déjà été discutés à la section 1.3.2. Les différents comportements de phase observés dépendent à la fois de la structure du polymère et de celle du segment lipidique. Les isothermes peuvent présenter jusqu'à deux plateaux où la pression de surface reste constante malgré la compression du film de lipo-polymère. L'un est attribué à la désorption du polymère de l'interface⁷ et l'autre est parfois présenté comme la transition d'une conformation champignon à brosse des chaînes polymères.^{1a, 8}

À notre connaissance, aucune étude ne rapporte l'influence de sels sur des monocouches de lipo-polymère à l'interface air-eau. Néanmoins de nombreux travaux théoriques et expérimentaux ont été menés pour décrire et comprendre l'effet de sels sur l'interface air-eau et sur des monocouches interfaciales. Une brève revue bibliographique est présentée aux paragraphes suivants.

Les ions à l'interface air-eau

Il est connu, depuis le début du 20^{ème} siècle, que la tension de surface de l'eau augmente avec la concentration en sel.⁹ L'équation d'adsorption de Gibbs associe l'augmentation de la tension de surface à un excès de surface négatif, ce qui signifie une concentration en sel à l'interface air-eau plus faible que dans la phase aqueuse.¹⁰ Les ions sont alors "repoussés" de l'interface vers la phase aqueuse créant une déplétion des ions à l'interface. La première interprétation moléculaire de cette déplétion a été proposée par Onsager et Samaras.¹¹ Ils ont développé un modèle où l'interface est considérée une discontinuité entre deux milieux diélectriques et les ions comme étant des points chargés. L'expulsion des ions de l'interface est, dans ce modèle, causée par les forces répulsives entre les ions et leurs images, phénomène décrit auparavant par Wagner.¹²

Ce modèle est néanmoins insuffisant pour décrire les observations rapportées par Jones and Ray.¹³ Pour des solutions très diluées en sels (de 0 à 0,002 M), la tension de surface de la solution diminue avec la concentration et atteint un minimum avant de suivre la tendance décrite précédemment. Cette diminution de tension de surface contredit l'existence d'une région sans ions proche de la surface. De plus, le modèle Wagner-Onsager-Samaras ne permet pas d'expliquer la spécificité des ions (anions *vs.* cations) sur les variations de tension de surface et de potentiel de surface. Randles *et al.* ont par la suite montré que des forces d'adsorption existaient pour les anions et s'opposaient aux forces images répulsives à la surface de l'eau conduisant à l'adsorption interfaciale de certains anions.¹⁴ Deux différents plans d'adsorption sont alors considérés : un plan proche de l'interface (à 3-5 Å de la surface) accessible uniquement aux anions et un plan plus éloigné de l'interface où sont présents les cations (*cf.* Figure 3.1). Ces deux plans d'adsorption conduisent à une séparation des charges qui induit un potentiel de surface négatif des solutions salines. Les auteurs ont suggéré à l'époque que ces forces d'adsorption sont relatives à la couche d'hydratation des ions.¹⁴ Knipping *et al.* ont déterminé par simulations moléculaires pour une solution de NaCl à 6 M, que 10-15 % de l'interface était occupée par les anions chlorure alors que les cations en sont exclus.¹⁵ Martin et Volkov ont plus récemment développé un modèle d'ions au rayon fini et ont montré que la distribution des ions en surface varie en fonction de leur taille. Les ions de plus gros rayons sont moins repoussés de l'interface que ceux de petites tailles.¹⁶ Jungwirth et Tobias, en comparant simulations moléculaires et mesures expérimentales, ont rapporté la tendance suivante : plus la

taille de l'ion et sa polarisabilité sont importantes, plus sa concentration à la surface de l'eau est élevée comme illustré à la Figure 3.1.¹⁷ Ivanov *et al.* ont calculé les énergies de surfaces spécifiques des anions et ont montré que plus le rayon de l'ion est important, plus il a d'affinité avec l'eau interfaciale.¹⁸ Les gros ions ont, en général, une couche d'hydratation plus faible que les petits.¹⁹ Or, pour s'adsorber à l'interface air-eau, la couche d'hydratation doit subir une déformation. Cette déformation est moins favorable pour les petits ions (très hydratés) et c'est une raison avancée pour justifier la plus grande adsorption des gros ions à l'interface air-eau.²⁰

Liu *et al.* ont montré par spectroscopie vibrationnelle par génération de fréquence somme, FT-IR et spectroscopie Raman que la présence de NaCl ou NaF n'a que peu d'influence sur la structure de l'eau interfaciale alors que NaBr et NaI (dont les anions sont plus gros et plus polarisables que Cl⁻ et F⁻) causent une distorsion importante des liaisons hydrogènes entre molécules d'eau interfaciales.²¹ De plus, la comparaison des résultats a permis de montrer que la concentration à l'interface air-eau est plus importante que la concentration en solution pour les anions Br⁻ et I⁻.

Il a été mentionné dans le Chapitre 2 que l'ordre des ions kosmotropes et chaotropes dans la série Hofmeister (*cf.* Figure 2.6) était lié à leur taille et leur polarisabilité. La même tendance ressort des études sur l'interface air-eau de solutions salées. En solution, les anions les plus gros, les plus polarisables et les moins hydratés sont les plus chaotropes (*i.e.* les anions qui augmentent la solubilité de macromolécules). Les mêmes caractéristiques conduisent à une meilleure adsorption de ces ions à l'interface air-eau.

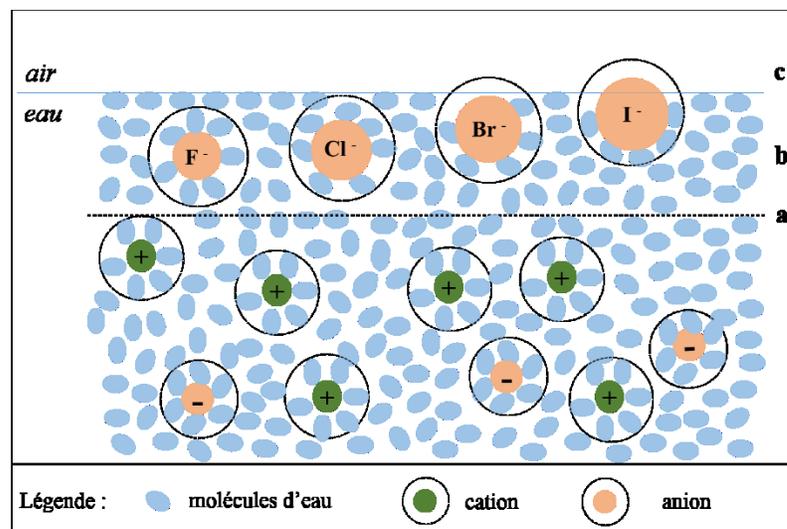


Figure 3.2. Schématisation de la distribution des ions à l'interface air-eau. (a) Distribution des cations dans un plan plus éloigné de l'interface air-eau que les anions, d'après Randles¹⁴, (b) Distribution d'anions (halogénures) à l'interface air-eau en fonction de leur taille et leur couche d'hydratation d'après Jungwirth et Tobias¹⁷ (c) déshydratation partielle subie par les gros anions lors de leur adsorption à l'interface air-eau d'après Ivanov *et al.*¹⁸

Les ions et les monocouches à l'interface air-eau

Sachant que certains anions peuvent s'adsorber à l'interface air-eau, quels vont être leurs effets sur des monocouches interfaciales? Gurau *et al.* ont étudié l'effet de sels de sodium sur une monocouche d'octadécylamine à l'interface air-eau par spectroscopie vibrationnelle à génération de fréquences somme (VSFS). Cette technique permet de sonder la structure des molécules d'eau à l'interface (région -OH , $3400 < \nu < 3200 \text{ cm}^{-1}$) ainsi que l'ordre des chaînes alkyles au sein de la monocouche (région -CH , $3000 < \nu < 2800 \text{ cm}^{-1}$).²² Les auteurs ont étudié les variations d'intensité ainsi que le déplacement des signaux attribués aux élongations des différentes liaisons -CH de la chaîne alkyle. La présence de sels induit un désordre des chaînes plus important qu'en leur absence. La propension des anions étudiés à perturber la monocouche suit la série Hofmeister : plus ils sont chaotropes, plus ils désordonnent la monocouche à l'interface.

Chen *et al.* ont fait des études similaires sur une monocouche de PNIPAM (homopolymère) à l'interface air-eau. Ils ont montré que la présence de sels dans la sous-phase induit une réorganisation des molécules d'eau adjacentes au polymère et que la capacité des anions à provoquer ces changements suit la série Hofmeister. L'effet de NaSCN sur l'eau avoisinant le polymère est le plus important alors que NaCl est le plus faible et que Na₂SO₄ et NaF n'ont que peu d'influence sur la structure de l'eau interfaciale. De plus, la nature des cations n'a peu ou pas d'influence sur cette réorganisation. Ils ont aussi montré que la force d'oscillateur dans la région des –OH varie linéairement avec les changements de potentiel de surface causés par l'adsorption des anions. Ils en ont déduit que la structure de l'eau interfaciale découle des interactions macromolécule-ion.²³

Aroti *et al.* ont étudié l'effet de nombreux sels de la série Hofmeister sur les monocouches de 1,2-dipalmitoyl-phosphatidylcholine (DPPC) à l'interface air-eau par différentes techniques dont la microbalance Langmuir.²⁴ En général, la présence de sel dans la sous-phase augmente la pression de surface (π) à aire moléculaire donnée. L'effet est plus prononcé dans la phase liquide expansée (LE) que dans la phase liquide condensée (LC). La magnitude de l'augmentation de π suit la série Hofmeister, Cl⁻ conduisant à une faible augmentation de π et SCN⁻ à la plus grande variation de la pression de surface. De plus, la transition LE-LC a lieu à de plus grandes pressions de surface et de plus petites aires moléculaires lorsque la concentration, pour un sel donné, augmente. Ainsi les anions stabilisent la phase LE. Les résultats expérimentaux ont été modélisés pour obtenir des constantes d'interaction entre les anions et les têtes polaires des lipides ainsi que le partitionnement des ions au sein de la monocouche.^{24c} Les résultats de cette analyse suggèrent que la plupart des anions examinés ne s'associent pas avec les têtes polaires mais se partitionnent au sein de la monocouche désordonnée. Le cas de l'anion SCN⁻ a été étudié plus en détails. Il provoque une grande expansion ($> 20 \text{ \AA}^2$ par molécule à $\pi = 5 \text{ mN.m}^{-1}$) des monocouches de DPPC et dimyristoyl phosphatidylethanolamine (DMPE) formées par compression. D'après des mesures VSFS, les anions SCN⁻ perturbent non seulement la conformation des chaînes alkyles mais aussi la structure de l'eau interfaciale.²⁵ Deux signaux dans la région des elongations C-N sont visibles. Le premier à 2135 cm^{-1} est attribué aux anions situés en dessous des têtes polaires des lipides et un autre à 2065 cm^{-1} (DPPC) ou 2050 cm^{-1} (DMPE) attribué aux anions positionnés

directement à l'interface air-eau comme schématisé en Figure 3.2. Ils ont attribué la différence de fréquence à une interaction entre les anions et le groupement amine en tête polaire du DMPE.

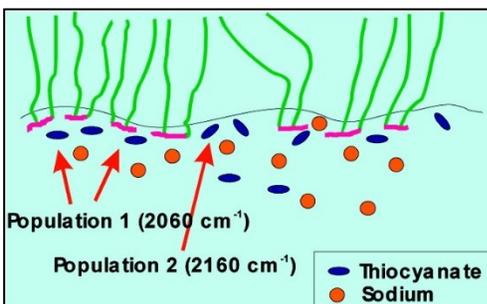


Figure 3.3. Représentation schématique des ions du thiocyanate de sodium au sein d'une monocouche lipidique à l'interface air-eau. Les têtes polaires sont représentées en rose et les chaînes alkyles en vert. Reproduction avec permission issue de la Réf. 25. Copyright (2009) American Chemical Society.

Dans ce chapitre sont rapportées la synthèse et la caractérisation en solution aqueuse et aux interfaces d'une lipo-PIPOZ ($10 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$). Un amorceur a été synthétisé combinant à une extrémité deux chaînes palmitoyles ($-\text{C}_{16}$) liée à un groupement phosphate et à l'autre extrémité un groupement tosyle. Cet amorceur a été utilisé pour la polymérisation cationique par ouverture de cycle de la 2-isopropyl-2-oxazoline. Les propriétés en solution aqueuse de la lipo-PIPOZ ont été étudiées par turbidimétrie, diffusion dynamique de la lumière, spectroscopie à sonde fluorescente et microcalorimétrie à balayage différentiel. La double chaîne terminale de la lipo-PIPOZ a été conçue pour permettre un ancrage du polymère à l'interface air-eau. Des films interfaciaux de lipo-PIPOZ ont été obtenus à l'interface air-eau et transférés sur des substrats par la technique de Langmuir-Blodgett. Suite aux travaux sur l'effet de sels sur la solubilité de l'homopolymère PIPOZ en solution aqueuse, présentés au chapitre 2, l'effet de deux sels (NaCl , kosmotrope et NaSCN , chaotrope) sur les films interfaciaux a été étudié.

3.2. Résultats et discussion

3.2.1. Synthèse de la lipo-PIPOZ

Le lipo-polymère étudié dans ce chapitre a été synthétisé par polymérisation cationique par ouverture de cycle de la 2-isopropyl-2-oxazoline à partir d'un amorceur de structure analogue aux phospholipides. La synthèse de cet amorceur est présentée en annexe (Figure 3.A). À l'aide d'une jonction glycérol, l'amorceur combine deux chaînes palmitoyles ($-C_{16}OH_{31}$), une extrémité tosylo et une liaison phosphoester. Le groupement phosphate est maintenu protégé lors de la polymérisation par un groupement benzyle. Le schéma réactionnel de la synthèse de la lipo-PIPOZ est présenté en Figure 3.4. Après la polymérisation, une déprotection du groupement phosphate par hydrogénation est réalisée.²⁶ Le pK_a du groupement phosphate de phospholipides analogues à la partie lipidique (chaînes alkyles et groupement phosphate) est en général faible ($pK_a \sim 2-3$) et le groupement est négativement chargé dans l'eau ($pH = 6-7$).²⁷ A titre de comparaison, le phosphate du lipide 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-(1'-rac-glycérol) (DPPG), sur lequel une fonction glycérol remplace la chaîne polymère, a un pK_a de 2,9.²⁸

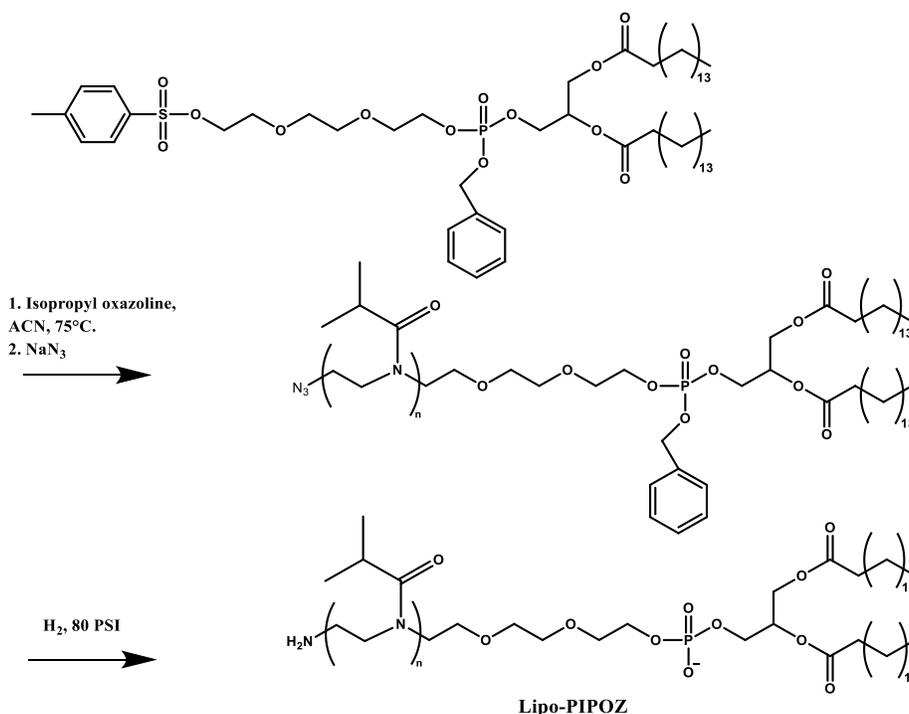


Figure 3.4. Schéma réactionnel de la synthèse de la lipo-PIPOZ.

La polymérisation a été terminée à 80% de conversion pour une masse molaire théorique de 10 kg.mol^{-1} . Un groupement $-\text{N}_3$ à l'extrémité ω du polymère est attendue puisque l'azoture de sodium est utilisé lors de la terminaison. Le spectre de RMN ^1H du polymère obtenu avant la déprotection du groupement phosphate est présenté en Figure 3.5. Les signaux attribués aux protons de la PIPOZ (a, b, c) sont visibles alors que certains signaux attribués aux protons de l'extrémité lipidique sont mal résolus. La résonance des protons de la chaîne de PIPOZ a lieu à $\delta = 3,50 \text{ ppm}$ pour les $-\text{CH}_2$ du squelette, à $\delta \sim 2,50 - 3,00 \text{ ppm}$ pour les groupements $-\text{CH}$ et $\delta = 1,13 \text{ ppm}$ pour les $-\text{CH}_3$. Les signaux à $\delta = 7,40 \text{ ppm}$ et $\delta = 5,21 \text{ ppm}$ sont attribués aux protons $-\text{CH}$ et $-\text{CH}_2$ du groupement benzyle protecteur. Le signal triplet des $-\text{CH}_3$ terminaux est visible à $\delta = 0,96 \text{ ppm}$. Les différents $-\text{CH}_2$ des chaînes palmitates en position α (h, i, j et k) résonnent à $\delta = 2,30 \text{ ppm}$ pour les protons des méthylènes adjacents aux groupements esters ($\text{CH}_2\text{-C=O}$, triplet), à $\delta = 1,60 \text{ ppm}$ pour les protons des méthylènes espacés d'un carbone des groupements esters ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$) et à $\delta = 1,27 \text{ ppm}$ pour tous les autres $-\text{CH}_2$ des chaînes alkyles. Par comparaison avec le spectre du lipo-amorceur (*cf.* annexe Figure 3.G), les signaux mal résolus attribués à la résonance des protons de la jonction glycérol (e, f et g) sont présents à $\delta \sim 5,21 \text{ ppm}$ pour le $(\text{O-CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-O})$ et à $\delta \sim 4,32 \text{ ppm}$ et $\delta \sim 4,29 \text{ ppm}$ pour les $-\text{CH}_2$ du glycérol. Enfin, les méthylènes de la partie triéthylène glycol (d_i) sont visibles à $\delta \sim 4,14 \text{ ppm}$. Le rapport des intégrations du signal du proton du groupement isopropyle latéral de la PIPOZ (b, $-\text{CH}$) et du signal des protons aromatiques (m) a permis de calculer un degré de polymérisation de ~ 80 pour une masse molaire totale de $M_n \sim 10 \text{ kg.mol}^{-1}$.

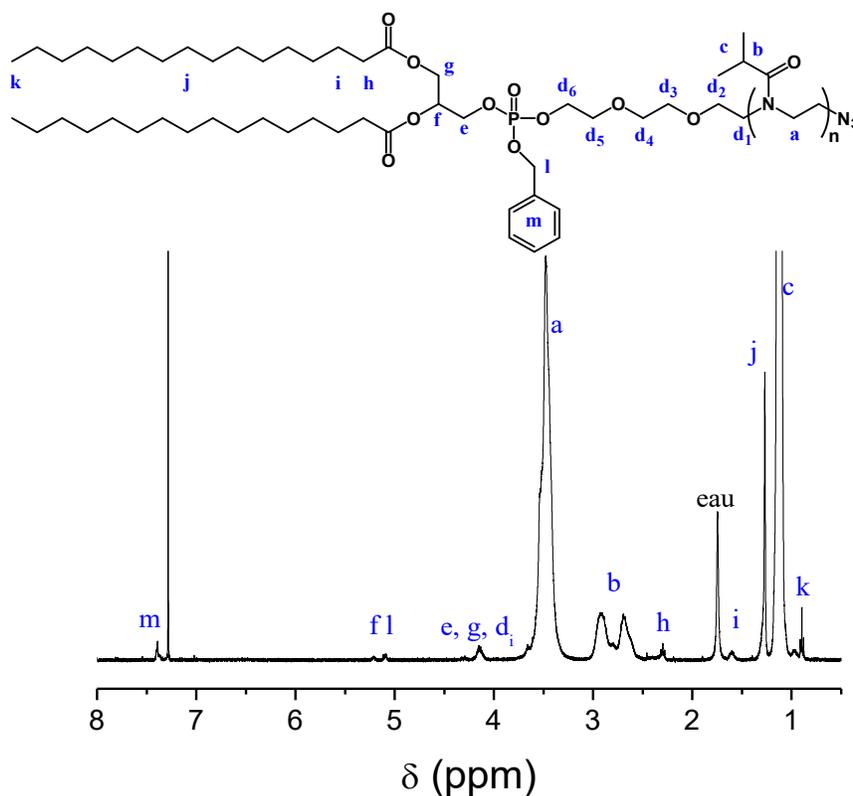


Figure 3.5. Spectre de RMN ^1H du polymère obtenu après polymérisation de l'isopropyl oxazoline à partir du lipo-amorceur. Dans le CDCl_3 . Concentration 10 g.L^{-1} .

Les spectres infrarouges de la lipo-PIPOZ avant et après déprotection du groupement phosphate sont présentés en Figure 3.6. Avant déprotection du groupement phosphate (ligne noire), une bande d'intensité moyenne est visible à 2103 cm^{-1} . Cette bande est attribuée aux vibrations asymétriques des liaisons $\text{N}=\text{N}$ dans un groupement R-N_3 attestant ainsi de la présence d'une terminaison azoture.²⁹ Le spectre contient aussi les signaux des élongations des liaisons C-H aliphatiques ($\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3) = 2971 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2) \sim 2933 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3) \sim 2873 \text{ cm}^{-1}$) et des modes de déformation des différentes liaisons C-H entre 1480 et 1370 cm^{-1} .^{3g} Malgré leur présence attestée par RMN, les bandes associées aux vibrations des liaisons $-\text{CH}$ aromatiques ne sont pas visibles sur le spectre à cause de superposition avec celles des $-\text{CH}_2$ aliphatiques. De même, les bandes associées aux vibrations de la liaison $\text{P}=\text{O}$ attendues entre $1275 - 1180 \text{ cm}^{-1}$ et autour de 540 cm^{-1} et à celles des liaisons P-O-C à $\sim 1050 \text{ cm}^{-1}$ et $\sim 520 \text{ cm}^{-1}$ se confondent dans « l'empreinte digitale » ($\nu < 1500 \text{ cm}^{-1}$) de la PIPOZ et des chaînes alkyles.³⁰ Cependant, le spectre de RMN ^{31}P de l'amorceur (Figure 3.I) atteste de la présence de l'atome

dans la molécule. La bande intense amide I correspondant à l'élongation du carbonyle de la PIPOZ^{3g} est présente autour de 1645 cm⁻¹ et l'épaule à ~ 1735 cm⁻¹ est associée à l'élongation de la liaison C=O des groupements esters des extrémités palmitates.

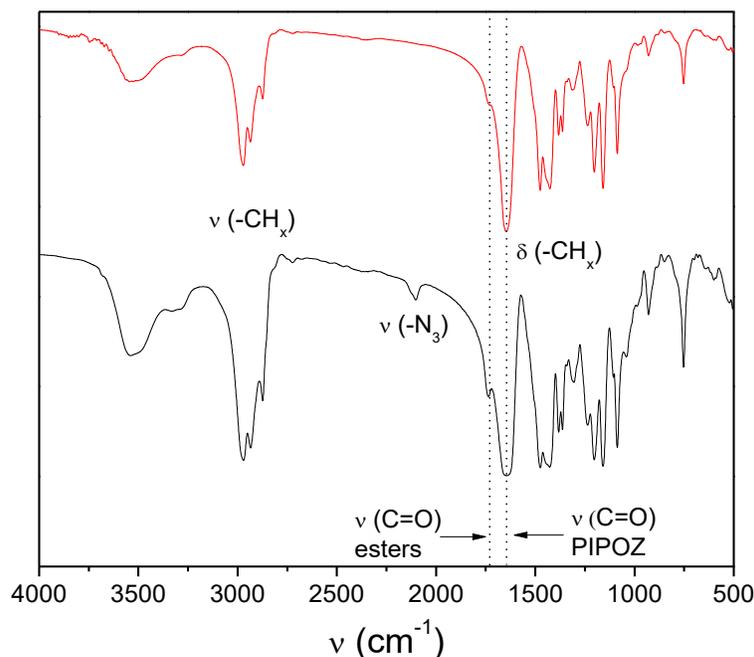


Figure 3.6. Spectres infrarouges de la lipo-PIPOZ (poudre) avant (ligne noire) et après (ligne rouge) déprotection du groupement phosphate.

Le groupement protecteur benzyle a ensuite subi une hydrogénation afin de déprotéger le groupement phosphate. Le spectre infrarouge de la lipo-PIPOZ ainsi obtenue est présenté en Figure 3.6. Peu de changements vibrationnels sont observés par rapport au spectre du polymère avec le groupement benzyle. Néanmoins, la bande caractéristique des vibrations des groupements $-N_3$ à ~ 2100 cm⁻¹ a disparu. Les conditions expérimentales de déprotection du groupement phosphate ont aussi conduit à la réduction de l'azoture en amine primaire.³¹ Afin de conserver l'azoture terminal permettant une fonctionnalisation supplémentaire par chimie de la lipo-PIPOZ « click », une autre voie de déprotection du groupement phosphate devrait être adoptée. L'oxydation des groupements benzyles à l'aide d'un sel oxoammonium peut être une méthode à envisager pour rompre la liaison ether entre le benzyl et le phosphate sans réduire

l'azoture.³² Néanmoins, l'absence d'azoture terminal n'a que peu d'importance pour les études de la lipo-PIPOZ en solution et aux interfaces subséquentes.

Le spectre de RMN ¹H de la lipo-PIPOZ (après hydrogénation) est présenté en Figure 3.7. Peu de changement notable est observé comparativement à celui du polymère avant hydrogénation. La disparition des signaux à ~ 7,40 et à ~5,21 ppm attribués aux protons aromatiques et à ceux du méthylène du groupement benzyle protecteur atteste de l'efficacité de la conversion.

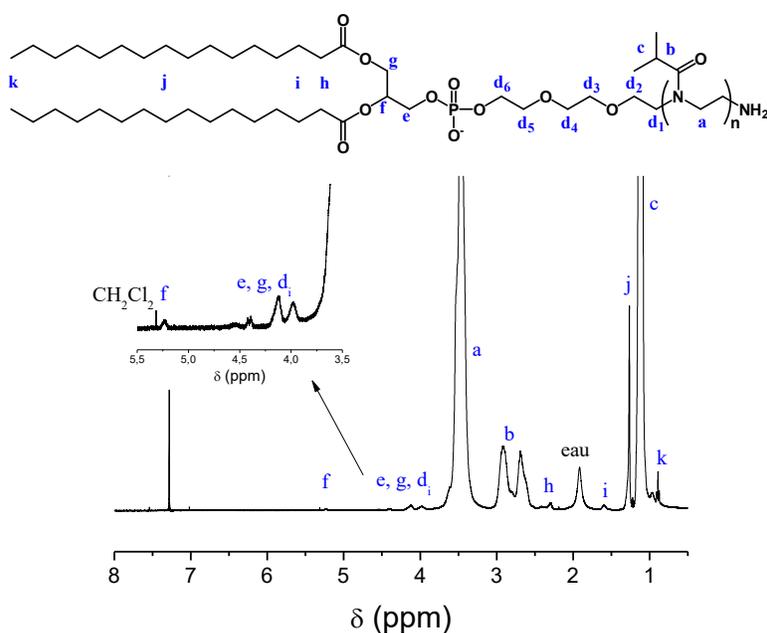


Figure 3.7. Spectre de RMN ¹H de la lipo-PIPOZ après déprotection du groupement phosphate. Dans le CDCl₃. Concentration 10 g.L⁻¹.

Finalement, le chromatogramme d'exclusion stérique (SEC) de la lipo-PIPOZ dans le DMF à 40 °C est présenté en Figure 3.8. Il révèle un signal relativement fin résultant d'une

masse molaire de $M_n = 9,9 \text{ kg.mol}^{-1}$ en accord avec les résultats RMN. Un épaulement est visible autour de 21 minutes d'élution mais l'indice de polydispersité de 1,05 est satisfaisant.

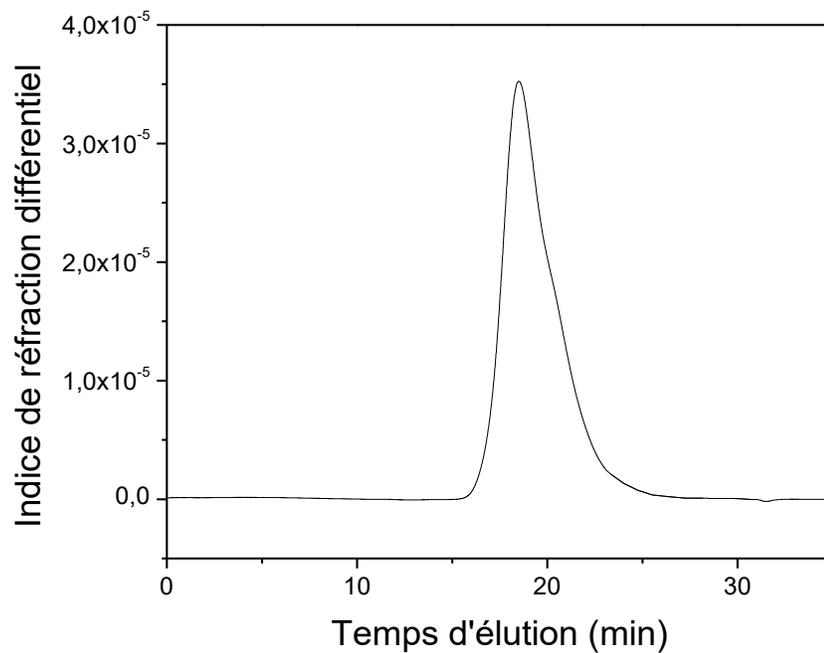


Figure 3.8. Chromatogramme SEC de la lipo-PIPOZ. Concentration : 5 g.L^{-1} DMF ([LiBr = $0,1\text{M}$]). $T = 40 \text{ }^\circ\text{C}$.

3.2.2. Propriétés de la lipo-PIPOZ en solution aqueuse

À température ambiante, la lipo-PIPOZ est soluble dans l'eau et la solution est transparente. Quand il est agité, l'échantillon de lipo-PIPOZ mousse à l'interface eau/air ce qui n'est pas le cas de solutions d'homopolymère PIPOZ, mettant en évidence les propriétés tensioactives apportées par la présence de groupements alkyles. La solution (1 g.L⁻¹) a été analysée par diffusion dynamique de la lumière (DLS). La distribution de taille en intensité de cette solution est présentée en Figure 3.9. Les résultats indiquent une distribution unique de rayon hydrodynamique $R_H \sim 5,5$ nm. Cette valeur paraît faible comparativement aux systèmes rapportés dans la littérature. Winnik *et al.*³³ et Chung *et al.*³⁴ ont mesuré des rayons hydrodynamiques autour de 37 nm pour des solutions (3-5 g.L⁻¹) de PNIPAMs (10-20 kg.mol⁻¹) possédant une extrémité hydrophobe à une ou deux chaînes -C₁₈H₃₇. Obeid *et al.* ont obtenu un rayon hydrodynamique de 8,2 nm pour les micelles de PIPOZ possédant une extrémité octadécyle (C₁₈-PIPOZ-OH).³⁵ Hespel *et al.* ont, pour leur part, rapporté un rayon hydrodynamique de ~ 10 nm pour des micelles mixtes composées de lipo-poly(acide acrylique) et lipo-PIPOZ dans lesquels le groupement lipidique est un dérivé d'acides gras issus de l'huile de lin.³¹

Afin de vérifier que les structures formées par la lipo-PIPOZ en solution sont différentes de celles de l'homopolymère PIPOZ-10K, une solution de PIPOZ-10K (1 g.L⁻¹) a été mesurée par DLS (non présenté). L'intensité de diffusion de la solution de PIPOZ-10K est extrêmement faible et la fonction de corrélation est très mal définie à cause de très petite taille des pelotes de PIPOZ en solution. Ce n'est pas le cas de la solution de lipo-PIPOZ pour laquelle une intensité de diffusion importante est détectée et qui donne lieu à une fonction de corrélation bien définie. La petite taille des micelles de lipo-PIPOZ peut s'expliquer par un plus faible nombre d'agrégation dans les micelles de lipo-PIPOZ par rapport aux autres systèmes précédemment cités.³³

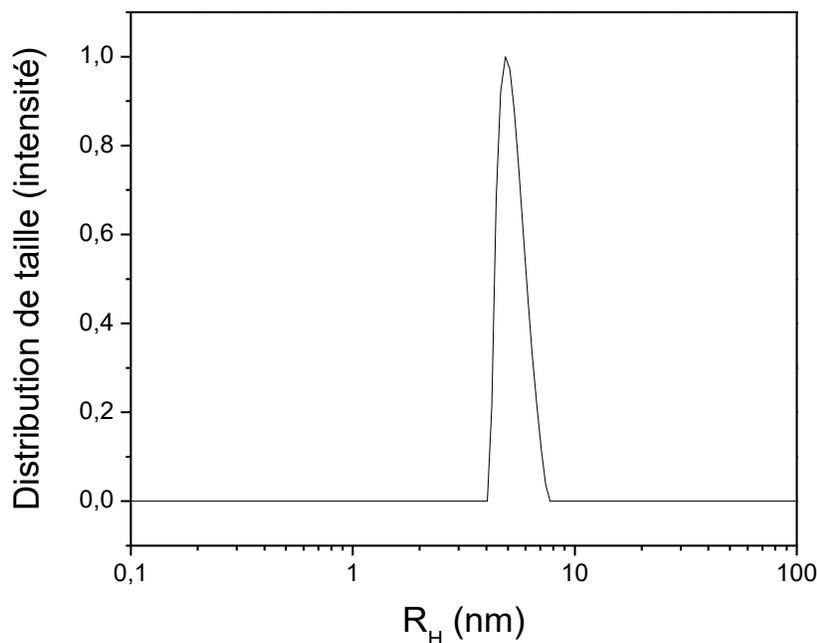


Figure 3.9. Distribution de taille en intensité des objets formés par la lipo-PIPOZ en solution aqueuse (1 g.L^{-1}) mesurée par DLS. $T = 21 \text{ }^\circ\text{C}$, $\theta = 90 \text{ }^\circ$.

Des mesures de fluorescence du pyrène dans des solutions aqueuses de différentes concentrations en lipo-PIPOZ ont été réalisées pour déterminer la concentration d'agrégation critique (CAC) du polymère. Les intensités de bandes caractéristiques du spectre de fluorescence du pyrène varient selon la polarité de l'environnement de la sonde. Les mesures du rapport d'intensité des première et troisième bandes vibroniques (I_1/I_3) des spectres d'émission du pyrène dans des solutions d'amphiphiles de différentes concentrations constituent une technique pertinente pour détecter les changements de polarité accompagnant la micellisation. En dessous de la CAC, le pyrène est solubilisé dans l'eau pour laquelle il a très peu d'affinité. Au-dessus de la CAC, le pyrène est préférentiellement solubilisé dans les cœurs alkyles apolaires des micelles. La polarité de l'environnement du pyrène change lorsque les micelles se forment, ce qui se traduit par une diminution abrupte du rapport d'intensité I_1/I_3 .³⁶

Les spectres d'émission du pyrène dans les solutions de lipo-PIPOZ (*cf.* annexe, figure 3.K) présentent des bandes vibroniques à 373 nm (1^{ère}) et à 383 nm (3^{ème}) dont le rapport d'intensité en fonction de la concentration en lipo-PIPOZ est présenté en Figure 3.10. Une bande large centrée à 420 nm apparaît sur les spectres (*cf.* annexe Figure 3.K) pour des concentrations en polymère supérieures à 0,1 g.L⁻¹. Cette bande est attribuée à la fluorescence d'excimères du pyrène au cœur des micelles.³⁷ La formation d'excimères est limitée par la diffusion et atteste de la proximité *i.e.* de la concentration locale élevée en pyrène au cœur des micelles.³⁸ Généralement, elle est observée pour des concentrations en amphiphiles proche de la CAC et diminue lorsque cette concentration augmente puisque le nombre de micelles augmentent et donc la concentration de la sonde par micelle diminue limitant les chances de contact entre molécules de pyrène.

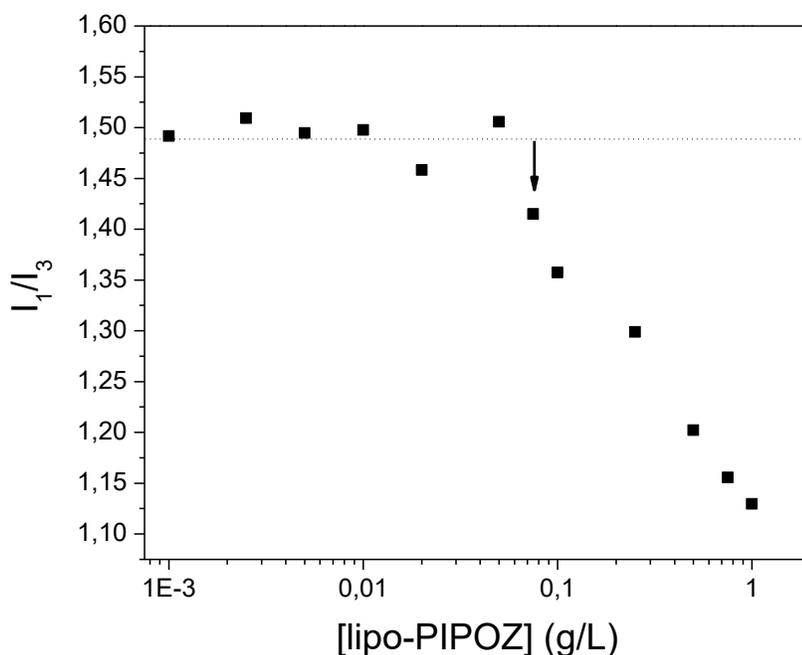


Figure 3.10. Variation du rapport d'intensités I_1/I_3 du pyrène (10^{-6} mol.L⁻¹) dans des solutions aqueuses de lipo-PIPOZ de différentes concentrations à température ambiante.

Pour des concentrations en lipo-PIPOZ inférieures à $\sim 0,05$ g.L⁻¹, le rapport I_1/I_3 est constant et se situe autour de 1,50. Lorsque la concentration en polymère dépasse cette valeur, le rapport diminue au fur et à mesure que la concentration augmente témoignant du confinement

hydrophobe progressif des molécules de pyrène au sein des structures auto-assemblées. La CAC, déterminée comme étant le premier point après le plateau et indiquée par la flèche en Figure 3.10 est de $\sim 0,075 \text{ g.L}^{-1}$ ($\sim 7,5 \mu\text{M}$). La CAC de la lipo-PIPOZ est beaucoup plus élevée que la CMC de lipides analogues (DPPC) dont la valeur est de l'ordre du nanomoles par litre, grâce à la présence de la longue chaîne polymère hydrophile. La CAC de la lipo-PIPOZ est du même ordre de grandeur que les CAC de PNIPAMs comprenant une double chaîne octadécyle à une extrémité, rapportées par Winnik *et al.*³³ La valeur de CAC de la lipo-PIPOZ dans l'eau est plus élevée que pour la C₁₈-PIPOZ-OH³⁵ (10 kg.mol^{-1} , $\text{CAC} = 0,016 \text{ g.L}^{-1}$), ce qui peut surprendre vu que la lipo-PIPOZ a une partie hydrophobe plus importante. On peut conclure donc que la charge du groupement phosphate et la présence du groupement triéthylène glycol atténuent l'hydrophobie apportée par la double chaîne palmitoyle.

La PIPOZ étant un polymère thermosensible, l'effet de la température sur les propriétés du lipo-polymère en solution a été examiné. Les variations de transmittance d'une solution aqueuse de lipo-PIPOZ (1 g.L^{-1}) ainsi que l'endotherme calorimétrique sont présentés en Figure 3.11, à la page suivante. Les valeurs de température et d'enthalpie de la transition de phase sont répertoriées au Tableau 3.1.

Tableau 3.1. Valeurs caractéristiques d'une solution de lipo-PIPOZ (1 g.L^{-1}).

	M_n (kg.mol^{-1})	CAC (g.L^{-1})	R_H (nm)	T_{cp} ($^{\circ}\text{C}$)	T_{max} ($^{\circ}\text{C}$)	ΔH (kJ.mol^{-1})
Lipo-PIPOZ	10^a	0,075	5,5	39,7	40,4	5,25
C ₁₈ -PIP-OH ^{35, 40}	10	0,016	8,2	33,2	34,0 43,5	5,13
C ₁₈ -PIP-C ₁₈ ^{35, 40}	10	0,009	10,5	32,1	32,6 42,1	4,60

^a. Résultat de RMN ¹H; SEC : $M_n = 9,90 \text{ kg.mol}^{-1}$.

La valeur de point trouble (T_{cp}) de la solution, déterminée à 80% de transmittance, est de 39,7 °C. Obeid *et al.*³⁵ ont rapporté des températures de point trouble de 44, 33,2, 32,1 °C pour des solutions (1 g.L⁻¹) de l'homopolymère PIPOZ, de PIPOZ semi téléchélique (C₁₈-PIPOZ-OH) et de PIPOZ téléchélique (C₁₈-PIPOZ-C₁₈) respectivement. L'extrémité lipidique de la lipo-PIPOZ diminue la température de transition de phase de la PIPOZ de ~ 4 °C. Malgré la présence des deux chaînes alkyles à une de ces extrémités, la lipo-PIPOZ est pourtant soluble jusqu'à de plus hautes températures que la PIPOZ semi-téléchélique et la PIPOZ téléchélique de masses molaires similaires. Il est possible que le groupement phosphate (et le groupement éthylène glycol), qui a la possibilité de former plusieurs liaisons hydrogènes, soit responsable de la faible diminution du point trouble de la PIPOZ.

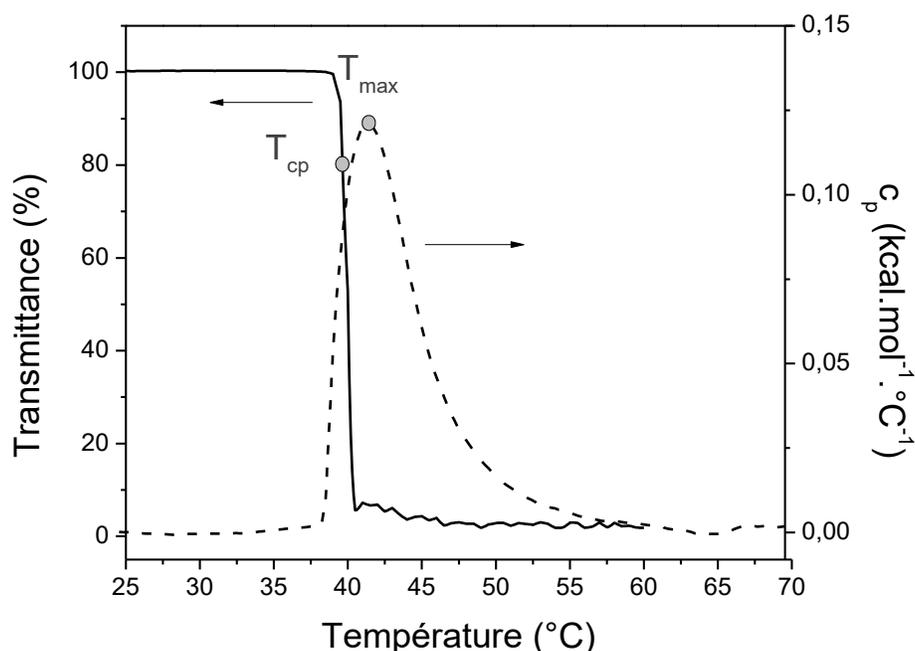


Figure 3.11. Effet de la température sur la solubilité de la lipo-PIPOZ : courbe de transmittance (ligne noire) et endotherme calorimétrique (ligne pointillée) d'une solution aqueuse de lipo-PIPOZ (1 g.L⁻¹).

L'endotherme calorimétrique de la solution aqueuse de lipo-PIPOZ présente un pic unique asymétrique similaire à celui de l'homopolymère.³⁹ Pour des solutions de PIPOZs comprenant une ou deux extrémités $-C_{18}H_{37}$, Obeid *et al.* ont observé un pic double attribué à deux transitions de phase.⁴⁰ La première, à T_1 proche de T_{cp} est attribuée à un réarrangement des chaînes alkyles au sein des structures auto-assemblées. La deuxième transition de phase à une température plus élevée ($T_2 \sim T_{cp} + 10$ °C) correspond à la déshydratation de la chaîne de PIPOZ. Le même phénomène est rapporté au Chapitre 4 pour des solutions de copolymères à blocs de PIPOZ téléchélique ($-C_{18}H_{37}$).

Dans le cas de la solution de lipo-PIPOZ, la première transition associée aux réarrangements des groupements alkyles n'a pas lieu. La transition de phase de la PIPOZ au sein du lipo-PIPOZ commence autour de 38 °C et la capacité calorifique atteint son maximum à $T_{max} = 40,4$ °C. L'enthalpie de transition de la PIPOZ est faiblement affectée par la présence de chaînes alkyles et l'auto-assemblage en solution aqueuse. Sa valeur est de $5,25$ kJ.mol⁻¹ pour la lipo-PIPOZ contre $5,65$ kJ.mol⁻¹ pour l'homopolymère³⁹ (Chapitre 4, Tableau 4.1).

Récemment, notre groupe a observé le phénomène de *cononsolvency* pour la PIPOZ téléchélique aux extrémités $-C_{18}H_{37}$ dans les mélanges eau/méthanol.⁴¹ Cette observation est surprenante car comme discuté au Chapitre 2, l'homopolymère PIPOZ ne présente pas cette propriété dans les mêmes conditions. Pour ce dernier, la température de point trouble de la solution augmente lorsque la fraction de méthanol augmente. Des études plus approfondies pour comprendre comment la présence de deux extrémités alkyles induit le phénomène de cononsolvency sont en cours.

La lipo-PIPOZ possédant elle aussi deux chaînes alkyles mais à une seule extrémité de chaîne subit-elle une diminution de solubilité pour une gamme de fraction volumique de méthanol présent en solution aqueuse? Les valeurs de points troubles de solutions de lipo-PIPOZ (1 g.L⁻¹) et de PIPOZ-10K (Chapitre 2) dans différents mélanges eau/méthanol sont illustrées en Figure 3.12. La valeur de point trouble de la lipo-PIPOZ dans l'eau pure est plus faible que pour la PIPOZ-10K à cause de la présence des deux chaînes apolaires terminales qui diminuent sa solubilité dans l'eau. La même tendance est observée pour toutes les solutions eau/MeOH. Pour des fractions volumiques de méthanol inférieures à $\sim 20\%$, la température de transition de phase de la solution de lipo-PIPOZ est faiblement influencée par la présence de méthanol. Les valeurs de T_{cp} augmentent légèrement de $39,7$ à $42,0$ °C. Au-delà de 20% volumique de

méthanol, la température de point trouble augmente rapidement avec la concentration en méthanol et atteint 58,5 °C pour une solution contenant 40% volumique de méthanol. Comme pour l'homopolymère PIPOZ-10K, aucune diminution de solubilité n'est donc observée, le phénomène de *cononsolvency* n'a pas lieu en présence d'eau et de méthanol pour la lipo-PIPOZ. Le phénomène de *cononsolvency* observé dans le cas de la PIPOZ téléchélique (-C₁₈H₃₇) est donc intrinsèquement lié à la position des groupements hydrophobes sur le polymère et à l'auto-assemblage qu'ils provoquent.

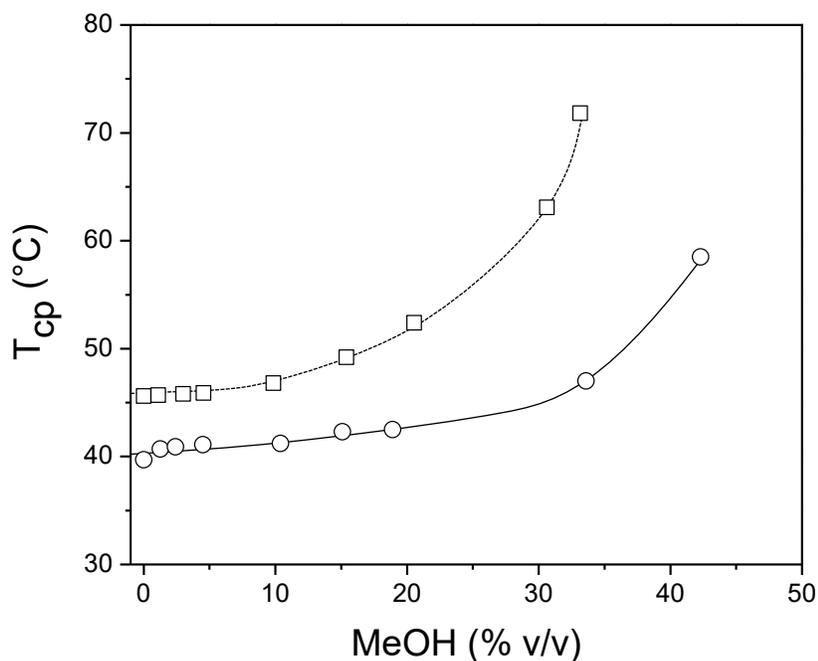


Figure 3.12. Variation des valeurs de points troubles des solutions aqueuses de lipo-PIPOZ (cercles) et PIPOZ-10K (carrés) en fonction de la fraction volumique de méthanol. Les lignes servent de guide pour la lecture.

3.2.3. Propriétés de la lipo-PIPOZ aux interfaces

3.2.3.1. Propriétés de la lipo-PIPOZ à l'interface air-eau

Afin d'étudier les monocouches Langmuir formées par la lipo-PIPOZ à l'interface air-eau, une solution de lipo-polymère ($0,25 \text{ g.L}^{-1}$) dans du chloroforme est déposée à la surface de la cuve Langmuir contenant de l'eau pure ou salée (NaCl ou NaSCN). Les isothermes (à $T = 21 \text{ }^\circ\text{C}$) sont présentés en Figure 3.13. La compression de la lipo-PIPOZ à l'interface eau pure-air (ligne noire) équivaut à augmenter la concentration en lipo-polymère à la surface de l'eau. Cela conduit à une augmentation monotone de la pression de surface pour $A > 3000 \text{ \AA}^2$ puis à une augmentation de la pression de surface aux petites aires moléculaires suivie de l'effondrement du film pour des pressions de surfaces supérieures à $\sim 15 \text{ mN.m}^{-1}$. Ainsi la compression de la lipo-PIPOZ à l'interface air-eau ne conduit qu'à une seule transition d'une phase gazeuse à une phase liquide expansée. Le profil de ces isothermes est similaire à ceux des PNIPAMs téléchéliques ($-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$) obtenus par Liu *et al.*⁴² qui n'ont pas rapporté de transition supplémentaire parfois observée dans le cas de compressions de monocouches de PEG^{1a, 7b} ou poly(2-alkyl-2-oxazoline)s^{6b, 7b, 43}. La répulsion stérique entre les longues chaînes immergées de PIPOZ de la lipo-PIPOZ empêche une éventuelle condensation des chaînes alkyles à l'interface.^{1b, 43} La variation de la température de la sous-phase ($T = 12, 21 \text{ et } 30 \text{ }^\circ\text{C}$) n'a pas d'influence sur le profil des isothermes de la lipo-PIPOZ au-dessus de l'eau pure.

L'aire moléculaire à $\pi = 10 \text{ mN.m}^{-1}$ dans le film de lipo-PIPOZ formée au-dessus de l'eau pure est de $\sim 1700 \text{ \AA}^2$. Cette valeur est plus faible d'environ 200 \AA^2 aux aires moléculaires mesurées à la même pression pour des films de PIPOZs téléchéliques ($-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$) étudiées par Obeid *et al.*, mettant en évidence une meilleure compression du film de lipo-PIPOZ.⁴⁴ Dans le cas de la PIPOZ téléchélique, la chaîne polymère est contrainte à former des boucles en solution limitant la proximité des extrémités alkyles adsorbées à l'interface. Au contraire, la lipo-PIPOZ possède les deux chaînes alkyles à la même extrémité conférant ainsi au bloc polymère la possibilité d'adopter une conformation moins volumineuse dans la sous-phase conduisant à une plus grande proximité des chaînes alkyles à l'interface.

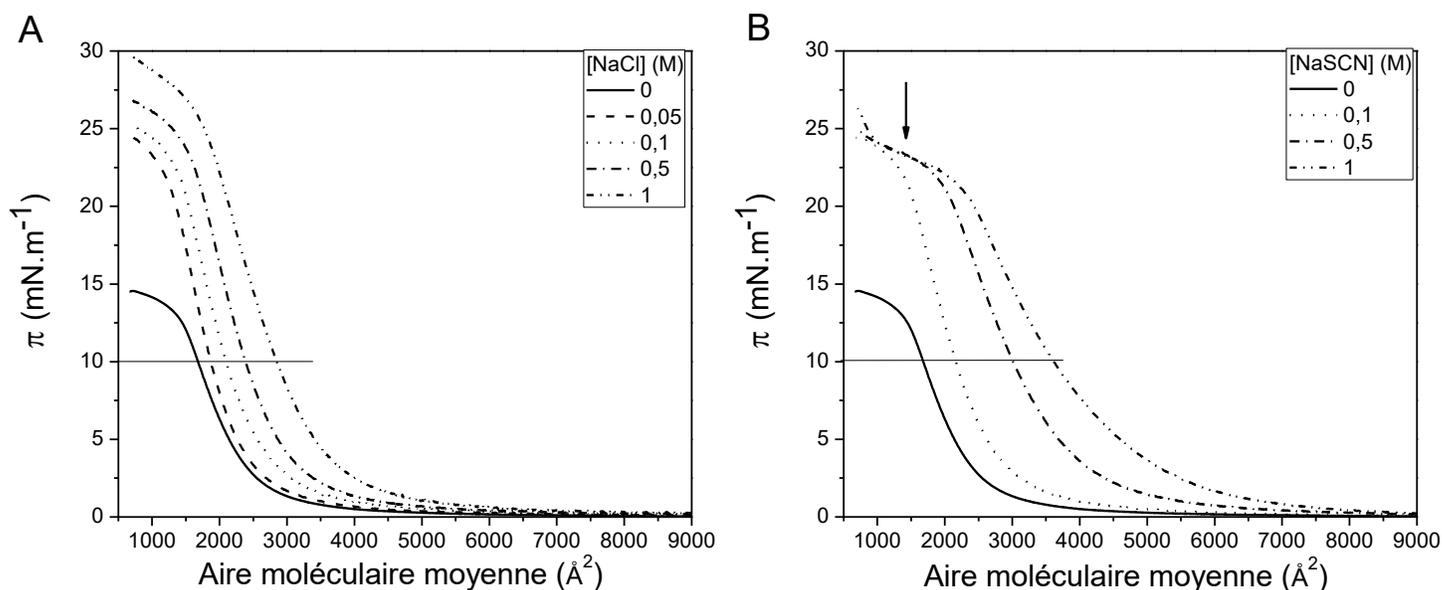


Figure 3.13. Isothermes π -A de la lipo-PIPOZ pour différentes concentrations en NaCl (A) ou NaSCN (B) dans la sous-phase. $T_{\text{cuve}} = 21 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

Puisque la présence de sels a une influence sur la solubilité de la PIPOZ (homopolymère) en solution aqueuse ainsi que sur les monocouches lipidiques, nous avons vérifié l'impact qu'ils ont sur la stabilité des films interfaciaux de lipo-PIPOZ. Les deux sels étudiés, NaCl et NaSCN ont été choisis pour leur effet opposé sur la solubilité de la PIPOZ en solution. Les ions Cl^- sont des ions kosmotropes et vont diminuer la solubilité du polymère en solution. Au contraire, les ions SCN^- , chaotropes, interagissent directement avec le groupement amide et augmentent sa solubilité. L'effet de ce dernier est très marqué dans le cas de la PIPOZ avec une augmentation de $\sim 27 \text{ }^{\circ}\text{C}$ de la valeur de point trouble pour une concentration en sel de 1 M (*cf.* Chapitre 2).

La présence de Cl^- dans la sous-phase n'induit pas de transition dans le film de lipo-PIPOZ (Figure 3.13 A). Néanmoins, les anions ont un effet sur la densité du film interfacial. La pression de surface augmente avec la concentration en NaCl. La valeur de pression de surface juste avant l'effondrement du film augmente ($A \sim 1000 \text{ } \text{\AA}^2$) de 15 à 30 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ avec la concentration en sel indiquant une plus grande activité du polymère en surface lorsque la concentration en NaCl est élevée.

La présence d'anions SCN^- conduit aussi à la formation de films interfaciaux moins denses que dans l'eau pure (Figure 3.13 B). Contrairement au cas des anions Cl^- , la pression de

surface du film de lipo-PIPOZ atteinte aux petites aires moléculaires avant l'effondrement du film est indépendante de la concentration en SCN^- . Pour des concentrations en anions thiocyanates supérieures à 0,1 M, un pseudo-plateau indiqué par une flèche est observé autour de $\pi \sim 23 \text{ mN.m}^{-1}$.

L'expansion des films interfaciaux avec la nature du sel et sa concentration était attendue puisque le même effet a été observé pour des monocouches lipidiques.^{24a, c, 25, 45} Cette expansion est la conséquence de la compétition entre lipides et anions pour occuper les sites interfaciaux, induisant du désordre et un changement d'angle d'inclinaison des chaînes apolaires.^{45b} Dans le cas d'anions très chaotropes comme SCN^- , la taille imposante des anions provoque lors de leur adsorption à l'interface air-eau un alignement vertical des parties hydrophobes. L'interprétation de l'origine du plateau observé à haute pression de surface en présence de NaSCN nécessite des caractérisations supplémentaires. Si l'on prend en compte la taille importante des anions SCN^- , leur propension à perturber l'interface ainsi que leur capacité à augmenter la solubilité de la PIPOZ en solution, une de nos hypothèses est que ce plateau peut être la conséquence d'une désorption du polymère de l'interface.^{3d, 7} Lorsque la concentration en NaSCN augmente, les anions sont plus nombreux à être en compétition avec les chaînes alkyles à l'interface et parallèlement augmentent la solubilité du polymère dans la sous-phase favorisant l'expulsion des chaînes de l'interface.

Afin de comparer les effets de la présence de NaCl et NaSCN dans la sous-phase, les aires moléculaires mesurées à $\pi = 10 \text{ mN.m}^{-1}$ (*cf.* lignes droites Figure 3.13) ont été rapportées en fonction de la concentration en sel en Figure 3.14. En présence d'anions (chaotropes ou kosmotropes), les films interfaciaux se dilatent puisque les aires moléculaires moyennes augmentent avec la concentration en sel. Néanmoins, les ions Cl^- provoquent une expansion moindre du film de lipo-PIPOZ comparativement aux anions SCN^- . Une concentration de 1 M en sel dans la sous-phase conduit à une augmentation de l'aire moléculaire moyenne de $\sim 1200 \text{ \AA}^2$ pour les ions Cl^- contre $\sim 2000 \text{ \AA}^2$ pour les ions SCN^- . Cette différence est en accord avec le fait que la perturbation de la structure de l'eau interfaciale et de l'arrangement des monocouches par des anions suit la série Hofmeister. Plus l'anion est chaotrope, plus la perturbation est élevée
^{45a, 46,23}

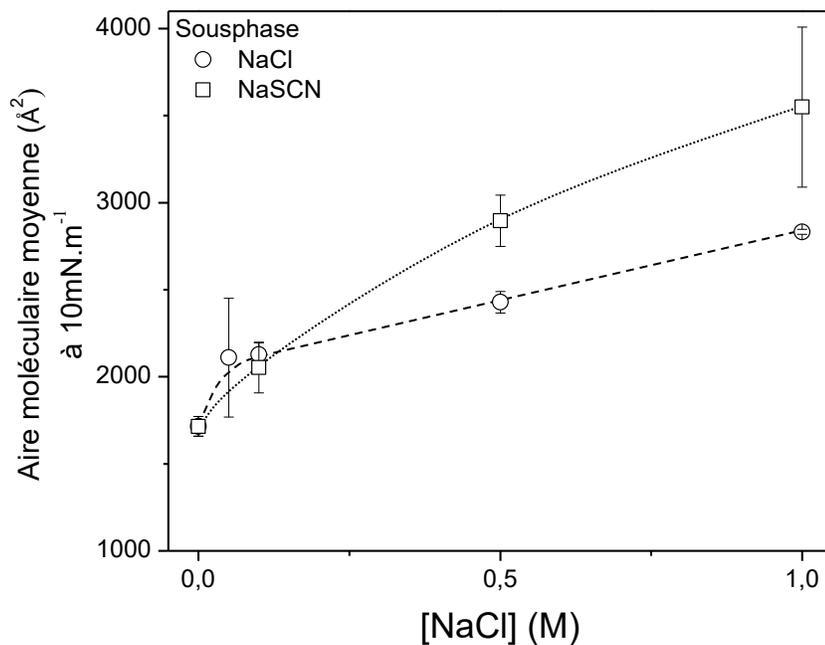


Figure 3.14. Variations de l'aire moléculaire moyenne à $\pi = 10 \text{ mN.m}^{-1}$ en fonction de la concentration en NaCl (cercles) ou NaSCN (carré) dans la sous-phase. $T_{\text{cuve}} = 21 \text{ }^\circ\text{C}$.

3.2.3.2. Dépôt de monocouches de lipo-PIPOZ par la technique Langmuir-Blodgett

Des films Langmuir-Blodgett de lipo-PIPOZ ont été préparés par transfert à une pression de $\pi = 10 \text{ mN.m}^{-1}$ des monocouches sur des substrats (hydrophiles) de mica. Après séchage, les surfaces ont été imagées par microscopie à force atomique (AFM) dans l'air. Les images de topographie des films de lipo-PIPOZ transférés après compression au-dessus de l'eau pure ou d'eau salée (NaCl ou NaSCN à 0,1, 0,5 et 1 M) sont présentées en Figure 3.14. Le film de lipo-PIPOZ obtenu au-dessus de l'eau pure présente très peu d'agrégats et est relativement homogène. La morphologie des films obtenus en présence de sels diffère de celui de la lipo-PIPOZ formé au-dessus de l'eau pure. Les films sont constitués de nombreux agrégats/domaines répartis de manière homogène. Lorsque les ions Cl^- sont présents dans la phase aqueuse lors de la formation de la monocouche, les agrégats présents après transfert sur mica ont une hauteur $h \sim 10 \text{ nm}$ et un diamètre $D \sim 40 \text{ nm}$ (cf. histogrammes en Figure 3.M en annexe). Il ne semble pas y avoir de corrélation entre les dimensions des agrégats observés et la concentration initiale en NaCl dans la sous-phase. Les dimensions des agrégats varient peu avec la concentration initiale en NaCl, excepté pour une concentration de $[\text{NaCl}] = 0,5 \text{ M}$ qui conduit à des agrégats plus nombreux et plus petits que pour les deux autres concentrations étudiées (0,1 et 1M).

Lorsque la sous-phase contient des ions SCN^- , la taille et la densité des agrégats obtenus sur les surfaces semblent dépendre de la concentration en anions chaotropes. Le nombre de particules par unité de surface Γ (particules. μm^{-2}), estimée par l'analyse de particules du logiciel Nanoscope, diminue lorsque la concentration initiale en NaSCN dans la cuve augmente. Ce nombre varie de $\Gamma = 144 \text{ particules}.\mu\text{m}^{-2}$ à $\Gamma = 50 \text{ particules}.\mu\text{m}^{-2}$ puis à $\Gamma = 23 \text{ particules}.\mu\text{m}^{-2}$ pour des concentrations en NaSCN initiales respectives de 0,1, 0,5 et 1 M. La hauteur des agrégats augmente légèrement avec la concentration en NaSCN (h augmente de 8 à 15 nm). Le diamètre des agrégats augmente avec la concentration initiale en sel chaotrope. Il passe de $D \sim 27 \text{ nm}$ à $D \sim 37 \text{ nm}$ (cf. Figure 3.M en annexe) lorsque la concentration en sel augmente de 0,1 à 1 M.

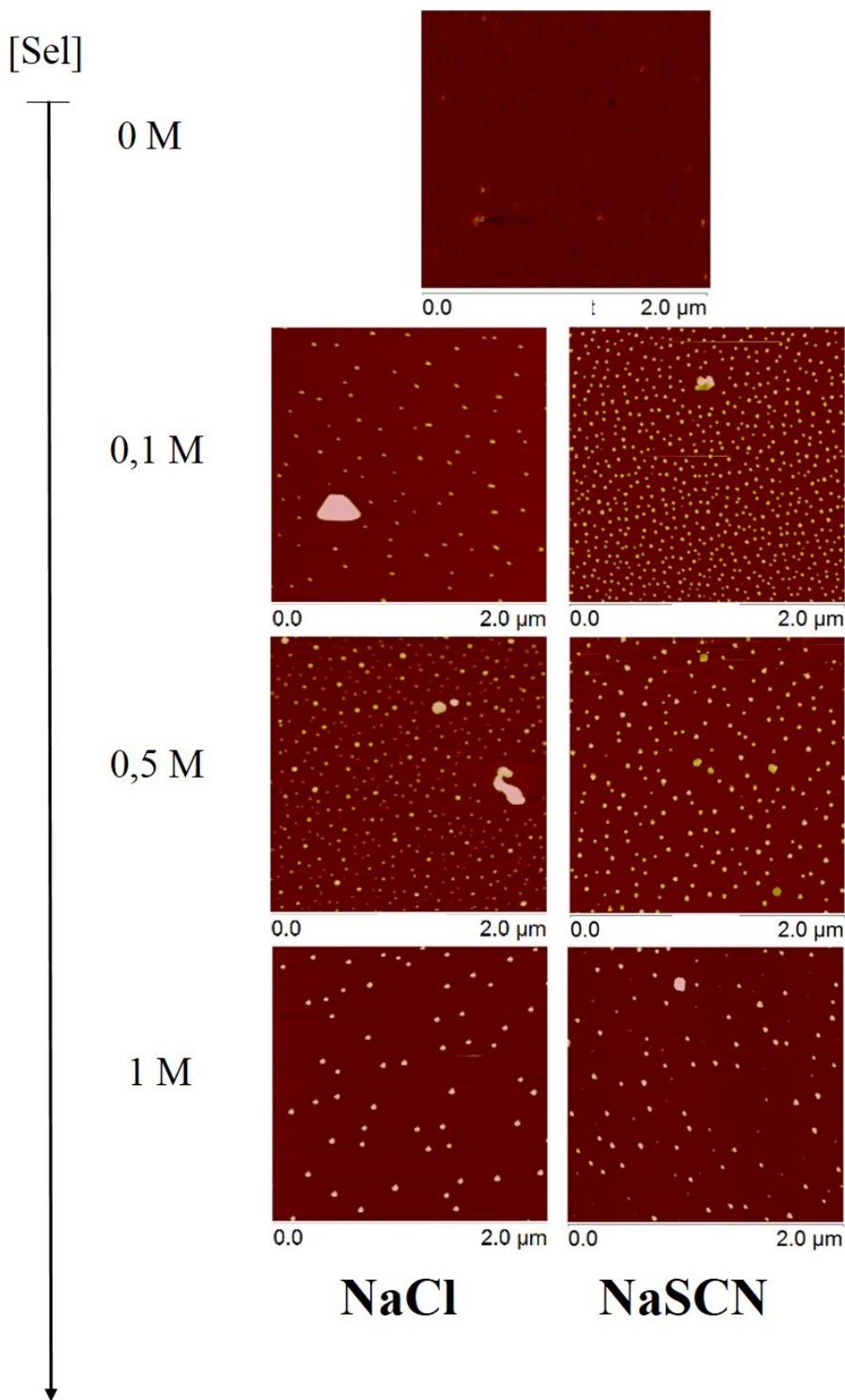


Figure 3.15. Images AFM (topographie) dans l'air des monocouches de lipo-PIPOZ déposées sur du mica en fonction de la concentration en sel dans la sous-phase. $\pi_{\text{transfert}} = 10 \text{ mN.m}^{-1}$, $T = 21 \text{ }^\circ\text{C}$.

3.3. Conclusions

Un nouveau lipo-amorceur tosylé a été synthétisé et a été utilisé pour amorcer la polymérisation de l'isopropyl oxazoline avec succès. Le polymère obtenu ($10 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$) comprend un segment lipidique dipalmitate (en position α) relié par un groupement phosphate au bloc de PIPOZ. Cette structure confère au système une amphiphilie et une thermosensibilité en solution aqueuse. De plus, le groupement terminal (ω) amine, ou azoture si une autre voie de réduction du groupement phosphate est utilisée, permet une fonctionnalisation supplémentaire par couplage avec un groupement acide carboxylique ou par chimie « click ».

En solution aqueuse, la lipo-PIPOZ forme des micelles pour des concentrations supérieures à $0,075 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ($7,5 \text{ }\mu\text{M}$) de rayon hydrodynamique $\sim 6 \text{ nm}$. La solution est sensible à la température et la température de point trouble est autour de $40 \text{ }^\circ\text{C}$. Comparativement à l'homopolymère de masse molaire similaire, la présence de la double chaîne palmitate induit une diminution de T_{cp} de $4 \text{ }^\circ\text{C}$ mais a peu d'effet sur l'enthalpie de transition de phase du bloc de PIPOZ. L'ajout de méthanol à la solution aqueuse conduit à une augmentation progressive du point trouble de manière analogue aux solutions de PIPOZ (*cf.* Chapitre 2)

À l'interface air-eau, la compression des chaînes de lipo-PIPOZ conduit à la formation de films interfaciaux stables adoptant une phase liquide expansée. Les films obtenus sont plus denses que pour les PIPOZs téléchéliques et semi téléchéliques. La présence de deux chaînes alkyles à une seule extrémité permet une meilleure compression. Après transfert sur substrat solide à une pression de surface de $10 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$, le film de lipo-PIPOZ est relativement homogène ne présentant que quelques agrégats.

L'effet d'anions kosmotropes (Cl^-) et chaotropes (SCN^-) dans l'eau sur l'assemblage de la lipo-PIPOZ à l'interface air-eau a été étudié. Les deux sels de sodium conduisent à l'augmentation de l'activité à l'interface air-eau puisque la pression de surface, à aire moléculaire fixe, augmente. Cette augmentation d'activité à l'interface peut-être due à l'adsorption d'anions (SCN^-) à l'interface ou à l'adsorption de segments du polymère (*cf.* Figure 3.16). Comme dans le cas de monocouches lipidiques, les films se dilatent en présence de sels. L'effet est plus marqué pour les anions SCN^- qui sont suspectés d'interagir directement avec les groupements amides du polymère dans la sous-phase et qui ont la capacité de s'adsorber à l'interface air-eau. À une concentration en thiocyanate de sodium supérieure à $0,5 \text{ M}$, un plateau

attribué à la désorption du polymère de l'interface est observé à $\pi \sim 22 \text{ mN.m}^{-1}$, précédant l'effondrement du film. Les films de lipo-PIPOZ formés au-dessus d'une phase saline et transférés sur des substrats indiquent la présence de nombreux agrégats repartis de manière relativement uniforme sur la surface. Dans le cas des anions SCN^- , la taille et le nombre de ces agrégats varient en fonction de la concentration en sel dans la sous-phase initiale. L'augmentation de la concentration en NaSCN dans la cuve conduit à l'augmentation du diamètre des agrégats et à la diminution de leur nombre.

Si la caractérisation des films interfaciaux présentée ici a démontré l'effet de sels sur l'auto-assemblage à l'interface air-eau et la taille des agrégats transférés sur une surface, elle n'est que préliminaire à la compréhension des phénomènes en jeu. La diminution de l'aire moléculaire avec la concentration en sels est-elle due à l'adsorption des anions au sein de la couche de polymère? Si oui, est-ce que cela induit un changement au niveau des chaînes alkyles? Les segments de PIPOZ participent-ils à l'activité interfaciale? Il est nécessaire de faire des études complémentaires à l'aide de techniques de caractérisation à l'interface air-eau comme la spectroscopie vibrationnelle à fréquence somme ou la spectroscopie infrarouge de réflexion-absorption à modulation de phase afin de voir les changements apportés par les ions sur la structure de l'eau interfaciale et celle de la lipo-PIPOZ.^{1b, 22}

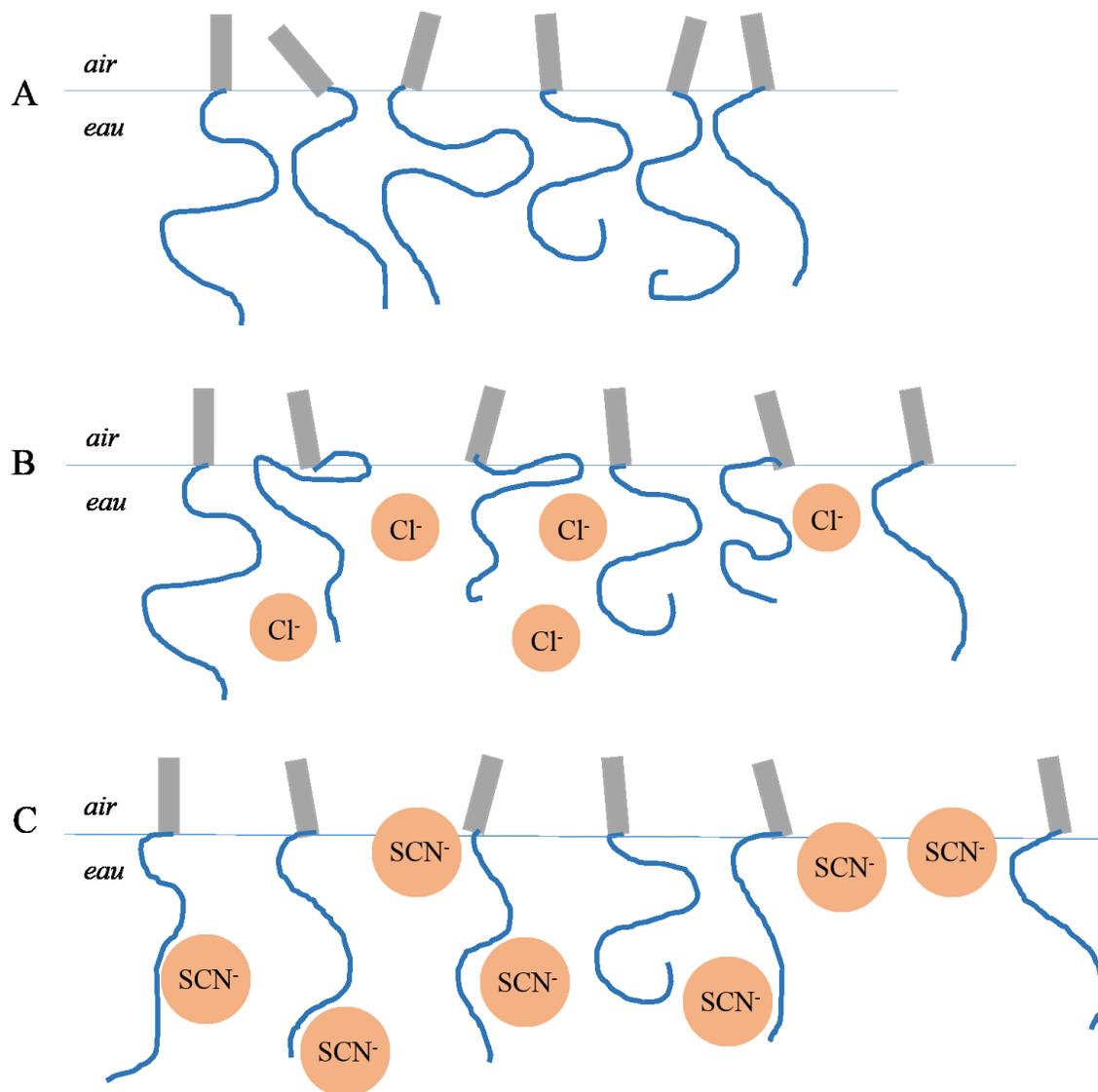


Figure 3.16. Schématisation de l'effet d'anions kosmotropes (Cl^-) et chaotropes (SCN^-) sur les films de lipo-PIPOZ à l'interface air-eau à faible compression. Les chaînes alkyles de la lipo-PIPOZ sont représentées par les rectangles gris. (A) À cause de la longue chaîne de PIPOZ soluble dans la sous-phase, le film de lipo-PIPOZ adopte une phase liquide expansée, (B) Les ions Cl^- peuvent être présents proches de l'interface conduisant à l'expansion du film et à une déshydratation probable des segments de PIPOZ dans la sous-phase (C) Les anions SCN^- s'adsorbent à l'interface air-eau résultant en une dilatation du film encore plus importante qu'en présence des ions Cl^- et interagissent avec les chaînes de polymère améliorant leur solubilité dans la sous-phase.

3.4. Matériels et méthodes

Tous les réactifs mentionnés proviennent de Sigma-Aldrich et les solvants de Fisher Scientific. Tous les sels proviennent de Sigma Aldrich (pureté > 99%). Sels et solvants ont été utilisés sans aucune purification supplémentaire. Le 2-isopropyl-2-oxazoline a été préparé à partir de l'isobutyronitrile et le 2-aminoethanol en présence d'acétate de zinc en quantité catalytique, d'après un protocole déjà rapporté⁴⁷. Le monomère a ensuite été isolé par extraction et purifié par distillation avec de l'oxyde de baryum.

3.4.1. Synthèse du lipo-amorceur

3.4.1.1. Synthèse du 4-((benzyloxy)méthyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (2) - Protection du groupement hydroxy du solketal

10 g (75,6 mmol) de glycérol d'isopropylidène (solketal) sont dissous dans 200 mL de THF anhydre sous flux d'azote dans un ballon rond. Le ballon est ensuite placé dans un bain de glace pour assurer que la solution ait une température proche de 0 °C. 1,1 équivalent de NaH (60% masse en suspension dans de l'huile) est ajouté à la solution. Après 30 minutes, 1,1 eq. (83,2 mmol, 9,9 mL) de bromure de benzyle est rajouté. Le mélange réactionnel est maintenu sous azote et sous agitation magnétique toute la nuit. Le THF est ensuite évaporé et le mélange brut est de nouveau dissous dans le dichlorométhane. La phase organique est lavée 3 fois à l'eau déionisée (~ 100 mL), une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium pour être finalement séchée à l'aide de sulfate de sodium. Le solvant est ensuite éliminé par évaporation rotative et le produit est purifié par colonne chromatographique en utilisant un mélange hexanes/acétate d'éthyle (9:1). Rendement : 31%.

RMN ¹H (400 MHz), CDCl₃, δ ppm : 7,41-7,29 (m, -CH aromatiques), 4,68-4,47 (m, -O-CH₂-ph), 4,45-4,24 (m, -O-CH₂-CH-O-), 3,77-4,1 (dd, -O-CH₂-CH-), 3,58 (dd, -CH-CH₂-O), 3,50 (dd, 1H), 1,52-1,34 (d, -C-CH₃)

3.4.1.2. Obtention of 3-(benzyloxy)propane-1,2-diol (3)-Déprotection du groupement glycérol

La totalité du produit 2 (5,3 g) est dissoute dans 60 mL de méthanol et 7% molaire d'acide *p*-toluène sulfonique sont ajoutés à la solution. La réaction est laissée sous agitation à

température ambiante pendant 12 heures. Le méthanol est ensuite évaporé. Le spectre RMN ^1H du produit brut dans le CDCl_3 montre la disparition du signal (doublet) à 1,4 ppm attribué aux protons méthyles du groupe glycérol indiquant une déprotection réussie. Aucune purification supplémentaire n'est effectuée avant la réaction suivante puisque l'acide *p*-toluène sulfonique restant sera piégé par la triéthylamine excédentaire.

3.4.1.3. Estérification du 3-(benzyloxy)propane-1,2-diol (3) avec le chlorure de palmitoyle- Obtention du dipalmitate de 3-(benzyloxy)propane-1,2-diyl (4)

Sous atmosphère d'azote, le mélange brut précédent contenant 24 mmol de (3) (et de l'acide *p*-toluène sulfonique) est dissous dans du dichlorométhane (anhydre) dans un ballon. Ce dernier est ensuite placé sur un bain de glace. 6 éq. (0,147 mol, 20,5 mL) de triéthylamine sont ajoutés au ballon refroidi à 0 °C. Toujours sous atmosphère inerte, le chlorure de palmitoyle (2 éq., 22,3 mL) est introduit goutte à goutte à la solution. Le flux d'azote est maintenu 30 minutes supplémentaires après l'addition complète des réactifs. Après 20 heures, le mélange est filtré sur un fritté en verre et de nouveau dissous dans le THF avant d'être filtré à nouveau afin d'éliminer les sels présents. Le mélange cireux jaunâtre est ensuite déposé sur de la silice et le dépôt solide est purifié par colonne de chromatographie en utilisant hexanes/acétate d'éthyle (10:1) comme éluant. Rendement : 8%.

RMN ^1H (400 MHz), CDCl_3 , δ ppm : 7.51-7.27 (m, -CH aromatiques), 5.44-5.20 (m, -O-CH₂-CH-C-O-), 4.56 (d, -O-CH₂-ph), 4.35-4.23 (d, -O-CH₂-CH-O-), 3.61 (dd, -CH-CH₂-O-CH₂), 2.32, 1.85-1.47 et 1.42-1.15 (m, -CH₂- alkyles), 0.90 (t, CH₃-CH₂-).

3.4.1.4. Déprotection du groupement hydroxy. Obtention du dipalmitate de 3-hydroxypropane-1,2-diyl (5)

Le produit (4) (12 g, 18 mmol) est dissous dans 30 mL d'hexane dans un erlenmeyer. 750 mg de palladium (10% en masse sur charbon) sont ajoutés à la solution. L'hydrogénation du composé (4) est réalisée dans un réacteur sous une pression de H₂ de 80 PSI pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur une couche de terre diatomée dans un fritté en verre. Le solvant est ensuite éliminé par évaporation rotative.

RMN ¹H (400 MHz), CDCl₃, δ ppm: 5,31-4,92 (m, -O-CH₂-CH-C-O-), 4,30 (ddd, -O-CH₂-CH-O-), 3,75 (dd, -O-CH₂-ph), 2,54-2,22 (m, -CH₂- alkyles), 2,04 (t, -CH₂-OH), 1,80-1,48 (m, -CH₂- alkyles), 1,45-1,17 (m, -CH₂- alkyles), 0,90 (t, CH₃-CH₂-),

3.4.1.5. Monotosylation du triéthylène glycol. Préparation du 2-(2-(2-hydrocyéthoxy)éthoxy)éthyl 4-méthylbenzènesulfonate (6)

Du triéthylène glycol commercial (23,5 g, 156 mmol) est dissous dans 200 mL de dichlorométhane anhydre dans un ballon sous flux d'azote. 10,9 ml (78 mmol) de triéthylamine est ajouté à la solution. Le ballon est refroidi à 0 °C. Du chlorure de *p*-toluenesulfonyle (7,45 g, 39 mmol) est dissous dans 200 mL de dichlorométhane anhydre et placé dans une ampoule à brome au-dessus du ballon. Le flux d'azote est maintenu pendant 30 minutes avant le début de la réaction. Il est ensuite arrêté pour éviter l'évaporation du solvant durant la réaction. L'ajout au goutte-à-goutte de la solution de *p*-toluenesulfonyle dure environ 12 heures. Une heure après la fin de l'ajout, le solvant est évaporé. Le liquide visqueux obtenu est ensuite purifié par colonne de chromatographie en utilisant le mélange acétate/méthanol (95 :5) comme éluant. Rendement: 13%

RMN ¹H (400 MHz), CDCl₃, δ ppm: 7,90-7,30 (d, -CH aromatiques), 4,26-3,48 (m, -CH₂-CH₂-O), 2,46 (s, CH₃-ph), 2,3 (large signal, -CH₂-OH).

3.4.1.6. Préparation du lipo-amorceur protégé (7) dipalmitate de 3-(((benzyloxy)(2-(2-(2-tosyloxy)éthoxy)éthoxy)(éthoxy)phosphoryl)oxy)propane-1,2-diyl

Du chlorure de phosphoryle (3,1 mL, 2 éq.) et de la triéthylamine (4,4 mL, 3 éq.) sont dissous dans 200 mL de toluène anhydre dans un ballon. 6 g (10,6 mmol) du composé (5) et 1,5 mL (1 éq) de triéthylamine sont dissous dans 200 mL du même solvant et ajoutés au goutte-à-goutte au ballon, sous flux d'azote. L'ajout au goutte-à-goutte dure environ 5 h et la réaction est maintenue pour une heure supplémentaire. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur un fritté en verre. Le filtrat est récupéré. Le solvant est ensuite éliminé par évaporation rotative et du toluène est ajouté pour dissoudre le produit obtenu. Ces deux étapes sont répétées 3 fois. Le produit obtenu est de nouveau dissous dans 200 mL de toluène anhydre dans un ballon et le système est placé sous azote. 4,4 mL (3 éq.) de triéthylamine sont ajoutés à la solution et le ballon est refroidi à 0 °C (solution 1). Parallèlement, 2,5 g (1 éq.) du composé (6) est dissous

dans 200 mL de toluène anhydre et 1,5 mL (1 éq.) de triéthylamine sont ajoutés (solution 2). Cette solution est transvasée sous azote dans une ampoule à brome. L'ajout au goutte-à-goutte de la solution 2 contenant le composé (6) à la solution 1 se fait pendant 3 heures. La réaction est ensuite maintenue à température ambiante pendant 12 heures. Le milieu réactionnel devient jaune. Ce dernier est ensuite refroidi à 0 °C et de l'alcool benzylique (1,2 mL, 1,1 éq.) est ajouté au milieu réactionnel. Après 3 heures supplémentaires, le mélange est filtré et le solvant évaporé. Le produit obtenu est purifié par colonne de chromatographie avec un mélange hexanes/acétate d'éthyle (3:7) comme éluant. Rendement : 30%.

RMN ¹H (400 MHz), *CDCl*₃, δ ppm: 7,93-7,68 (m, -CH (ortho) aromatiques du tosylo), 7,48-7,30 (m, -CH aromatiques (du groupement benzyle et ceux en position meta du tosylo)), 5,31-5,14 (m, -CH-CH₂-O-P), 5,10 (dd, -CH₂ benzyliques), 4,36-4,27 (m, -CH₂-CH-), 4,22-4,08 (m, -P-O-CH₂-CH₂-O-), 3,75-3,58 (m, Ts-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-), 2,47 (d, CH₃-ph), 2,39-2,23 (m, -CH₂-CH₂-CH₂-C=O), 1,75-1,47 (m, -CH₂-CH₂-CH₂-C=O), 0,90 (t, CH₃-CH₂-), 1,30 (d, CH₃-CH₂).

RMN ¹³C (100 MHz), *CDCl*₃, δ ppm: 174,48-172,12 (m, -C=O), 146,48 (m, S-C- (position para tosylo)), 134,00 (m, -CH₂-C (position para benzyle)), 131,41-127,41 (m, -CH- aromatiques), 70,19-66,22 (m, -CH₂-O), 65,50 (m, P-O-CH₂-CH), 62,93 (m, -O-CH₂-CH-), 34,42 (s, -CH₂-C=O), 32,33 (s, CH₃-CH₂-CH₂-), 30,68-28,80 (m, -CH₂-CH₂-), 25,24 (s, -CH₂-CH₂-C=O), 23,10 (s, -CH₃-CH₂-CH₂-), 22,45 (m, -CH₃-ph), 14,53 (s, CH₃-CH₂-)

RMN ³¹P (162 MHz) *CDCl*₃, δ , ppm: -0.34 (s, P).

3.4.2.Élaboration du lipo-polymère

3.4.2.1. Polymérisation du 2-isopropyl-2-oxazoline à partir du lipo amorceur protégé (7)

Le lipo-amorceur au groupement phosphate protégé (composé 7) (236 mg, 0,23 mmol) est placé dans un ballon schlenk et séché sous vide pendant 1 jour pour éliminer toute trace d'eau. Sous azote, 20 mL d'acétonitrile sont ajoutés au ballon pour dissoudre l'amorceur. Par la suite, 3 mL (25,2 mmol) de 2-isopropyl-2-oxazoline sont ajoutés et le mélange réactionnel est chauffé à 70 °C. Une fois que la polymérisation a atteint 85% de conversion (~ 2 jours), le système est refroidi à 50 °C. 400 mg d'azoture de sodium sont ajoutés pour terminer la polymérisation. Après 12 heures, le système est refroidi à température ambiante et le solvant est

éliminé par évaporation rotative. Le mélange est ensuite de nouveau dissous dans du méthanol est purifié par dialyse (membrane MWCO 6-8 kg.mol⁻¹) contre le méthanol (2 jours) puis contre l'eau (2 jours) en prenant soin de remplacer les solvants régulièrement. Le polymère obtenu est ensuite récupéré par lyophilisation.

RMN ¹H (400 MHz), CDCl₃, δ ppm : 7,48-7,30 (m, -CH benzyle), 5,21 (m, -O-CH₂-CH-CH₂-O) 5,10 (m, -CH₂ benzyliques), 4,36-4,03 (m, -CH₂-O-CH₂), 3,86-3,19 (m, -CH₂-CH₂-N-), 3,15-2,49 (m, CH-(CH₃)₂), 2,44-2,23 (t, -CH₂-C=O-O), 1,92-1,67 (m, CH₂-CH₂-C=O), 1,27 (s, -CH₂), 1,13 (d, -CH-(CH₃)₂), 0,93 (m, CH₃-CH₂-).

3.4.2.2. Déprotection du groupement phosphate de la lipo-PIPOZ.

Une partie du polymère obtenu (1,8 g) est dissous dans un erlenmeyer par 100 mL de méthanol. 2,40 mg de palladium sur charbon est ajouté à la solution. L'hydrogénation est opérée dans un réacteur sous pression de H₂ de 80 PSI pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur une couche de terre diatomée dans un fritté en verre. Le filtrat obtenu est purifié par dialyse (membrane MWCO 6-8 kg.mol⁻¹) contre le méthanol pendant 1 jours puis contre l'eau pendant 2 jours. Le lipo-polymère est ensuite récupéré par lyophilisation. Le polymère est ensuite de nouveau dissous dans 60 ml de méthanol auxquels sont ajoutés ~ 500 µL d'une solution d'hydroxyde d'ammonium à ~ 30% massique. La solution est ensuite dialysée contre le méthanol pendant 1 jour et contre l'eau pendant un jour avant d'être lyophilisée.

RMN ¹H (400 MHz), CDCl₃, δ ppm : 5,15 (m, -O-CH₂-CH-CH₂-O), 4,36-4,03 (m, -CH₂-O), 3,86-3,19 (m, -CH₂-CH₂-N-), 3,15-2,49 (m, -C=O-CH-(CH₃)₂), 2,44-2,23 (m, CH₂-C=O), 1,92-1,67 (m, -CH₂-CH₂-C=O), 1,27 (s, CH₃-CH₂-CH₂-), 1,13 (d, -CH-(CH₃)₂), 0,93 (m, CH₃-CH₂-).

3.4.3. Instrumentation

Les spectres de RMN ¹H à ont été effectués avec un spectromètre Bruker Avance 400 (400 MHz). La chromatographie d'exclusion (SEC) stérique a été accomplie grâce à un système SEC équipé d'une pompe isocratique, d'un set de colonnes provenant de Tosoh Biosep (TSK-gel α-M et TSK-gel α-3000), d'un détecteur de diffusion de lumière Dawn EOS (Wyatt) et d'un réfractomètre interférométrique Optilab DSP (λ = 690 nm). Les conditions utilisées pour ces mesures sont : à 40 °C, un volume d'injection de 100 µl et un flux de 0.5 ml.min⁻¹ avec pour

éluant le DMF. Les spectres infrarouges ont été mesurés par transmittance de pastilles préparées à l'aide de KBr, sur un spectromètre Perkin-Elmer. Le signal a été moyenné à partir de 256 scans d'une résolution de 4 cm^{-1} .

3.4.3.1. Turbidimétrie

Les mesures de transmittance ont été effectuées par spectroscopie UV-Vis à la longueur d'onde $\lambda = 550 \text{ nm}$ sur un appareil équipé d'un module Peltier. La vitesse de chauffage utilisée est de $0.5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$. Les valeurs des points troubles ont été déterminées à 80% de transmittance.

3.4.3.2. Diffusion dynamique de la lumière

Les mesures de diffusion de la lumière (DLS) ont été effectuées sur un instrument ALV/LES-5003 équipé d'un goniomètre CGS-3, d'un laser He-Ne de longueur d'onde $\lambda = 633 \text{ nm}$ et d'un bain thermostaté externe. Chaque donnée résulte de la moyenne de trois scans (mesures de fonction d'autocorrélation de la lumière diffusée normalisées par le temps) d'une minute à l'angle $\theta = 90^\circ$. Le temps de relaxation τ moyen a été calculé par analyse CONTIN basée sur la transformée de Laplace inverse de la fonction de corrélation dynamique normalisée. Dans nos expériences, les relaxations ont montré un caractère diffusionnel dont le temps caractéristique τ est inversement proportionnel au carré du vecteur de diffusion q^2 . Le coefficient de diffusion translationnel D est extrait de la pente de la droite $\tau(q^2)$ et le rayon dynamique R_H de l'équation de Stokes-Einstein :

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta_s R_h} \quad (9)$$

où k_B est la constante de Boltzmann, η_s la viscosité du solvant et T la température. Les échantillons ont été filtrés à travers des filtres seringues PVDF ($0.45 \text{ }\mu\text{m}$) avant chaque mesure.

3.4.3.3. Microcalorimétrie différentielle à balayage

L'endotherme du lipo-PIPOZ a été obtenu sur un microcalorimètre VP-DSC (MicroCal Inc.). Le volume de la cellule est de $0,517 \text{ mL}$. La solution aqueuse de lipo-PIPOZ ($1 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) a préalablement été dégazée (10 minutes). Avant le cycle de chauffage, la température est maintenue à 10°C pendant 1 heure. L'échantillon est ensuite chauffé à une vitesse de $1 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ de 10 à 70°C et refroidi à la même vitesse par la suite. Les données obtenues ont été corrigées

(soustraction du blanc (eau), correction de la ligne de base et normalisation par la concentration) et analysées par le logiciel fourni (Origin VP-DSC) par le fabricant.

3.4.3.4. Mesures en spectroscopie de fluorescence

Toutes les mesures en fluorescence ont été faites sur un spectromètre Varian Cary eclipse équipé d'un système d'analyse GRAMS/32 et d'un bain thermostaté avec circulation du même fournisseur.

Détermination de la concentration micellaire critique. La sonde fluorescente utilisée pour ces mesures est le pyrène. Les fentes des deux monochromateurs (excitation et émission) ont été maintenues ouvertes à 5 nm. La longueur d'onde d'excitation du pyrène a été fixée à 335 nm et les spectres de fluorescence du pyrène ont été enregistrés de 350 à 500 nm pour toutes les solutions.

Les échantillons, de concentration constante en pyrène ($6 \cdot 10^{-7}$ mol.l⁻¹), ont été préparés de la manière suivante : 10 µl de solution mère de pyrène (18 mmol dans 100 ml d'acétone) ont été déposés dans chaque vial et le solvant a été évaporé pendant toute une nuit. Les échantillons (de volume de 3 ml) de concentration variable en lipo-PIPOZ ont été préparés par dilution d'une solution de lipo-PIPOZ (1 g.L⁻¹) au sein des vials contenant le pyrène. Les concentrations finales en lipo-PIPOZ vont de $1 \cdot 10^{-3}$ à 1 g.L⁻¹.

3.4.3.5. Formation et dépôt de films Langmuir-Blodgett

Les films interfaciaux de lipo-PIPOZ ont été obtenus sur une cuve de KSV Nima Alternate (Biolin Scientific) dont l'aire est de 781,55 cm² équipée d'un bain thermostaté circulaire (Fisher Scientific). Les mesures de pression de surface ont été déterminées à l'aide d'une plaque Wilhelmy en platine. Sauf mention contraire, la température de la sous-phase est maintenue à $21,0 \pm 0,5$ °C. La solution de lipo-PIPOZ de 0,25 g.L⁻¹ (2,5 mM) a été préparée dans du chloroforme (grade spectroscopique). Les monocouches ont été formées en déposant 50 µL de cette solution sur la sous-phase (eau milliQ ou solutions salines). Un délai de 15 minutes a été maintenu avant chaque compression pour évaporer le solvant (chloroforme). Une compression symétrique de 10 mm.min⁻¹ a été appliquée pour les mesures d'isotherme de Langmuir. Pour les transferts sur substrat, des plaques de mica (~ 11 x 15 mm, Ruby muscovite mica, ASTM grade 2, B&M Mica Co., Inc., Flushing, NY) dont les surfaces ont été fraîchement

clivées, ont été immergées dans la sous-phase. Dans ce cas, la vitesse de compression symétrique utilisée est de 8 mm.min⁻¹ jusqu'à atteindre une pression de surface désirée de 10 mN.m⁻¹. Une fois cette pression atteinte, 20 minutes de stabilisation ont été laissées au système. Par la suite, et toujours à la même pression, le substrat est retiré de la sous-phase verticalement à travers l'interface eau/air à une vitesse de 5 mm.min⁻¹. Des taux de transferts compris entre 1,0 et 1,4 ont été obtenus. Le substrat est ensuite maintenu sur le bras amovible une dizaine de minutes puis séché à l'azote pour éliminer les traces d'eau.

3.4.3.6. Microscopie à force atomique (AFM).

Les transferts de films interfaciaux de lipo-PIPOZ sur mica ont été imagés soit par un microscope Veeco Dimension 5000 équipé d'un contrôleur Nanoscope V (Bruker, Santa Barbara, CA, USA) en mode tapping avec des micro-leviers en silicium (ACTA from AppNano) ou par un microscope Dimension Icon (Bruker, Santa Barbara, CA, USA) en mode Peak force tapping avec des micro-leviers Scanasyst Air. Toutes les images ont été obtenues avec une vitesse de balayage de 1 Hz à température ambiante et dans l'air. Les micro-leviers utilisés ont une fréquence de résonance proche de 300 kHz, une constante de rappel de ~ 42 N/m et un rayon de la pointe inférieur à 10 nm. Toutes les images ont été acquises avec un facteur moyen (20 - 30%) d'amortissement de l'oscillation de la pointe. Les histogrammes de taille des particules ont été obtenus par l'analyse des particules du logiciel Nanoscope Analysis v.7.

3.5. Références

1. (a) Baekmark T. R., Elender G., Lasic D. D., Sackmann E., *Conformational Transitions of Mixed Monolayers of Phospholipids and Polyethylene Oxide Lipopolymers and Interaction Forces with Solid Surfaces*. *Langmuir*, **1995**, *11* (10), 3975-3987; (b) Baekmark T. R., Wiesenthal T., Kuhn P., Albersdörfer A., Nuyken O., Merkel R., *A Systematic Infrared Reflection–Absorption Spectroscopy and Film Balance Study of the Phase Behavior of Lipopolymer Monolayers at the Air–Water Interface*. *Langmuir*, **1999**, *15* (10), 3616-3626; (c) Wiesenthal T., Baekmark T. R., Merkel R., *Direct Evidence for a Lipid Alkyl Chain Ordering Transition in Poly(ethylene oxide) Lipopolymer Monolayers at the Air–Water Interface Obtained from Infrared Reflection Absorption Spectroscopy*. *Langmuir*, **1999**, *15* (20), 6837-6844; (d) Torchilin V. P., Trubetsky V. S., Whiteman K. R., Caliceti P., Ferruti P., Veronese F. M., *New synthetic amphiphilic polymers for steric protection of liposomes in vivo*. *J. Pharm. Sci.*, **1995**, *84* (9), 1049-1053; (e) Kim K., Kim C., Byun Y., *Preparation of a PEG-grafted Phospholipid Langmuir-Blodgett Monolayer for Blood-Compatible Material*. *J. Biomed. Mater. Res.*, **2000**, *52* (4), 836-840.
2. (a) Zhu X., Yan C., Winnik F. M., Leckband D., *End-Grafted Low-Molecular-Weight PNIPAM Does Not Collapse above the LCST*. *Langmuir*, **2006**, *23* (1), 162-169; (b) Plunkett K. N., Zhu X., Moore J. S., Leckband D. E., *PNIPAM Chain Collapse Depends on the Molecular Weight and Grafting Density*. *Langmuir*, **2006**, *22* (9), 4259-4266; (c) Liu R. C. W., Winnik F. M., *Temperature-Responsive Films of Amphiphilic Poly(N-isopropylacrylamides) of Various Architectures at the Air-Water Interface*. In *Stimuli-Responsive Polymeric Films and Coatings*, American Chemical Society: 2005; Vol. 912, pp 107-121.
3. (a) Woodle M. C., Engbers C. M., Zalipsky S., *New Amphipatic Polymer-Lipid Conjugates Forming Long-Circulating Reticuloendothelial System-Evading Liposomes*. *Bioconjugate Chem.*, **1994**, *5* (6), 493-496; (b) Zalipsky S., Hansen C. B., Oaks J. M., Allen T. M., *Evaluation of blood clearance rates and biodistribution of poly(2-oxazoline)-grafted liposomes*. *J. Pharm. Sci.*, **1996**, *85* (2), 133-137; (c) Volet G., Chanthavong V., Wintgens V., Amiel C., *Synthesis of Monoalkyl End-Capped Poly(2-methyl-2-oxazoline) and Its Micelle Formation in Aqueous Solution*. *Macromolecules*, **2005**, *38* (12), 5190-5197; (d) Lüdtke K., Jordan R., Hommes P., Nuyken O., Naumann C. A., *Lipopolymers from New 2-Substituted-2-*

- Oxazolines for Artificial Cell Membrane Constructs*. *Macromol. Biosci.*, **2005**, 5 (5), 384-393;
- (e) Baekmark T. R., Wiesenthal T., Kuhn P., Bayerl T. M., Nuyken O., Merkel R., *New Insights into the Phase Behavior of Lipopolymer Monolayers at the Air/Water Interface. IRRAS Study of a Polyoxazoline Lipopolymer*. *Langmuir*, **1997**, 13 (21), 5521-5523; (f) Förtig A., Jordan R., Graf K., Schiavon G., Purrucker O., Tanaka M., *Solid-supported Biomimetic Membranes with Tailored Lipopolymer Tethers*. *Macromol. Symp.*, **2004**, 210 (1), 329-338; (g) Jordan R., Martin K., Räder H. J., Unger K. K., *Lipopolymers for Surface Functionalizations. 1. Synthesis and Characterization of Terminal Functionalized Poly(N-propionylethylenimine)s*. *Macromolecules*, **2001**, 34 (26), 8858-8865; (h) Jordan R., Graf K., Riegler H., Unger K. K., *Polymer-supported Alkyl Monolayers on Silica: Synthesis and Self-assembly of Terminal Functionalized poly(N-propionylethylenimine)s*. *Chem. Commun.*, **1996**, (9), 1025-1026; (i) Hespel L., Morandi G., Grossel M., Lecamp L., Picton L., Burel F., *Synthesis of lipid-b-poly(2-isopropyl-2-oxazoline) and Successive Study of pH- and Thermo-sensitive Mixed Micelles by Combination with lipid-b-poly(acrylic acid)*. *Polym. Chem.*, **2014**, 5 (13), 4009-4015.
4. Einzmann M., Binder W. H., *Novel Functional Initiators for Oxazoline Polymerization*. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2001**, 39 (16), 2821-2831.
5. Persigehl P., Jordan R., Nuyken O., *Functionalization of Amphiphilic Poly(2-oxazoline) Block Copolymers: A Novel Class of Macroligands for Micellar Catalysis*. *Macromolecules*, **2000**, 33 (19), 6977-6981.
6. (a) Lasic D. D., Needham D., *The "Stealth" Liposome: A Prototypical Biomaterial*. *Chem. Rev.*, **1995**, 95 (8), 2601-2628; (b) Purrucker O., Förtig A., Jordan R., Tanaka M., *Supported Membranes with Well-Defined Polymer Tethers—Incorporation of Cell Receptors*. *ChemPhysChem*, **2004**, 5 (3), 327-335; (c) Purrucker O., Gonnenswein S., Fortig A., Jordan R., Rusp M., Barmann M., Moroder L., Sackmann E., Tanaka M., *Polymer-tethered membranes as quantitative models for the study of integrin-mediated cell adhesion*. *Soft Matter*, **2007**, 3 (3), 333-336.
7. (a) Baekmark T. R., Sprenger I., Ruile M., Nuyken O., Merkel R., *Compression-Induced Formation of Surface Micelles in Monolayers of a Poly(2-oxazoline) Diblock Copolymer at the Air–Water Interface: A Combined Film Balance and Electron Microscopy Study*. *Langmuir*, **1998**, 14 (15), 4222-4226; (b) Foreman M. B., Coffman J. P., Murcia M. J., Cesana S., Jordan R., Smith G. S., Naumann C. A., *Gelation of Amphiphilic Lipopolymers at the Air–Water*

- Interface: 2D Analogue to 3D Gelation of Colloidal Systems with Grafted Polymer Chains?*, Langmuir, **2003**, 19 (2), 326-332; (c) Coffman J. P., Naumann C. A., *Molecular Weight Dependence of Viscoelastic Properties in Two-Dimensional Physical Polymer Networks: Amphiphilic Lipopolymer Monolayers at the Air–Water Interface*. Macromolecules, **2002**, 35 (5), 1835-1839; (d) Naumann C. A., Brooks C. F., Fuller G. G., Knoll W., Frank C. W., *Viscoelastic Properties of Lipopolymers at the Air–Water Interface: A Combined Interfacial Stress Rheometer and Film Balance Study*. Langmuir, **1999**, 15 (22), 7752-7761.
8. Siegel A. P., Naumann C. A., *Polymer Stabilized Lipid Membranes: Langmuir Monolayers*. In *Polymer Membranes/Biomembranes*, Meier, P. W.; Knoll, W., Eds. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2010, pp 113-165.
 9. Heydweiller A., *Über physikalische Eigenschaften von Lösungen in ihrem Zusammenhang. II. Oberflächenspannung und elektrisches Leitvermögen wässriger Salzlösungen*. Ann. Phys., **1910**, 338 (11), 145-185.
 10. Tadros T., *Gibbs Adsorption Isotherm*. In *Encyclopedia of Colloid and Interface Science*, Tadros, T., Ed. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2013, pp 626-626.
 11. Onsager L., Samaras N. N. T., *The Surface Tension of Debye-Hückel Electrolytes*. J. Chem. Phys., **1934**, 2 (8), 528-536.
 12. Wagner C., *Die Oberflächenspannung verdünnter elektrolytlösungen*. Phys. Zeit., **1924**, 25, 474-477.
 13. (a) Jones G., Ray W. A., *The Surface Tension of Solutions*. J. Am. Chem. Soc., **1935**, 57 (5), 957-958; (b) Jones G., Ray W. A., *The Surface Tension of Solutions of Electrolytes as a Function of the Concentration. I. A Differential Method for Measuring Relative Surface Tension*. J. Am. Chem. Soc., **1937**, 59 (1), 187-198; (c) Jones G., Ray W. A., *The Surface Tension of Solutions of Electrolytes as a Function of the Concentration. III. Sodium Chloride*. J. Am. Chem. Soc., **1941**, 63 (12), 3262-3263; (d) Jones G., Ray W. A., *The Surface Tension of Solutions of Electrolytes as a Function of the Concentration II**. J. Am. Chem. Soc., **1941**, 63 (1), 288-294.
 14. Randles J. E. B., *Ionic Hydration and the Surface Potential of Aqueous Electrolytes*. Discuss. Faraday Soc., **1957**, 24 (0), 194-199.

15. Knipping E. M., Lakin M. J., Foster K. L., Jungwirth P., Tobias D. J., Gerber R. B., Dabdub D., Finlayson-Pitts B. J., *Experiments and Simulations of Ion-Enhanced Interfacial Chemistry on Aqueous NaCl Aerosols*. *Science*, **2000**, 288 (5464), 301-306.
16. Markin V. S., Volkov A. G., *Quantitative Theory of Surface Tension and Surface Potential of Aqueous Solutions of Electrolytes*. *J. Phys. Chem. B*, **2002**, 106 (45), 11810-11817.
17. (a) Jungwirth P., Tobias D. J., *Molecular Structure of Salt Solutions: A New View of the Interface with Implications for Heterogeneous Atmospheric Chemistry*. *J. Phys. Chem. B*, **2001**, 105 (43), 10468-10472; (b) Jungwirth P., Tobias D. J., *Ions at the Air/Water Interface*. *J. Phys. Chem. B*, **2002**, 106 (25), 6361-6373.
18. (a) Ivanov I. B., Marinova K. G., Danov K. D., Dimitrova D., Ananthapadmanabhan K. P., Lips A., *Role of the counterions on the adsorption of ionic surfactants*. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **2007**, 134–135, 105-124; (b) Ivanov I. B., Slavchov R. I., Basheva E. S., Sidzhakova D., Karakashev S. I., *Hofmeister effect on micellization, thin films and emulsion stability*. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **2011**, 168 (1–2), 93-104.
19. Marcus Y., Loewenschuss A., *Standard Entropies of Hydration of Ions*. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C: Phys. Chem.*, **1984**, 81 (0), 81-135.
20. Manciu M., Ruckenstein E., *Specific ion effects via ion hydration: I. Surface tension*. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **2003**, 105 (1–3), 63-101.
21. Liu D., Ma G., Levering L. M., Allen H. C., *Vibrational Spectroscopy of Aqueous Sodium Halide Solutions and Air–Liquid Interfaces: Observation of Increased Interfacial Depth*. *J. Phys. Chem. B*, **2004**, 108 (7), 2252-2260.
22. Johnson C. M., Baldelli S., *Vibrational Sum Frequency Spectroscopy Studies of the Influence of Solutes and Phospholipids at Vapor/Water Interfaces Relevant to Biological and Environmental Systems*. *Chem. Rev.*, **2014**, 114 (17), 8416-8446.
23. Chen X., Yang T., Kataoka S., Cremer P. S., *Specific Ion Effects on Interfacial Water Structure near Macromolecules*. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129 (40), 12272-12279.
24. (a) Aroti A., Leontidis E., Maltseva E., Brezesinski G., *Effects of Hofmeister Anions on DPPC Langmuir Monolayers at the Air–Water Interface*. *J. Phys. Chem. B*, **2004**, 108 (39), 15238-15245; (b) Zemb T., Belloni L., Dubois M., Aroti A., Leontidis E., *Can we use Area per Surfactant as a Quantitative Test Model of Specific Ion Effects?*, *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, **2004**, 9 (1–2), 74-80; (c) Aroti A., Leontidis E., Dubois M., Zemb T.,

Brezesinski G., *Monolayers, Bilayers and Micelles of Zwitterionic Lipids as Model Systems for the Study of Specific Anion Effects*. Colloids Surf., A, **2007**, 303 (1–2), 144-158.

25. Viswanath P., Aroti A., Motschmann H., Leontidis E., *Vibrational Sum Frequency Generation Spectroscopic Investigation of the Interaction of Thiocyanate Ions with Zwitterionic Phospholipid Monolayers at the Air–Water Interface*. J. Phys. Chem. B, **2009**, 113 (44), 14816-14823.

26. Sim M. M., Kondo H., Wong C. H., *Synthesis of Dibenzyl Glycosyl Phosphites using Dibenzyl N,N-Diethylphosphoramidite as Phosphitylating Reagent: an Effective Route to Glycosyl Phosphates, Nucleotides, and Glycosides*. J. Am. Chem. Soc., **1993**, 115 (6), 2260-2267.

27. Sacré M. M., Tocanne J. F., *Importance of Glycerol and Fatty acid Residues on the Ionic Properties of Phosphatidylglycerols at the Air–Water Interface*. Chem. Phys. Lipids, **1977**, 18 (3), 334-354.

28. Watts A., Harlos K., Maschke W., Marsh D., *Control of the Structure and Fluidity of Phosphatidylglycerol Bilayers by pH Titration*. Biochim. Biophys. Acta, **1978**, 510 (1), 63-74.

29. Lieber E., Rao C. N. R., Chao T. S., Hoffman C. W. W., *Infrared Spectra of Organic Azides*. Anal. Chem., **1957**, 29 (6), 916-918.

30. (a) Gunstone F. D., Harwood J. L., Padley F. B., *The Lipid Handbook*. 2nd Edition ed.; Chapman & Hall: London, 1995, p 1273; (b) Silverstein R. M., Basler, G. C. Morill T. C., *Identification spectrométrique de composées organiques*. De Boeck Université France, 1998, p 420; (c) Hielscher R., Hellwing P., *Specific Far Infrared Spectroscopic Properties of Phospholipids*. Spectrosc-Int. J., **2012**, 27 (5-6).

31. Scriven E. F. V., Turnbull K., *Azides: their Preparation and Synthetic Uses*. Chem. Rev., **1988**, 88 (2), 297-368.

32. Pradhan P. P., Bobbitt J. M., Bailey W. F., *Oxidative Cleavage of Benzylic and Related Ethers, Using an Oxoammonium Salt*. J. Org. Chem., **2009**, 74 (24), 9524-9527.

33. Winnik F. M., Davidson A. R., Hamer G. K., Kitano H., *Amphiphilic poly(N-isopropylacrylamides) prepared by using a lipophilic radical initiator: synthesis and solution properties in water*. Macromolecules, **1992**, 25 (7), 1876-1880.

34. Chung J. E., Yokoyama M., Suzuki K., Aoyagi T., Sakurai Y., Okano T., *Reversibly thermo-responsive alkyl-terminated poly(N-isopropylacrylamide) core-shell micellar structures*. Colloids Surf., B, **1997**, 9 (1), 37-48.
35. Obeid R., Maltseva E., Thunemann A. F., Tanaka F., Winnik F. M., *Temperature Response of Self-Assembled Micelles of Telechelic Hydrophobically Modified Poly(2-alkyl-2-oxazoline)s in Water*. Macromolecules, **2009**, 42 (6), 2204-2214.
36. (a) Kalyanasundaram K., Thomas J. K., *Environmental effects on vibronic band intensities in pyrene monomer fluorescence and their application in studies of micellar systems*. J. Am. Chem. Soc., **1977**, 99 (7), 2039-2044; (b) Valeur B., Berberan-Santos M. N., *Environmental Effects on Fluorescence Emission*. In *Molecular Fluorescence*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2012, pp 109-140.
37. (a) Förster T., Kasper K., *Ein Konzentrationsumschlag der Fluoreszenz des Pyrens*. Z. Elektrochem., **1955**, 59 (10), 976-980; (b) Birks J. B., Christophorou L. G., *Excimer Fluorescence Spectra of Pyrene Derivatives*. Spectrochim. Acta, **1963**, 19 (2), 401-410.
38. Valeur B., *Effects of Intermolecular Photophysical Processes on Fluorescence Emission*. In *Molecular Fluorescence*, Wiley-VCH Verlag GmbH: 2001, pp 72-124.
39. Diab C., Akiyama Y., Kataoka K., Winnik F. M., *Microcalorimetric Study of the Temperature-Induced Phase Separation in Aqueous Solutions of Poly(2-isopropyl-2-oxazolines)*. Macromolecules, **2004**, 37 (7), 2556-2562.
40. Obeid R., Tanaka F., Winnik F. M., *Heat-Induced Phase Transition and Crystallization of Hydrophobically End-Capped Poly(2-isopropyl-2-oxazoline)s in Water*. Macromolecules, **2009**, 42 (15), 5818-5828.
41. Xue N., *The effects of additives and chemical modification on the solution properties of thermo-sensitive polymers*. Université de Montréal, Montréal, 2015.
42. Liu R. C. W., Cantin S., Perrot F., Winnik F. M., *Effects of Polymer Architecture and Composition on the Interfacial Properties of Temperature-Responsive Hydrophobically-Modified Poly(N-isopropylacrylamides)*. Polym. Adv. Technol., **2006**, 17 (9-10), 798-803.
43. (a) Lüdtke K., Jordan R., Furr N., Garg S., Forsythe K., Naumann C. A., *Two-Dimensional Center-of-Mass Diffusion of Lipid-Tethered Poly(2-methyl-2-oxazoline) at the Air-Water Interface Studied at the Single Molecule Level*. Langmuir, **2008**, 24 (10), 5580-5584; (b) Naumann C. A., Brooks C. F., Fuller G. G., Lehmann T., Rühle J., Knoll W., Kuhn P.,

- Nuyken O., Frank C. W., *Two-Dimensional Physical Networks of Lipopolymers at the Air/Water Interface: Correlation of Molecular Structure and Surface Rheological Behavior*. *Langmuir*, **2001**, *17* (9), 2801-2806.
44. Obeid R., Park J.-Y., Advincula R. C., Winnik F. M., *Temperature-Dependent Interfacial Properties of Hydrophobically End-Modified Poly(2-isopropyl-2-oxazoline)s Assemblies at the Air/Water Interface and on Solid Substrates*. *J. Colloid Interface Sci.*, **2009**, *340* (2), 142-152.
45. (a) Wang C., Ge Y., Mortensen J., Westh P., *Interaction Free Energies of Eight Sodium Salts and a Phosphatidylcholine Membrane*. *J. Phys. Chem. B*, **2011**, *115* (33), 9955-9961; (b) Christoforou M., Leontidis E., Brezesinski G., *Effects of Sodium Salts of Lyotropic Anions on Low-Temperature, Ordered Lipid Monolayers*. *J. Phys. Chem. B*, **2012**, *116* (50), 14602-14612.
46. Gurau M. C., Lim S.-M., Castellana E. T., Albertorio F., Kataoka S., Cremer P. S., *On the Mechanism of the Hofmeister Effect*. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126* (34), 10522-10523.
47. (a) Witte H., Seeliger W., *Cyclische Imidsäureester aus Nitrilen und Aminoalkoholen*. *Liebigs Ann. Chem.*, **1974**, *1974* (6), 996-1009; (b) Huber S., Hutter N., Jordan R., *Effect of end group polarity upon the lower critical solution temperature of poly(2-isopropyl-2-oxazoline)*. *Colloid. Polym. Sci.*, **2008**, *286* (14-15), 1653-1661.

3.6. Annexe

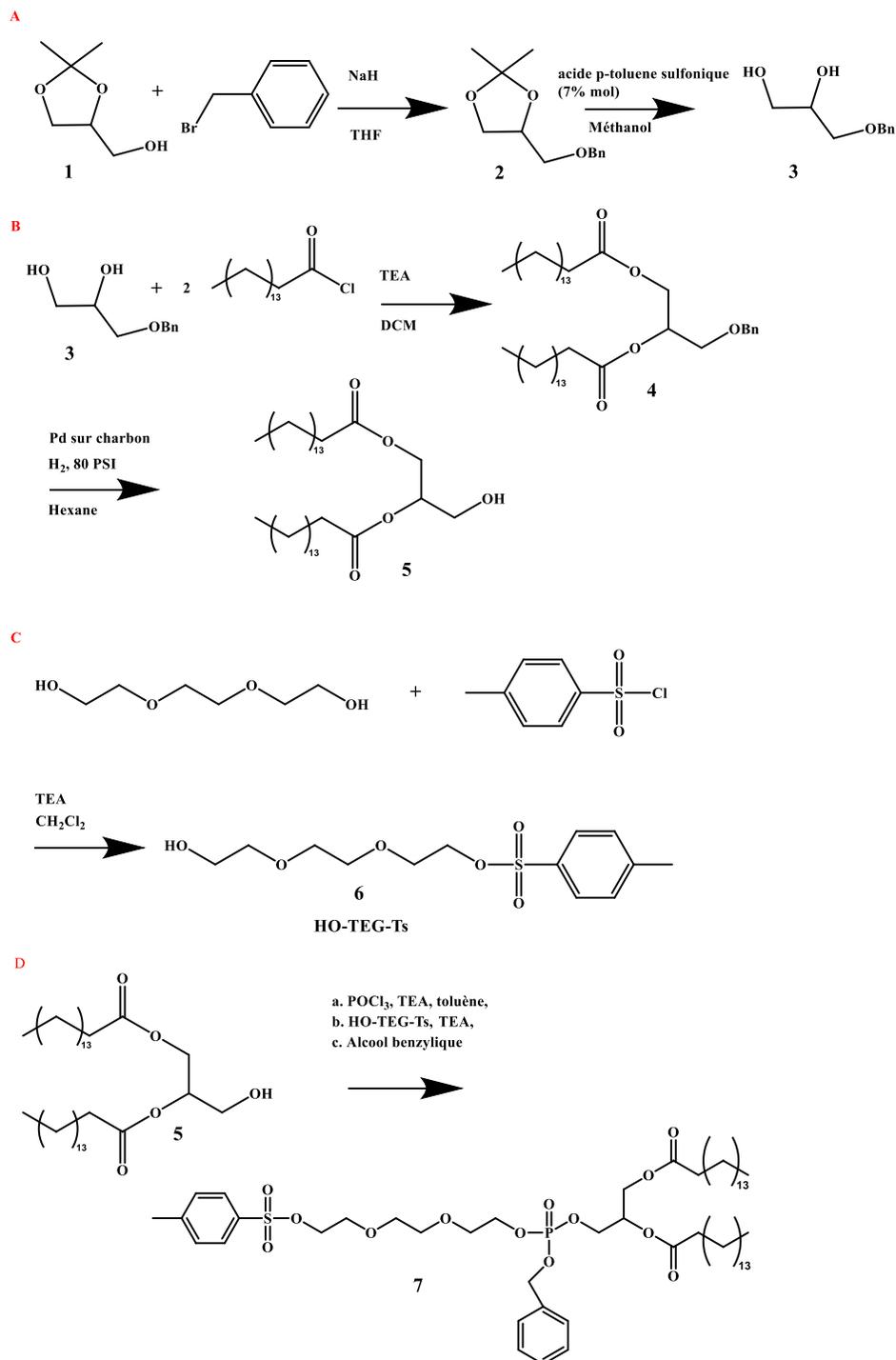


Figure 3.A. Schéma réactionnel de la synthèse du lipo-amorceur protégé utilisé pour amorcer la polymérisation de l'isopropyl oxazoline.

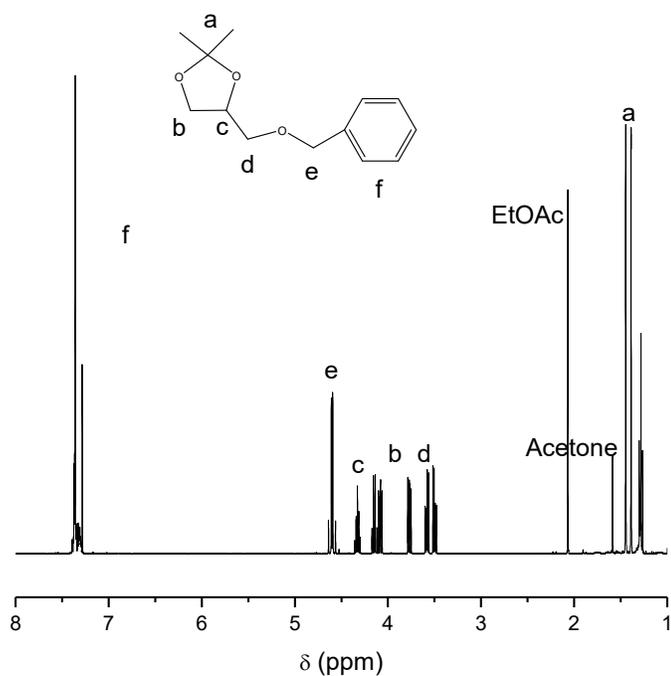


Figure 3.B. Spectre RMN ^1H du 4-((benzyloxy)méthyl)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane (**2**) dans le CDCl_3 .

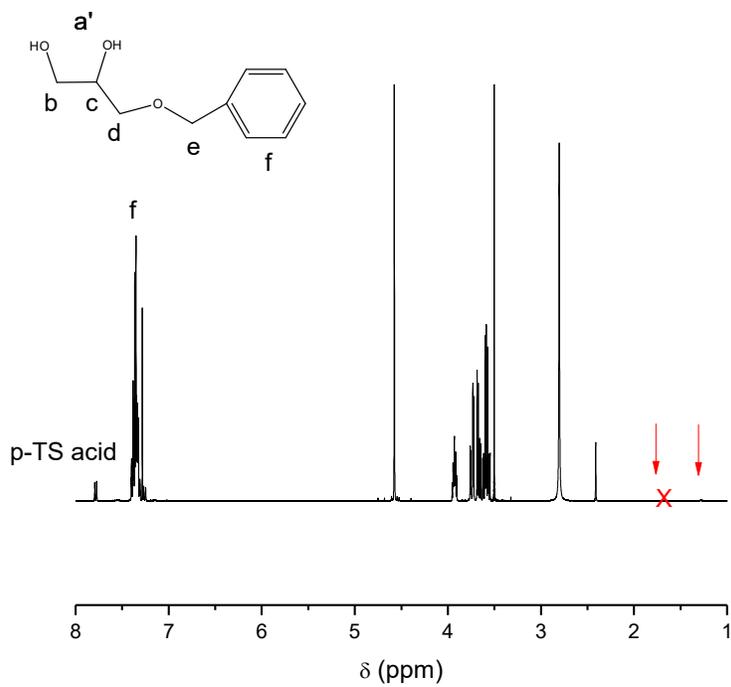


Figure 3.C. Spectre RMN ^1H du 3-(benzyloxy)propane-1,2-diol (**3**) dans le CDCl_3 .

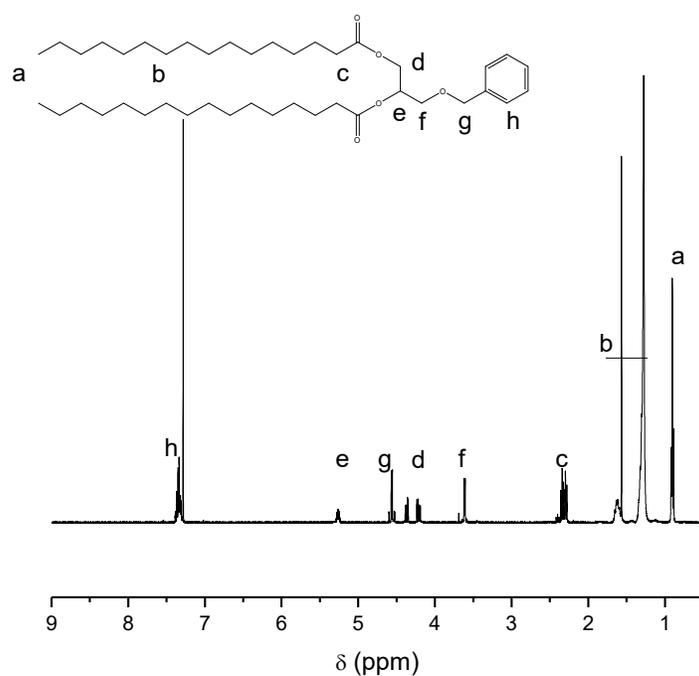


Figure 3.D. Spectre RMN ^1H du dipalmitate de 3-(benzyloxy)propane-1,2-diyl (**4**) dans le CDCl_3 .

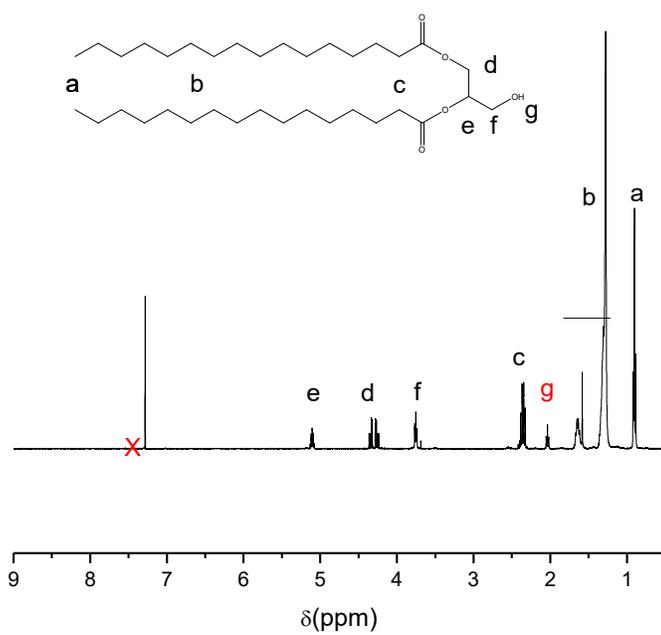


Figure 3.E. Spectre RMN ^1H du dipalmitate de 3-hydroxypropane-1,2-diyl (**5**) dans le CDCl_3 .

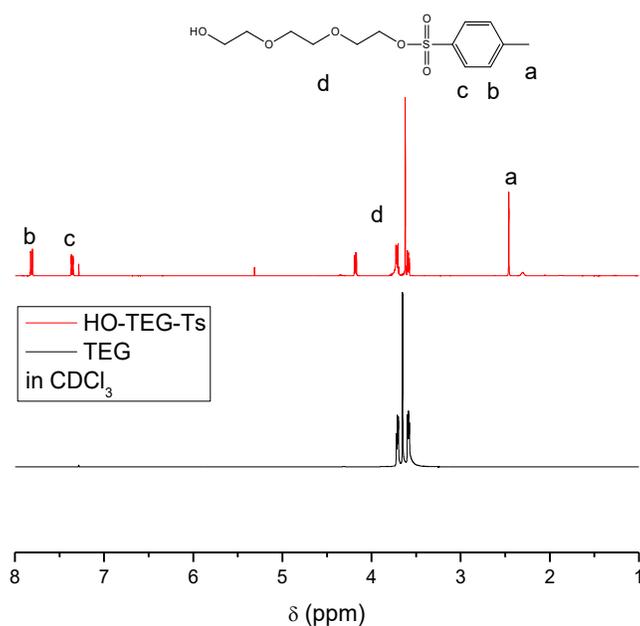


Figure 3.F. Spectres RMN ^1H dans le CDCl_3 du triéthylène glycol (ligne noire) et du 2-(2-(2-hydroxyéthoxy)éthoxy)éthyl 4-méthylbenzènesulfonate (**6**) (ligne rouge).

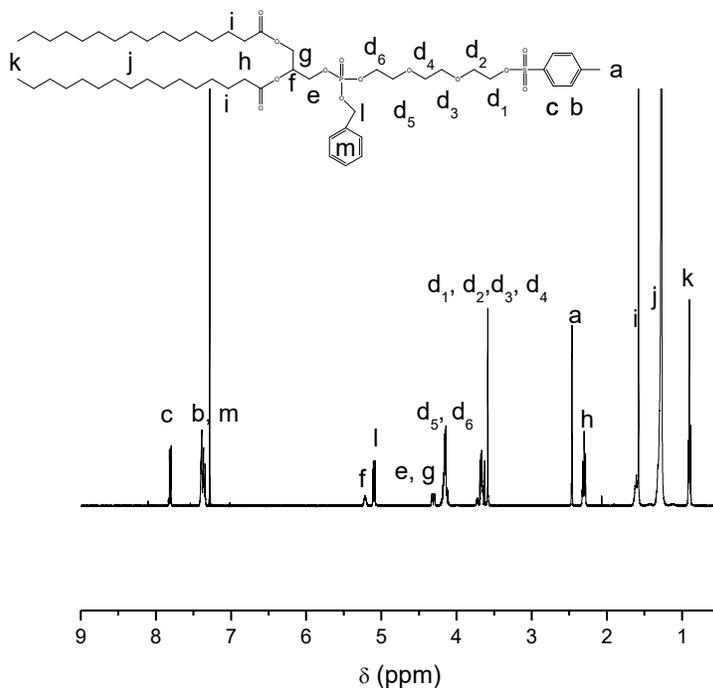


Figure 3.G. Spectres RMN ^1H dans le CDCl_3 du lipo-amorceur (**7**) dont le groupement phosphate est protégé par un groupement benzyle.

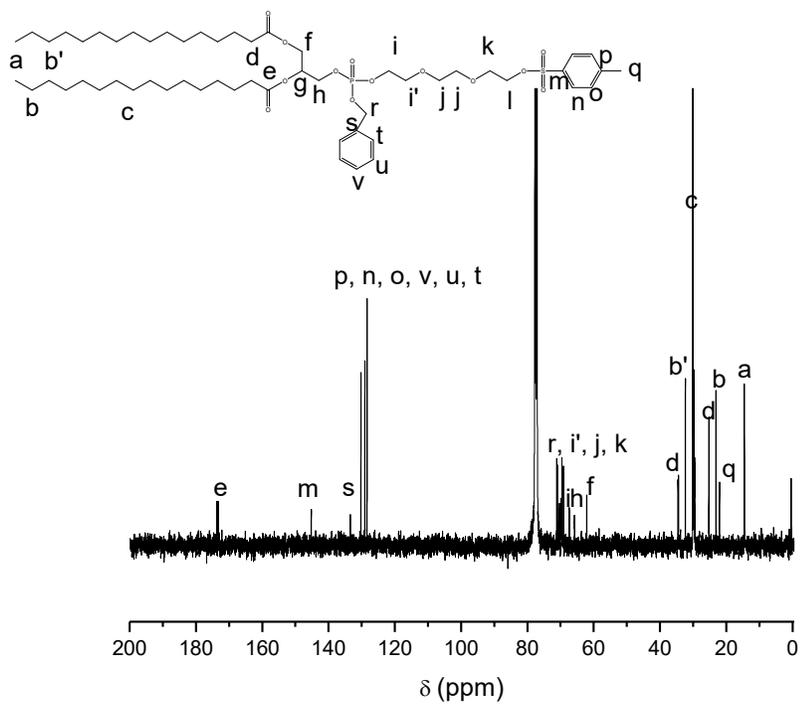


Figure 3.H. Spectre ^{13}C du lipo-amorceur (7) dans le CDCl_3 .

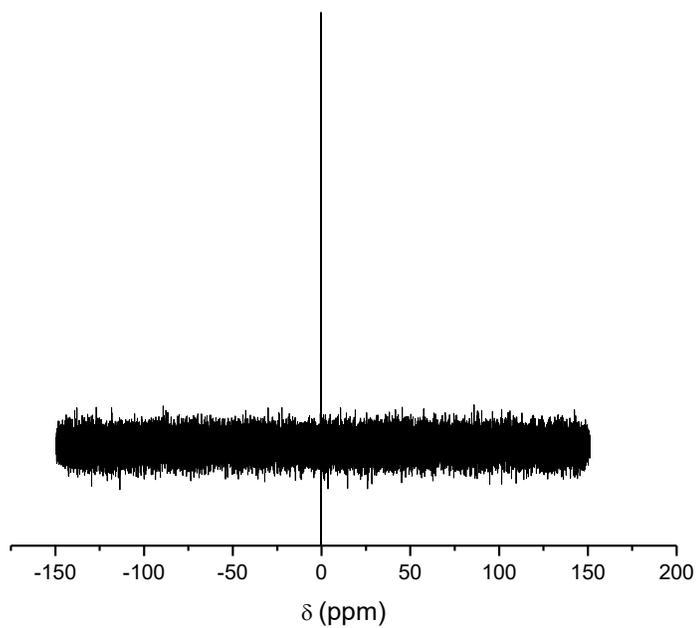


Figure 3.I. Spectre RMN ^{31}P du lipo-amorceur (7).

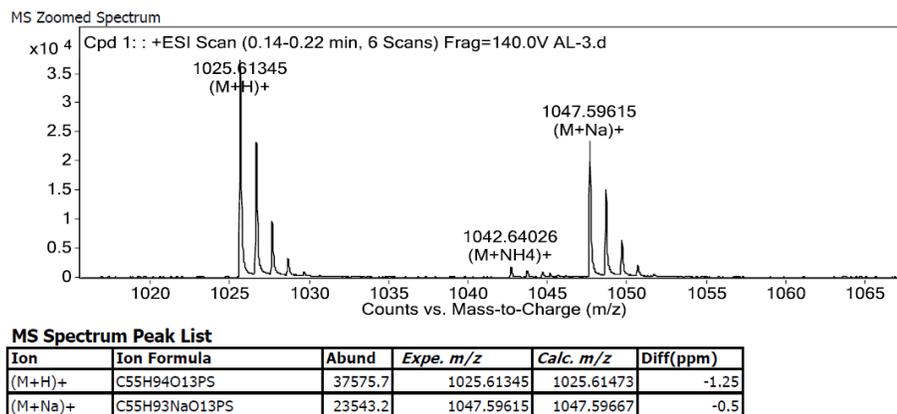


Figure 3.J. Analyse par spectroscopie de masse du lipo-amorceur (7).

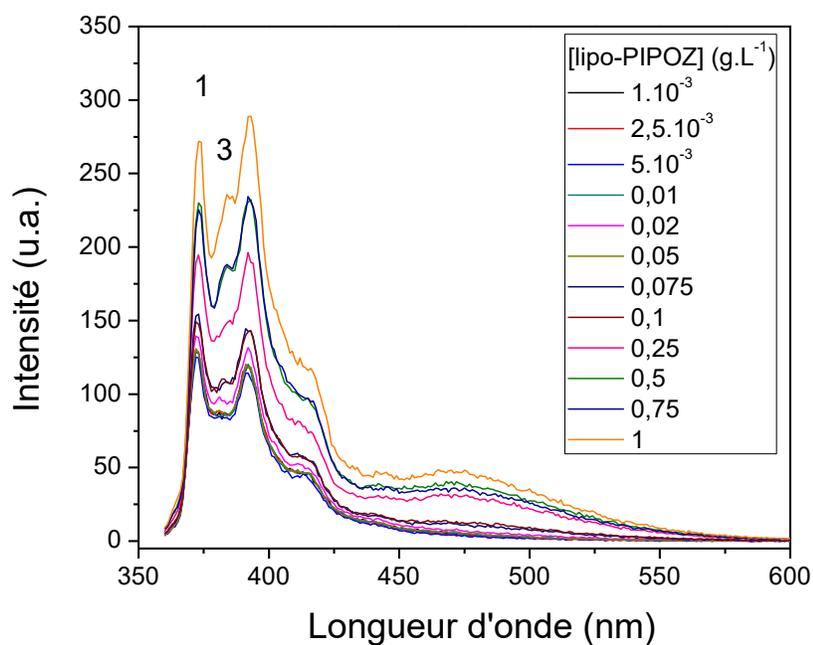


Figure 3.K. Spectre d'émission de fluorescence du pyrene (10^{-6} M) dans les solutions de lipo-PIPOZ de différentes concentrations.

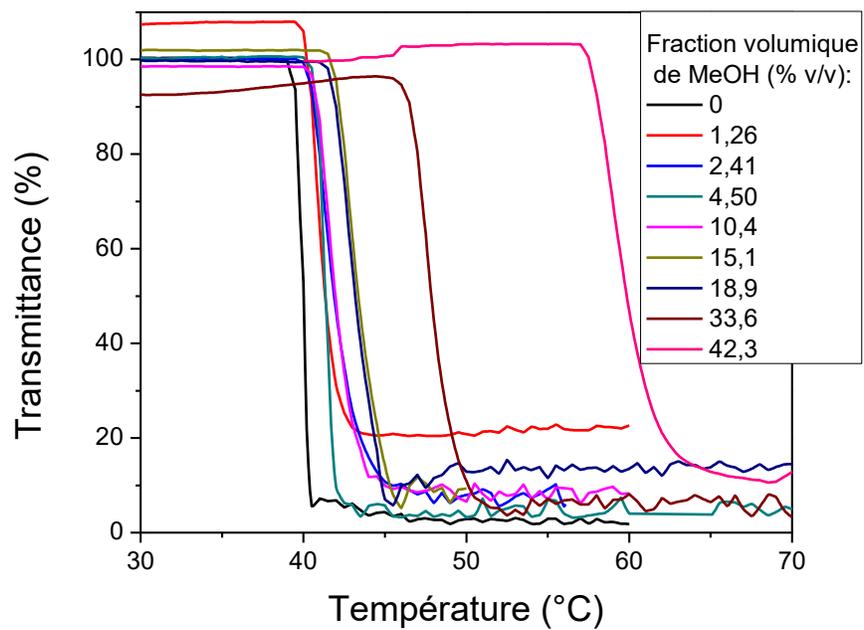


Figure 3.L. Courbes de transmittances de solutions de lipo-PIPOZ (1 g.L⁻¹) dans différents mélanges eau/MeOH.

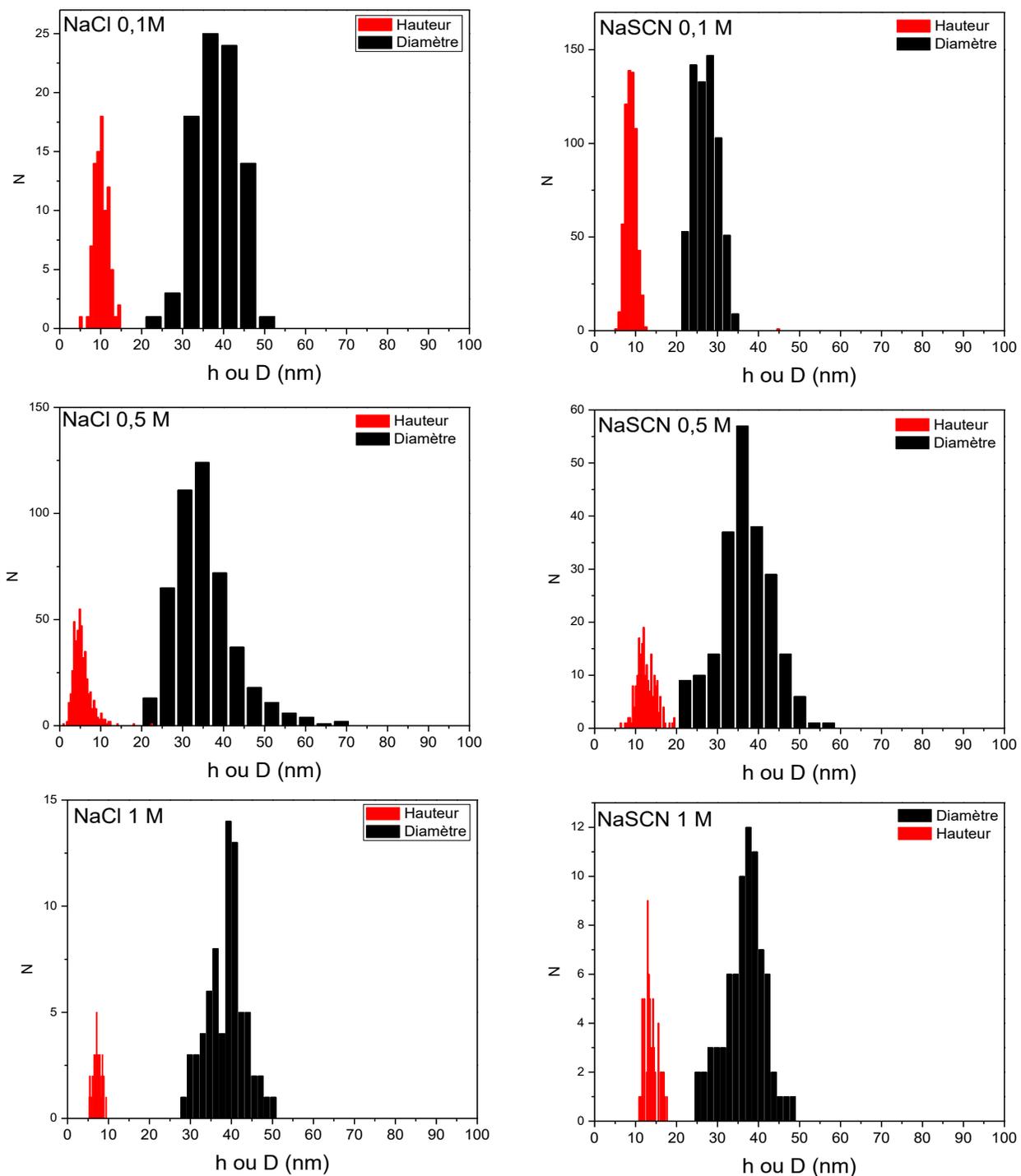


Figure 3.M. Distribution de tailles (hauteur (rouge) et diamètre (noir)) des domaines observés par AFM sur les films interfaciaux de lipo-PIPOZ en fonction de la concentration en sel dans la sous-phase.

Chapitre 4. Propriétés de copolymères à blocs PIPOZ-*b*-PEG-*b*-PIPOZ en solution aqueuse

4.1. Introduction

La plupart des études sur les polymères téléchéliques associatifs en solution aqueuse concerne le poly(éthylène glycol) (PEG). Les parties hydrophobes peuvent être des chaînes alkyles, des blocs de polymères hydrophobes comme le poly(propylène oxide)¹ (poloxamère inverse) polycaprolactone (PCL)² ou le polystyrène³ ou encore des blocs de polymère thermosensible. Dans ce dernier cas, le caractère amphiphile du système ne s'exprime qu'au-dessus du point trouble des blocs sensibles. L'auto-assemblage sera alors déclenché par un stimulus thermique. La synthèse et l'étude des propriétés en solution aqueuse de copolymères à blocs téléchéliques de PEG et PNIPAM ont été rapportées.⁴ La présence d'un bloc de PEG augmente la valeur du point trouble du système de quelques degrés et l'effet croît avec la longueur du bloc. Les auteurs ont attribué cet effet à la solubilisation du PNIPAM par le PEG. Le bloc de PEG influence aussi l'enthalpie de transition du PNIPAM qui, pour l'homopolymère PNIPAM, est de $\sim 5 \text{ kJ.mol}^{-1}$. Dans le cas de copolymères à blocs PNIPAM-*b*-PEG-*b*-PNIPAM, cette valeur tend à diminuer avec le pourcentage massique du PEG sur la chaîne, atteignant la valeur de $2,3 \text{ kJ.mol}^{-1}$ dans le cas d'un copolymère de $M_n \sim 14\,000 \text{ g.mol}^{-1}$ contenant 14 % massique de PEG.^{4b} Ces deux effets ont été interprétés comme attestant d'une certaine mixtion entre les blocs malgré la différence de solubilité au-dessus du point trouble.⁵ Pour des températures supérieures à T_{cp} , la formation de micelles en fleur de rayon hydrodynamique $\sim 30 \text{ nm}$ a été rapportée pour des solutions à faibles concentrations (de l'ordre du g.L^{-1}).⁶ Pour des concentrations au-delà de 20 % en masse (200 g.L^{-1}), une thermogélation est observée.⁷

Obeid *et al.* ont précédemment étudié les propriétés en solution de PIPOZ téléchéliques (extrémités $-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$). La température de transition du système est inférieure d'une dizaine de degrés par rapport à l'homopolymère. La PIPOZ téléchélique s'assemble sous forme de micelles en fleur de rayon hydrodynamique $\sim 8 \text{ nm}$ à température ambiante qui s'agrègent en de plus grosses structures à haute température.⁸

En plus d'être thermosensible, la PIPOZ a aussi la particularité de pouvoir cristalliser de manière irréversible en solution aqueuse lorsque la température de celle-ci est maintenue au-dessus de T_{cp} de façon prolongée. Des comportements similaires ont été observés pour la poly(2-ethyl-2-oxazoline)⁹ et d'autres dérivés de poly(2-oxazoline)¹⁰. Récemment, la cristallisation de la PIPOZ dans des solvants organiques a été observée.¹¹ Demirel *et al.* ont examiné la structure des « nano-rubans » fibreux insolubles formés par la PIPOZ chauffée dans l'eau. Des interactions non-spécifiques entre les chaînes latérales et des interactions dipolaires entre amides orientés $N^+=C-O^-$ seraient impliquées dans le phénomène de cristallisation. Ils ont aussi souligné l'importance de la solvation du polymère dans le processus, augmentant la mobilité du squelette permettant ainsi un alignement des chaînes.¹² Des études par spectroscopie infrarouge ont montré que les chaînes principales de PIPOZ en solution adoptent une conformation majoritairement *trans* qui est indispensable à la formation de structures cristallines.¹³ Katsumoto *et al.* ont observé des changements spectraux sur le spectre IR de la PIPOZ en solution (20 g.L⁻¹) lorsqu'elle est chauffée de façon prolongée au-dessus de T_{cp} (>13 h). De nouveaux signaux apparaissent à 1300, 1108, 989, 798 et 769 cm⁻¹ et les intensités relatives des signaux autour de 1430 and 1205 cm⁻¹ varient considérablement. Ces changements sont attribués à un changement de conformation du squelette qui adopte une conformation majoritairement *trans*. Au sein des structures cristallines, les chaînes sont alignées perpendiculairement à la direction des fibres (Figure 4.1 A).

Des mesures de diffraction des rayons X ont été effectués sur des échantillons de PIPOZ lyophilisés après un chauffage prolongé en solution aqueuse au-dessus du point trouble.¹² Les pics de diffraction associés à d_{100} et d_{010} sont visibles sur le diffractogramme de la PIPOZ. Les groupements isopropyles sont alternativement alignés dans la direction (100) et les groupements carbonyles dans la direction (010) (Figure 4.1 B). La cristallisation de la PIPOZ au sein de copolymères a déjà été observée. Néanmoins, la PIPOZ téléchélique en solution ne cristallise pas.^{8b} Les auteurs mettent en cause le manque de mobilité des chaînes causé par la contrainte de l'auto-assemblage.

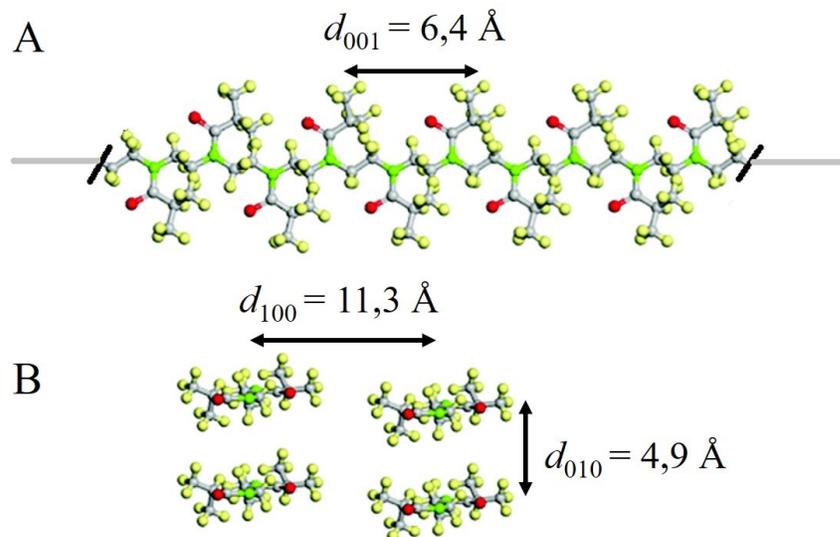


Figure 4.1. Conformation des chaînes de PIPOZ dans les structures cristallines. (A) Chaîne de PIPOZ en conformation trans, (B) Vue de sections et distances caractéristiques correspondantes. Adapté de la référence 14. En rouge sont représentés les atomes d'oxygène, en vert les azotes, en jaunes les hydrogènes et en blanc les carbones.

À ce jour, la synthèse et l'étude des propriétés de copolymères à blocs de PIPOZ et de PEG n'ont pas encore été rapportées. L'élaboration de tels systèmes est le premier objectif des recherches présentées ci-dessous. L'étude de ces copolymères en solution permettrait de déterminer l'effet de la présence d'un bloc hydrophile PEG sur les propriétés de la PIPOZ (homopolymère ou téléchélique) en solution. Le bloc de PEG a-t-il une incidence sur la température de transition? La cristallisation en solution aqueuse à haute température est-elle possible? Dans ce chapitre sont présentés l'élaboration et la caractérisation en solution aqueuse de deux copolymères à blocs PIPOZ-*b*-PEG-*b*-PIPOZ. De même masse molaire, ils contiennent un bloc de PEG central de 2 kg.mol^{-1} et deux blocs latéraux de PIPOZ de $4,5 \text{ kg.mol}^{-1}$. Seules leurs extrémités varient : groupements hydroxy ou groupements octadécyles. Des comparaisons avec la littérature des PEG et PIPOZ téléchéliques ainsi que des copolymères triblocs PNIPAM-*b*-PEG-*b*-PNIPAM permettront de mettre en valeur l'effet du bloc de PEG sur les propriétés en solution.

4.2. Résultats et discussion

4.2.1. Synthèse et propriétés du copolymère à blocs HO-PIPOZ-PEG-PIPOZ-OH (TrOH) en solution

4.2.1.1. Synthèse du copolymère à blocs TrOH

Le schéma réactionnel de la synthèse du copolymère à blocs poly(2-isopropyl-2-oxazoline)-b-poly(éthylène glycol)-b-poly(2-isopropyl-2-oxazoline) aux extrémités hydroxy (TrOH) est représenté en Figure 4.2.

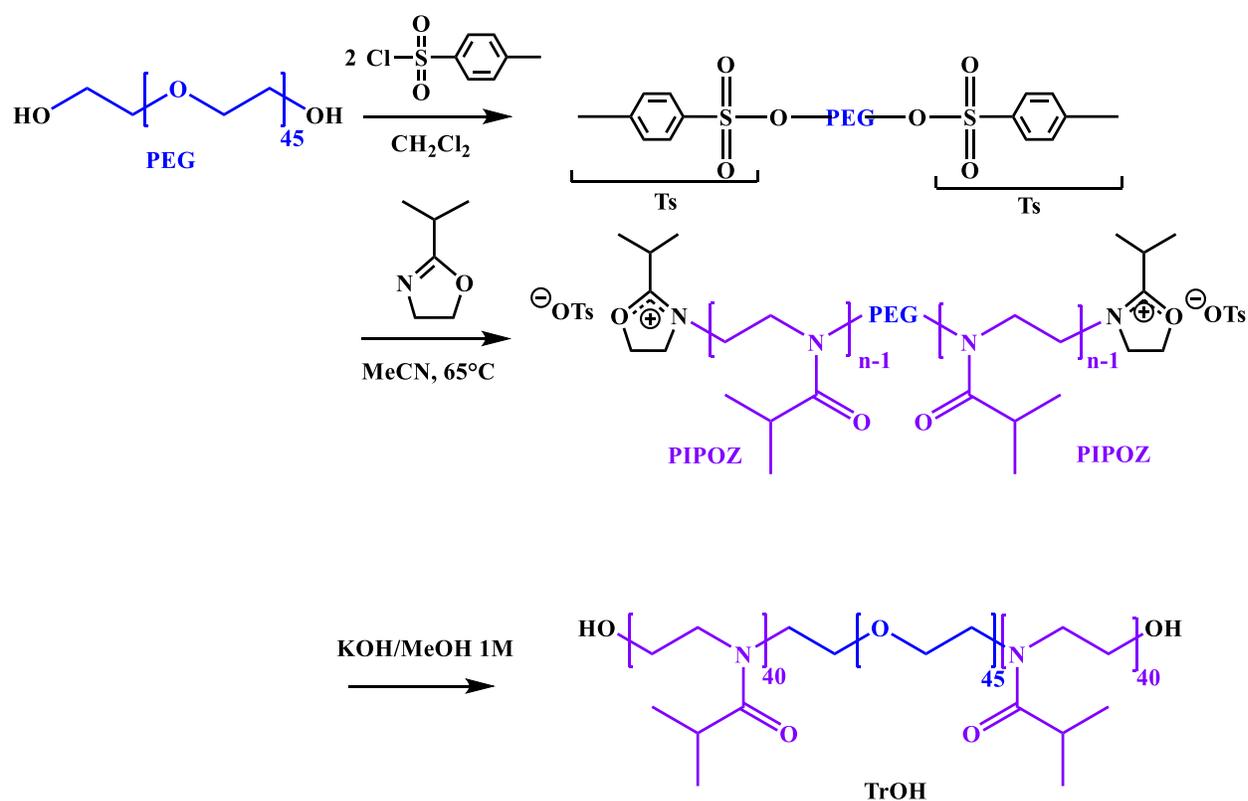


Figure 4.2. Schéma réactionnel de synthèse du copolymère tribloc aux extrémités hydroxy (TrOH) à partir du PEG (2 kg.mol⁻¹) macro-amorceur.

Le copolymère TrOH a été obtenu par polymérisation cationique à ouverture de cycle du 2-isopropyl-2-oxazoline (iPOZ) en présence d'un PEG ($M_n = 2000 \text{ g.mol}^{-1}$) macro-amorceur. Ce dernier a préalablement été préparé par modification des groupements hydroxy terminaux d'un PEG commercial en présence de chlorure de tosyloxy. Les chromatogrammes d'exclusion stérique, du TrOH et du macro-amorceur Ts-PEG-Ts (pour comparaison) sont présentés en Figure 4.3. Le signal du copolymère est légèrement asymétrique ce qui peut témoigner de la présence de macro-amorceur qui n'a pas réagi. La distribution de masse molaire a un indice de polymolécularité de 1,15 pour une masse molaire $M_n = 9900 \text{ g.mol}^{-1}$.

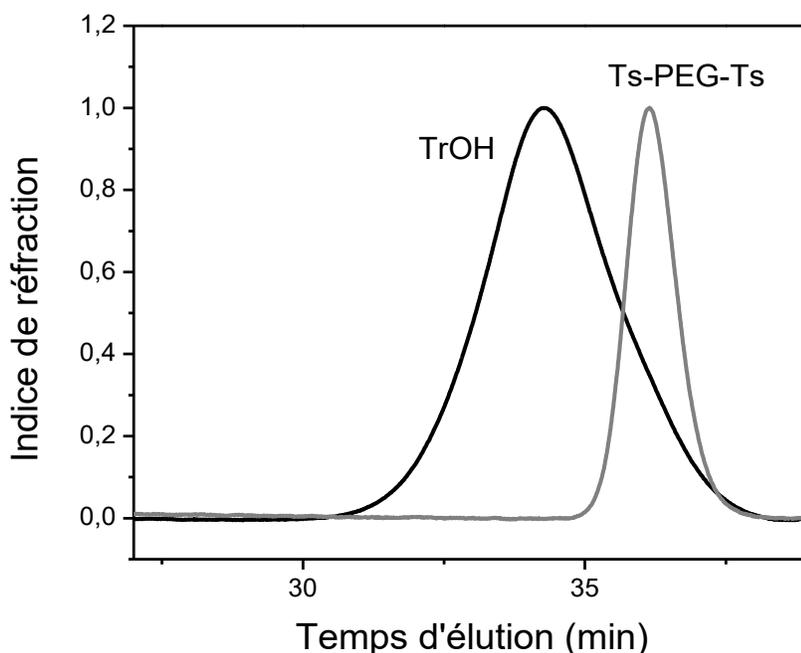


Figure 4.3. Chromatogramme d'exclusion stérique de l'amorceur pégylé (ligne grise) et du TrOH (ligne noire). Concentration en polymère: 5 g.L^{-1} dans le DMF. $T = 40 \text{ }^\circ\text{C}$.

Le spectre de RMN ^1H du copolymère TrOH est présenté en Figure 4.4 A. On y retrouve les signaux associés aux résonances des protons de la PIPOZ : $\delta(-\text{CH}_2) = 3,47 \text{ ppm}$, $\delta(-\text{CH}) = 2,90 - 2,70 \text{ ppm}$ et $\delta(-\text{CH}_3) = 1,11 \text{ ppm}$. Le signal des protons méthylènes du PEG, chevauchant celui des méthylènes de la PIPOZ, est visible à $\delta(-\text{CH}_2) = 3,66 \text{ ppm}$. Le rapport des intégrations du signal attribué aux protons des méthylènes du PEG et de celui des protons isopropyles de la PIPOZ indiquent un degré de polymérisation total de PIPOZ de 80 soit une masse molaire totale

de $11\,200\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Le copolymère est donc constitué d'une séquence de 40 unités de PIPOZ, 45 unités de PEG et 40 unités de PIPOZ. Sur le spectre infrarouge (Figure 4.4 B), la bande intense de l'amide I (élongation de la liaison C=O) autour de 1640 cm^{-1} est présente ainsi que les signaux associés aux modes d'élongation des liaisons C-H ($\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3) = 2969\text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2) \sim 2934\text{ cm}^{-1}$ et $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3) \sim 2873\text{ cm}^{-1}$), et aux modes de déformation des différentes liaisons C-H entre 1480 et 1370 cm^{-1} .¹⁵

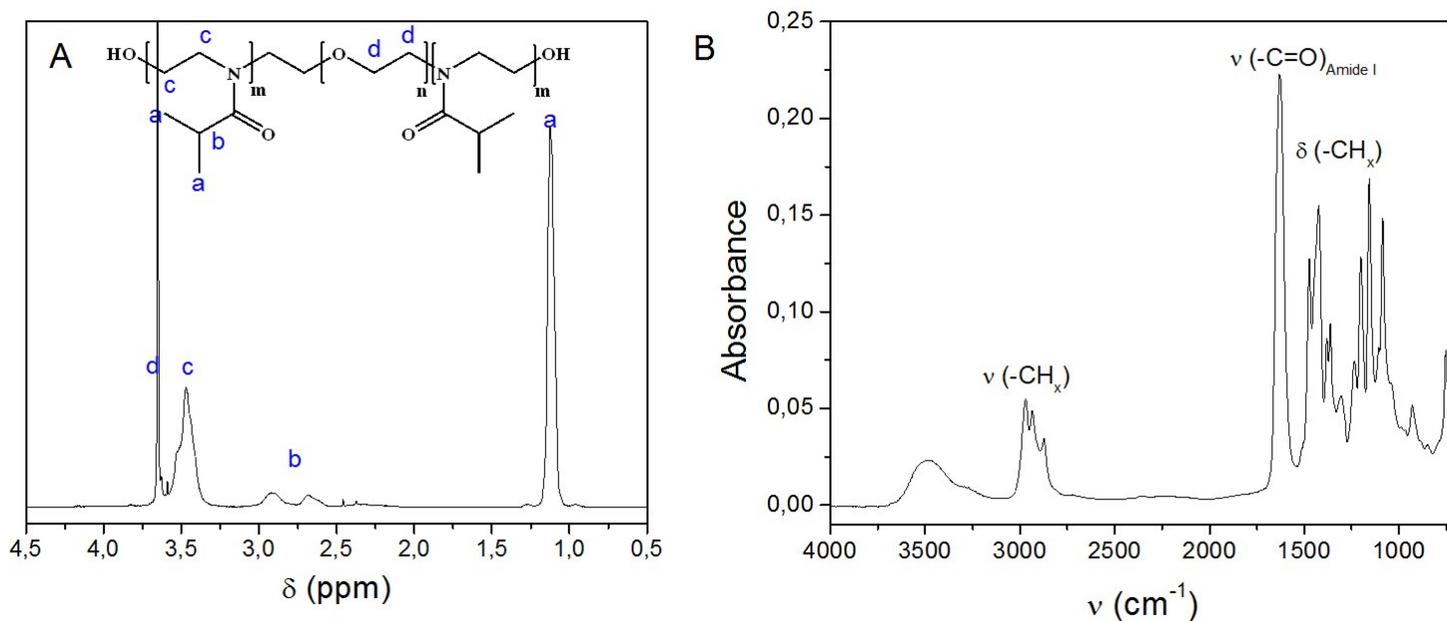


Figure 4.4. Caractérisation du copolymère à blocs TrOH. (A) Spectre RMN ¹H dans le CDCl₃ (15 g.L⁻¹). Les lettres réfèrent aux protons désignés sur le schéma réactionnel. (B) Spectre infrarouge du TrOH (poudre).

4.2.1.2. Propriétés du copolymère à blocs TrOH en solution

Les variations de transmittance et de capacité calorifique d'une solution de TrOH (1 g.L⁻¹) en fonction de la température sont rassemblées en Figure 4.5. À des fins de comparaison, le thermogramme d'une solution de PIPOZ (1 g.L⁻¹) est aussi présenté. La valeur de point trouble de la solution de TrOH (obtenue à 80% de transmittance) est de 47.2 °C. Cette valeur est plus élevée d'environ 4 °C que celle de l'homopolymère PIPOZ.^{8b} Cela est dû à la présence de PEG, très hydrophile, qui augmente la solubilité du système. Le thermogramme de l'homopolymère PIPOZ présente un pic endothermique dont la température de transition de 42,3 °C et l'enthalpie de transition de phase normalisée (par unité de PIPOZ) de 5,80 kJ.mol⁻¹ sont en accord avec les valeurs rapportées dans la littérature.^{8b, 16} Le thermogramme du TrOH présente aussi un seul pic endothermique asymétrique. Ce dernier est situé à une température plus élevée et la variation de capacité calorifique associée est plus faible que pour la PIPOZ. La température de transition de phase de la solution de TrOH est de 48,9 °C, mais la déshydratation des unités d'iPOZ commence dès 45 °C. La transition pelote-globule du copolymère à blocs se produit à $\sim T_{cp} - 2$ °C comme c'est le cas pour la solution de l'homopolymère PIPOZ (*cf.* Chapitre 1 figure 1.9). L'enthalpie de transition de phase correspondant à l'aire sous la courbe, est de 2.48 kJ.mol⁻¹ soit une valeur deux fois plus faible que celle de l'homopolymère. Cette différence d'enthalpies de transition peut indiquer une plus faible hydratation initiale ou une déshydratation incomplète des unités de PIPOZ au sein du copolymère à blocs. Des observations similaires ont été rapportées dans le cas de copolymères à blocs comprenant un bloc thermosensible de PIPOZ¹⁷ ou de PNIPAM^{4b, 7, 18}. Dans le cas de copolymères à blocs PEG-PNIPAM, l'enthalpie de transition plus faible, comparativement au PNIPAM, a été expliquée par le fait que la déshydratation n'affecte pas tous les segments de PNIPAM et parce que les segments de PEG peuvent solubiliser les segments de PNIPAM.

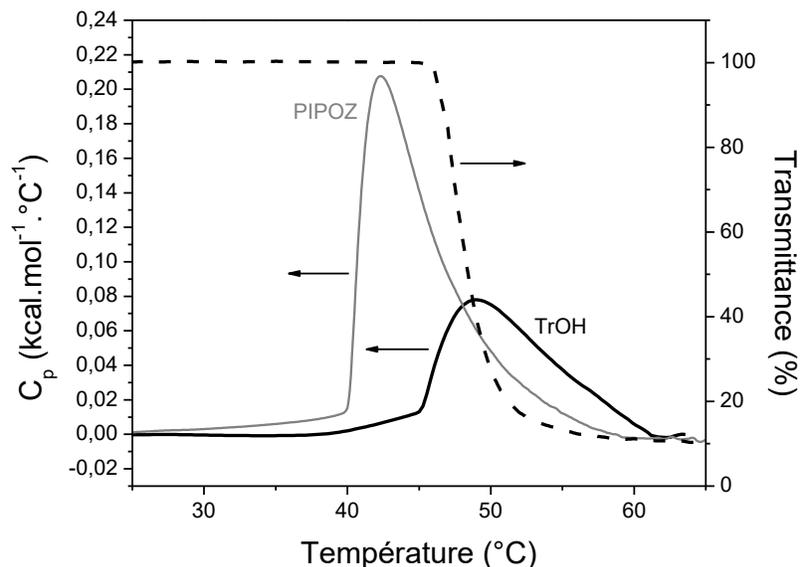


Figure 4.5. Endotherme microcalorimétrique (ligne noire) et courbe de transmittance (ligne pointillée) d'une solution de TrOH. À des fins de comparaison, l'endotherme de l'homopolymère PIPOZ (10 kg.L^{-1}) est représenté (ligne grise). Concentration en polymère : 1 g.L^{-1} . Vitesse de chauffage : 0.5 °C.min^{-1} (turbidimétrie) et 1 °C.min^{-1} (DSC).

Une analyse par diffusion dynamique de la lumière de la solution (DLS) de TrOH a été effectuée à différentes températures. La variation de taille des particules formées par les chaînes de TrOH avec la température est illustrée en Figure 4.6. À température ambiante, les blocs de PIPOZ et de PEG constituant le copolymère TrOH sont solubles dans l'eau. L'analyse par DLS de la solution du copolymère indique une population de petite taille dont $R_H \sim 2 \text{ nm}$. À la température $T \sim T_{cp} - 2 \text{ °C}$, des objets diffusants de grande taille ($R_H \gg 500 \text{ nm}$) apparaissent en solution. Ils sont symbolisés par la zone grisée sur la Figure 4.6. Les travaux de Katsumoto *et al.*^{13a} et ceux de Sun et Wu^{13c}, ainsi que ceux d'autres membres du groupe Winnik (non publiés) ont montré que les solutions de PIPOZ et autres dérivés subissent une séparation de phase liquide-liquide associée à la transition pelote-globule. Au-delà de T_{cp} , des gouttelettes de plusieurs micromètres d'une phase riche en polymère se forment dans une phase pauvre en polymère (reste de la solution). La taille des gouttes dépend de la concentration, du temps de chauffage et de la température. L'observation des gouttelettes par microscopie optique est généralement possible pour des concentrations en polymère autour de 10 g.L^{-1} . Dans le cas de

la solution de TrOH à 1 g.L^{-1} , la séparation de phase a pu être observée par microscopie optique. Des gouttes de taille comprise entre $\sim 0,5$ et $1 \mu\text{m}$ apparaissent lorsque la température est supérieure à T_{cp} . Néanmoins, le mouvement brownien de ces gouttes et leur taille proche de la limite de détection du microscope ont empêché la capture d'images appropriées. À cause de la différence de densité des gouttes avec la phase dispersante pauvre en polymère, ces premières sédimentent au fond de l'échantillon. Bien que cela ne soit qu'une hypothèse, les objets observés dans la zone grisée pourraient être les gouttes apparaissant en solution. Au-delà de $53 \text{ }^\circ\text{C}$, des particules de rayon hydrodynamique $R_H \sim 130 \text{ nm}$ sont détectées. La formation des particules est la conséquence des interactions hydrophobes entre segments de PIPOZ déshydratés.

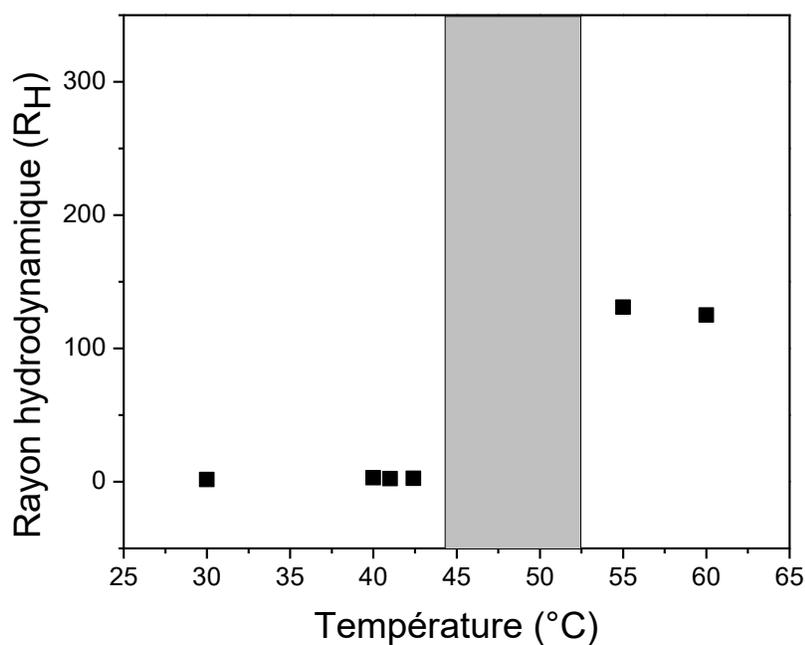


Figure 4.6. Variation du rayon hydrodynamique (mesurée par DLS) des objets formés dans la solution de TrOH (1 g.L^{-1}) en fonction de la température.

4.2.1.3. Cristallisation du TrOH en solution aqueuse

La PIPOZ est un polymère semi-cristallin qui a la particularité de cristalliser en solution aqueuse lorsqu'elle est chauffée au-dessus de T_{cp} de manière prolongée. Le TrOH présente-t-il aussi cette propriété? Une solution d'1 g.L⁻¹ a été chauffée à 70 °C pendant 24 heures. La solution est devenue turbide dès son dépôt dans le bain chauffé. Au fil des heures, des agrégats visibles à l'œil nu apparaissent en solution. Ils ne se dissolvent pas après refroidissement à température ambiante de la solution. Un aliquot de la dispersion a été déposé sur une grille de microscopie électronique à balayage (TEM) afin d'imager les éventuels cristaux en solution. Le reste de la solution a été lyophilisée et le résidu a été analysé par diffraction des rayons X. Le diffractogramme de la poudre de TrOH est présenté en Figure 4.7A conjointement avec celui de la PIPOZ homopolymère de masse molaire comparable issu de précédents travaux publiés.^{8b} Le diffractogramme du TrOH présente deux pics de diffraction : un relativement fin à $2\theta = 8,01^\circ$ et un signal large centré à $2\theta = 18,0^\circ$. Le premier est attribué au plan (100) avec une distance caractéristique de $d_{100} = 11,0 \text{ \AA}$ et le deuxième au plan (010) (épaulements dus aux plans (101) et (110)) avec $d_{010} = 4,92 \text{ \AA}$.

Demirel *et al.* ont montré que les chaînes principales sont alignées le long de la direction [001], les groupements isopropyles dans celle [100] et les amides dans la direction [010]. Les valeurs de périodicité obtenues sont en accord avec celles rapportées dans la littérature.^{8b, 12} indiquant une cristallisation du TrOH en solution aqueuse. L'observation par TEM des objets formés en solution (Figure 4.7B) montre des particules composées de fibres (peu contrastées) reliées entre elles en un point central. Leur taille dépasse le micromètre. Ces observations sont similaires à celles de Demirel *et al.* sur les cristaux de l'homopolymère PIPOZ.¹²

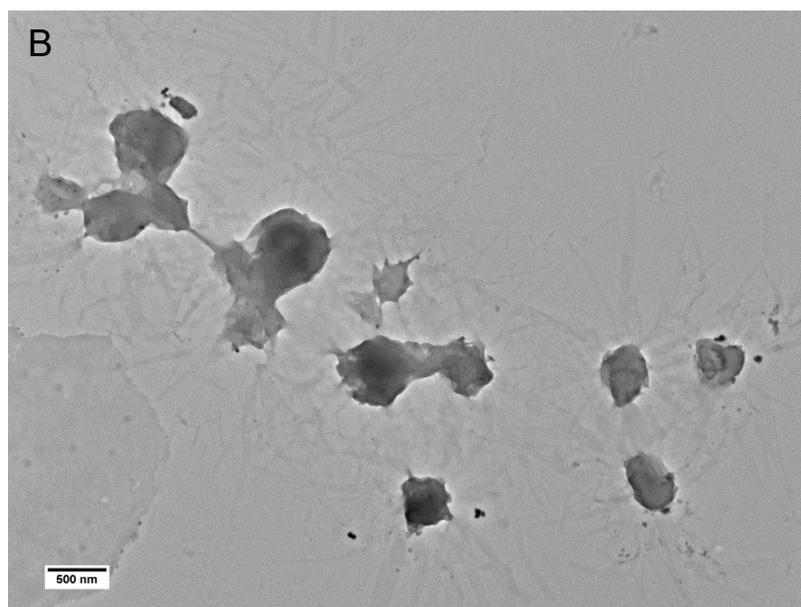
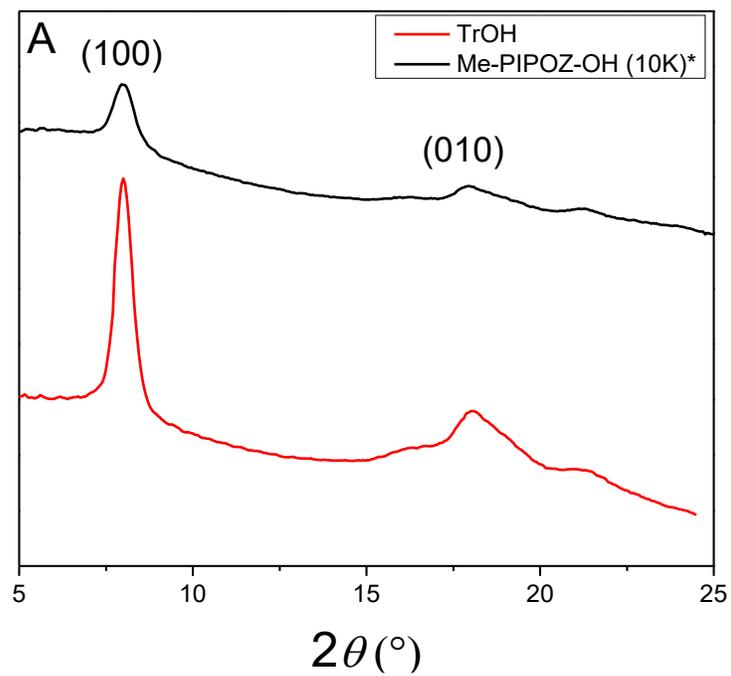


Figure 4.7. (A) Diffractogramme de poudre de TrOH et PIPOZ (*données issues de la Réf. 8b) après chauffage en solution aqueuse à 70 °C pendant 24 h. (B) Image TEM des cristaux de TrOH formés en solution après 24h à 70 °C. Agent de contraste : acétate d'uranyle.

Afin de visualiser les changements de conformation accompagnant la cristallisation du TrOH, des analyses par spectroscopie infrarouge ont été effectuées sur les solutions lyophilisées après différents temps de chauffage (0 - 24 h) à 70 °C. La région de 1800 à 700 cm^{-1} des spectres obtenus est présentée en Figure 4.8. Peu de changement est observé entre 0 et 3 h. Au-delà de 3 heures de chauffage en solution, le signal à 1471 cm^{-1} s'affine, les intensités relatives des signaux autour de 1426 et 1216 cm^{-1} varient et de nouveaux apparaissent à 1300, 1107, 987, 798 et 766 cm^{-1} . Ces bandes sont principalement attribuées aux vibrations de la chaîne principale -N-CH₂-CH₂- et attestent d'un changement conformation *gauche* à *trans* de la chaîne principale lors du chauffage prolongé en solution aqueuse.

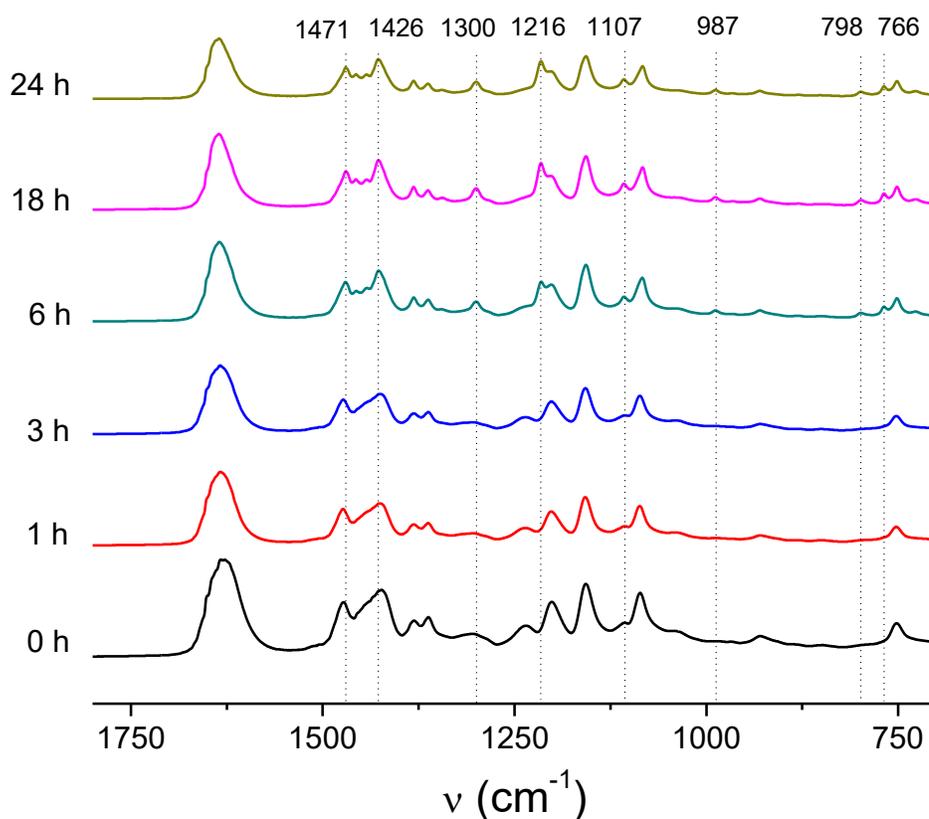


Figure 4.8. Évolution spectroscopique du TrOH lyophilisé en fonction du temps de chauffage (à 70 °C) préalable en solution (1 g.L^{-1}).

Afin de visualiser la croissance des fibres en solution, des plaques de verres préalablement nettoyées ont été immergées dans une solution de TrOH (1 g.L^{-1}). L'ensemble a été chauffé à $70 \text{ }^\circ\text{C}$ et les plaques ont été retirées manuellement et une à une après différents temps de chauffages. Après séchage, les surfaces ont été observées par microscopie à force atomique (AFM) dans l'air. Les images de topographie et de phase des échantillons retirés à 0,5, 1, 6 et 24 h sont présentées en Figure 4.9. Dès 30 minutes, des objets cylindriques, dont la longueur est de $\sim 200 \text{ nm}$, la largeur de $\sim 50 \text{ nm}$ et l'épaisseur d'environ 6 nm sont observés. Des particules sphériques moins bien définies de plusieurs centaines de nanomètres sont aussi visibles. Après 1 heure de chauffage, seulement des fibres sont observées. De même diamètre et épaisseur que celles observées après 30 min, leur longueur est d'environ $1 \text{ }\mu\text{m}$. La croissance des fibres dans la longueur correspond à la croissance dans cette direction. Elles sont rassemblées entre elles en un nœud central de manière identique aux structures observées par TEM ci-dessus (Figure 4.7B). Lorsque le temps de chauffage augmente, la longueur des fibres augmente jusqu'à atteindre plusieurs microns.

Un contrôle a été effectué en incubant une plaque de verre dans une solution de TrOH (1 g.L^{-1}) pendant 24 heures à température ambiante. Les images AFM (*cf.* annexe Figure 4.I) après séchage de cette plaque indique un film homogène avec quelques agrégats micrométriques. Aucune structure fibreuse n'est observée. Les fibres observées dans le cas des plaques incubées dans le TrOH ne sont donc pas causées par le séchage des plaques.

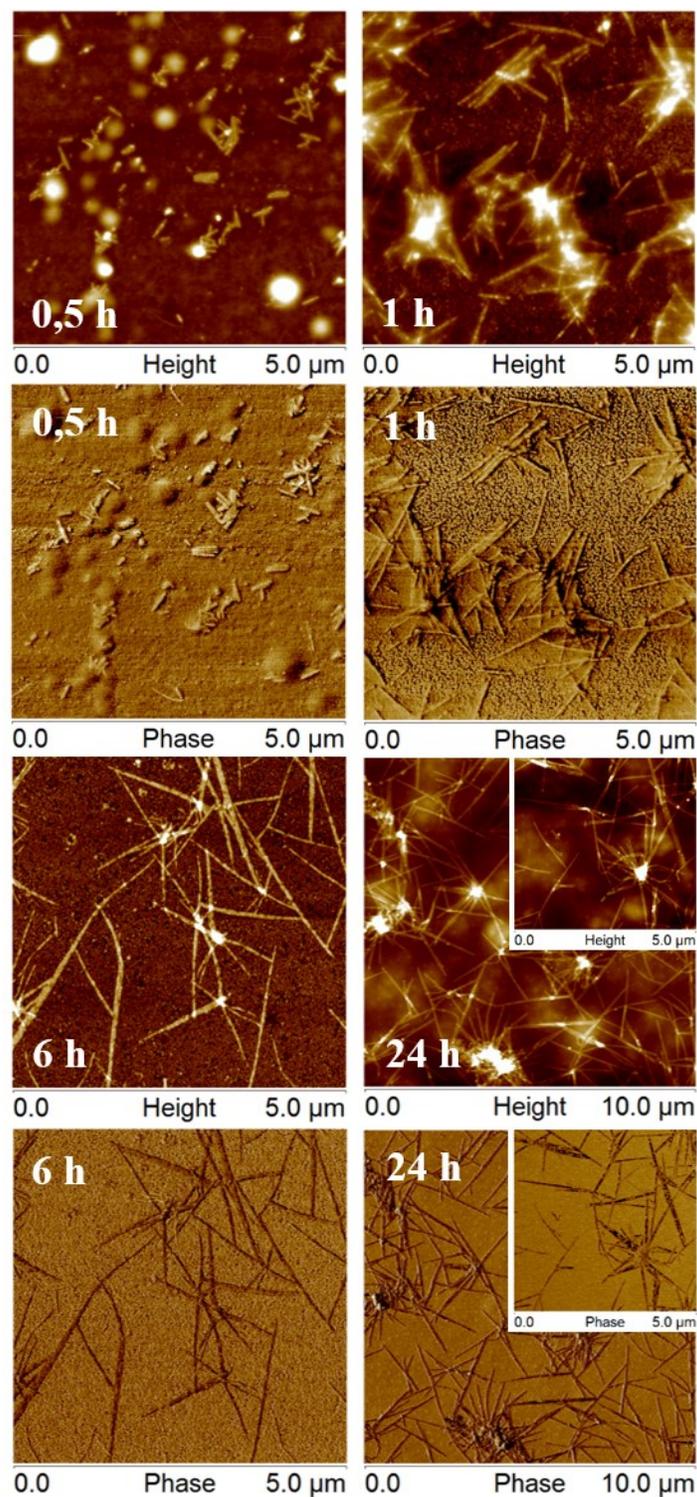


Figure 4.9. Images AFM dans l'air des surfaces des substrats de verre incubés dans une solution de TrOH (1 g.L^{-1}) à $70 \text{ }^\circ\text{C}$. Les substrats ont été retirés de la solution à différents temps de chauffage (0,5 h, 1 h, 6 h et 24 h) puis séchés à l'air libre.

En conclusion pour cette partie, le copolymère à blocs TrOH présente des propriétés en solution aqueuse similaires à celle de l'homopolymère PIPOZ : thermosensibilité et cristallisabilité. La présence du bloc de PEG a deux effets sur la transition. Le premier est l'augmentation de la température de transition de phase de la PIPOZ d'une dizaine de degrés. De façon similaire à l'influence des extrémités de chaînes, un bloc hydrophile augmente la LCST du/des bloc(s) thermosensible(s). De plus, l'enthalpie de la transition de phase est plus faible dans le cas du copolymère à blocs que pour la PIPOZ. Le bloc de PEG toujours hydraté au-dessus de T_{cp} prévient la déshydratation totale des segments de PIPOZ. Cela n'empêche pas la formation d'agrégats de plusieurs centaines de nanomètres au-dessus de T_{cp} . Enfin, lorsque la solution de copolymère est chauffée pendant plusieurs heures les blocs de PIPOZ cristallisent conduisant à la formation d'agglomérats au cœur dense auquel des fibres longues de quelques centaines de nanomètres à plusieurs micromètres sont reliées.

4.2.2. Synthèse et propriétés du copolymère amphiphile (TrC₁₈) en solution.

4.2.2.1. Modification des extrémités de chaînes du TrOH

La fonctionnalisation des extrémités de chaînes du TrOH par couplage avec l'isocyanate d'octadécyle a permis d'obtenir le TrC₁₈. Le schéma réactionnel est présenté à la Figure 4.10. La réaction conduit à la formation d'un lien uréthane entre les extrémités alkyles et le copolymère.

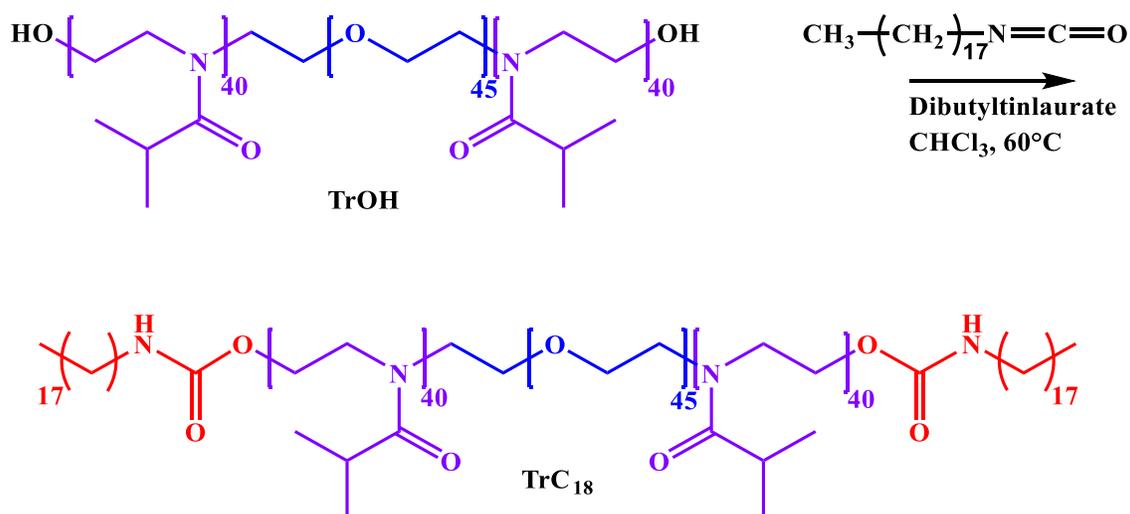


Figure 4.10. Schéma réactionnel de la modification des extrémités de chaînes du TrOH menant à l'obtention du copolymère à blocs C₁₈-PIPOZ-PEG-PIPOZ-C₁₈ (TrC₁₈).

Le spectre RMN ^1H du copolymère blocs amphiphile alors obtenu dans le CDCl_3 est présenté en Figure 4.11 A. Deux signaux attribués aux protons des $-\text{CH}_2$ ($\delta = 1,27$ ppm) et $-\text{CH}_3$ ($\delta = 0,91$ ppm) des extrémités octadécyles sont visibles. Ces signaux ne se trouvent pas sur le spectre du TrOH. Le rendement de la conversion des extrémités de chaîne (99% **IMPRECISION**) a été calculé à partir du rapport des intégrations des signaux attribués à la résonance des protons des groupements octadécyles ($\delta(\text{CH}_2) = 1,27$ ppm) et à celle des protons méthine des groupements latéraux de la PIPOZ ($\delta(\text{CH}) = 2,70\text{-}2,90$ ppm). Une analyse par spectroscopie infrarouge (Figure 4.11 B) du TrC₁₈ a confirmé la présence de groupements uréthanes formés lors de la modification des extrémités de chaîne par un épaulement à ~ 1721 cm^{-1} . Le spectre indique aussi les signaux caractéristiques des modes de d'élongation des liaisons C-H ($\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3) = 2971$; $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2) = 2932$; $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3) = 2872$ cm^{-1}), ainsi que celui du mode amide I qui correspond à l'élongation du carbonyle à ~ 1642 cm^{-1} .¹⁵

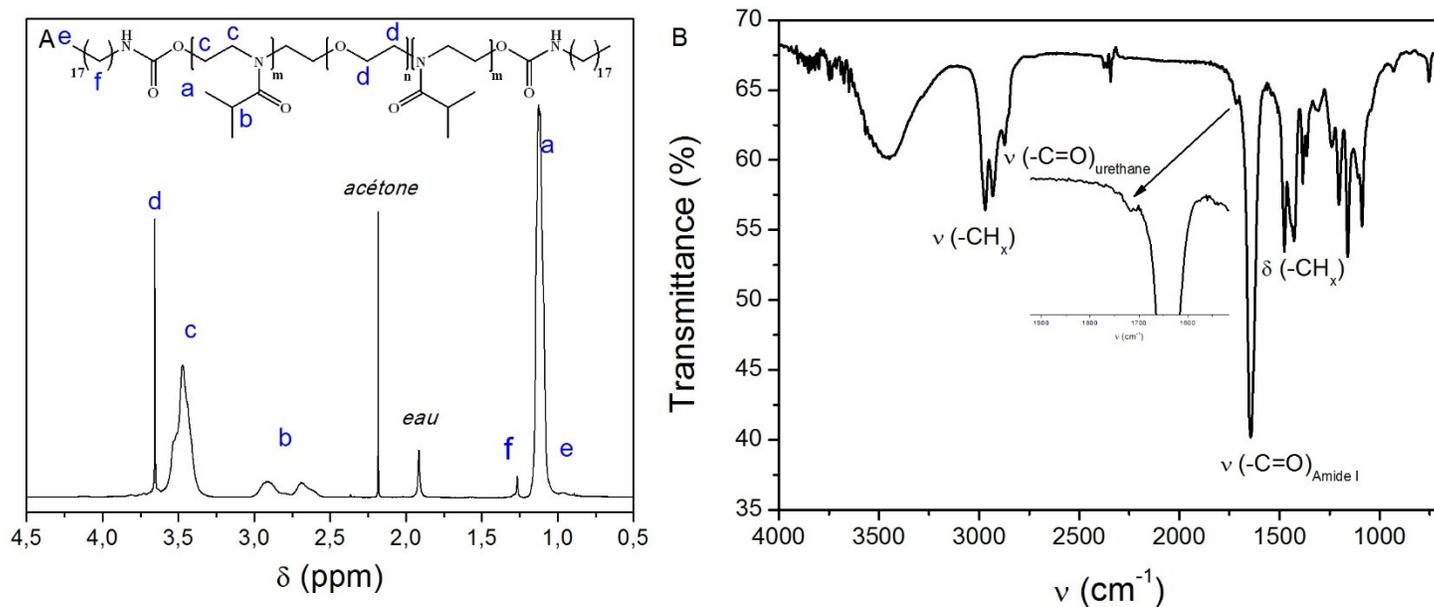


Figure 4.11. (A) Spectres RMN ^1H dans le CDCl_3 du copolymère à blocs TrC₁₈. Concentration en polymère : 15 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Les lettres réfèrent aux protons désignés sur le schéma réactionnel en Figure 4.2, (B) Spectre FT-IR du TrC₁₈ (poudre).

4.2.2.2. Propriétés du copolymère à blocs TrC₁₈ en solution aqueuse à température ambiante

Alors que les blocs de PIPOZ et PEG sont solubles dans l'eau, les extrémités alkyles du TrC₁₈ confèrent au système une amphiphilie à température ambiante et par conséquent, la possibilité d'auto-assemblage dans l'eau. Des solutions aqueuses (1 - 5 g.L⁻¹) de TrC₁₈ ont été examinées par diffusion dynamique de la lumière. Les distributions de tailles (en intensité et en nombre (encart)) des objets formés par le TrC₁₈ en solution pour différentes concentrations en polymère sont présentées à la Figure 4.12. La distribution de tailles en intensité indique la présence de deux populations (distribution bimodale). Le signal de la population majoritaire a un rayon $R_H = 7.5$ nm et est attribuée à la formation des micelles de type « fleur » composées d'un cœur comprenant les extrémités alkyles, une couronne intermédiaire majoritairement composée de PIPOZ et du PEG en surface. La concentration en polymères influence peu leur taille. Obeid *et al.*^{8a} ont rapporté un rayon hydrodynamique similaire dans le cas de solution de PIPOZ téléchélique ($M_n \sim 10$ kg.mol⁻¹). Les plus gros objets diffusants (minoritaires en nombre) ont un rayon hydrodynamique de 75 nm et ce dernier augmente avec la concentration (à 10 g.L⁻¹, $R_H = 105$ nm). Ces objets sont considérés comme étant des réseaux de micelles interconnectées par des points inter-micellaires.¹⁹

Néanmoins, la distribution de tailles en nombre est unimodale avec une seule taille autour de $R_H = 7$ nm. Les objets plus larges sont donc très peu nombreux, puisque leur taille n'apparaît pas sur cette distribution. Comme l'intensité diffusée augmente avec la taille des particules, l'intensité de lumière diffusée par les objets $R_H \sim 75$ nm est importante malgré leur faible nombre.

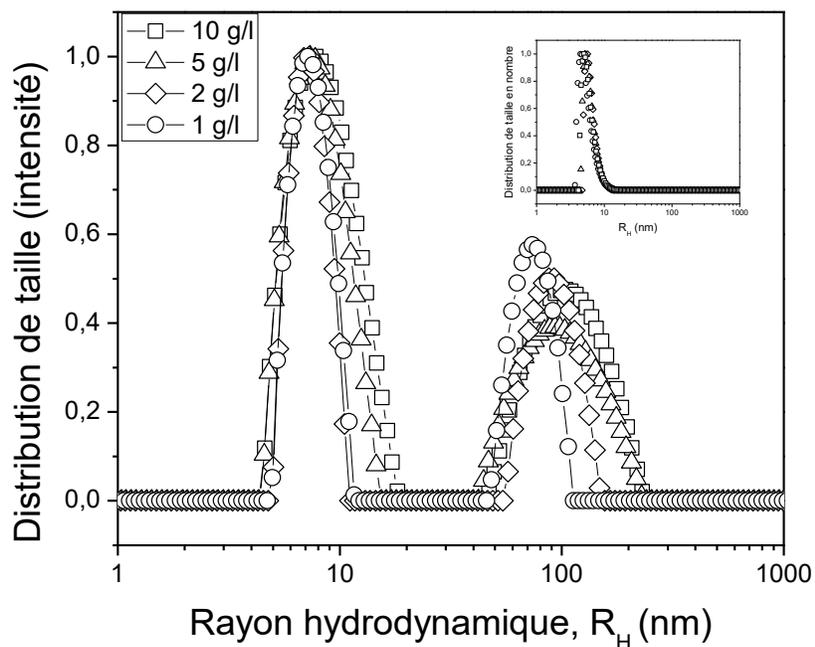


Figure 4.12. Distribution de taille en intensité des objets diffusants dans les solutions de TrC₁₈ en fonction de la concentration en polymère. $T = 21 \text{ }^\circ\text{C}$, $\theta = 90 \text{ }^\circ$. Encart : distribution de taille en nombre.

Les structures micellaires de TrC₁₈ ont été examinées par microscopie électronique TEM (Figure 4.13). Des objets sphériques d'environ 20 nm de diamètre ainsi que des agrégats (plus sombres) de taille proche d'une centaine de nm sont clairement visibles.

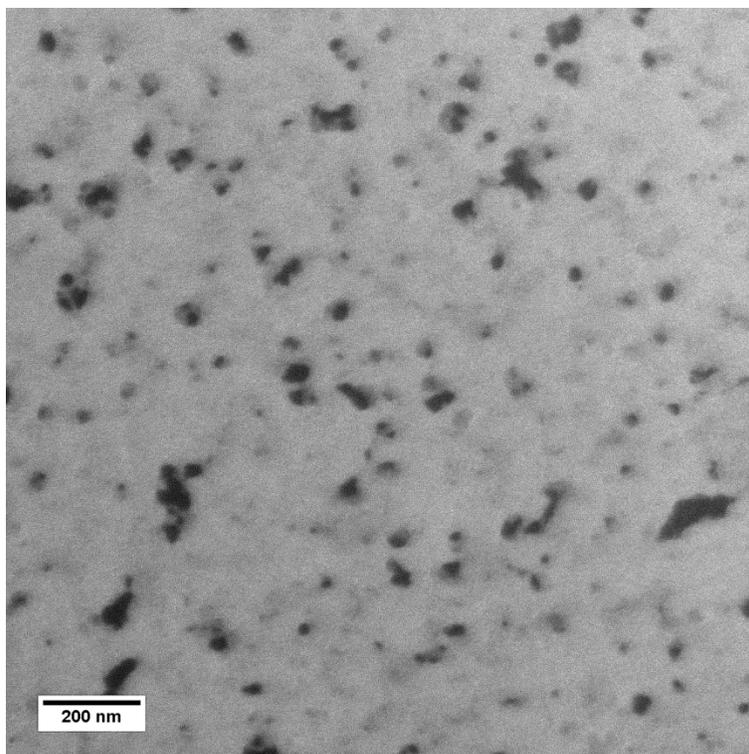


Figure 4.13. Image TEM des micelles de TrC₁₈ (1 g.L⁻¹). Agent de contraste utilisé : acétate d'uranyle (0,5 % en masse dans l'eau).

Des mesures de fluorescence du pyrène dans des solutions aqueuses de TrC₁₈ ont été réalisées afin de déterminer la concentration d'agrégation critique (CAC) du système à température ambiante. Le pyrène est sensible à la polarité de son environnement et se dissout préférentiellement dans les régions hydrophobes. Le rapport d'intensité des première et troisième bandes vibroniques (I_1/I_3) du spectre d'émission du pyrène varie en fonction de la polarité de son environnement. Lorsque la sonde fluorescente est dissoute dans une solution de molécules amphiphiles, la polarité de l'environnement du pyrène change. En dessous de la concentration micellaire critique (CAC) en amphiphiles, ces derniers sont sous forme d'unimères et le pyrène est solubilisé dans l'eau très polaire. Au-delà de la CAC, il se solubilise préférentiellement dans le cœur apolaire des micelles. Il en découle un partitionnement différent des molécules de pyrène lorsque la concentration en amphiphiles est en-dessous ou au-dessus de la CAC de l'échantillon.²⁰ Sa fluorescence est donc différente en présence ou en absence de micelles en milieu aqueux. Les variations du rapport des intensités de fluorescence à 373 nm (I_1) et 383 nm (I_3) en fonction de la concentration en TrC₁₈ sont présentées en Figure 4.14. Le

rapport reste constant ($I_1/I_3 \sim 1,62$) pour des concentrations en TrC₁₈ entre 0 et 0,01 g.L⁻¹. Au-delà de 0,03 g.L⁻¹ le rapport des intensités diminue jusqu'à un plateau autour de $I_1/I_3 \sim 1,25$ pour les plus hautes concentrations en TrC₁₈ étudiées. La valeur de CAC du TrC₁₈, choisie comme la concentration au point initial de la diminution du rapport I_1/I_3 et signalée par une flèche en Figure 4.14, est de 0,034 g.L⁻¹. Cette valeur est quatre fois plus élevée que pour la PIPOZ téléchélique d'extrémités et de masse moléculaire identiques où CAC = 0,009 g.L⁻¹ ($M_n = 10\,300$ g.mol⁻¹). Cela traduit une plus grande hydrophilie du TrC₁₈ comparé à la PIPOZ téléchélique. Cette différence s'explique par la présence du bloc de PEG.

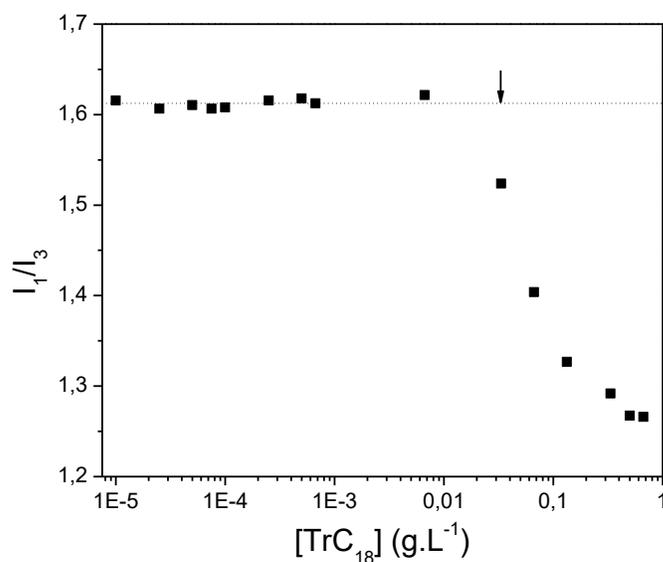


Figure 4.14. Variation du rapport I_1/I_3 du pyrène (10^{-6} mol.L⁻¹) dans les solutions de TrC₁₈ en fonction de la concentration en polymère à $T = 21$ °C.

4.2.2.3. Effet de la température sur les propriétés en solution de TrC₁₈

La variation de transmittance d'une solution aqueuse de TrC₁₈ (1 g.L⁻¹) en fonction de la température sont présentées en Figure 4.15. Le point trouble mesuré est de 37,1 °C, soit 10 °C de moins que celui du TrOH. Cette différence de température est attribuée à la présence de chaînes alkyles terminales qui, de par leur hydrophobie, diminuent la solubilité du polymère. Des différences de points troubles du même ordre de grandeur ont été observées entre des solutions PNIPAMs et PIPOZs et leurs analogues téléchéliques.^{8a, 21}

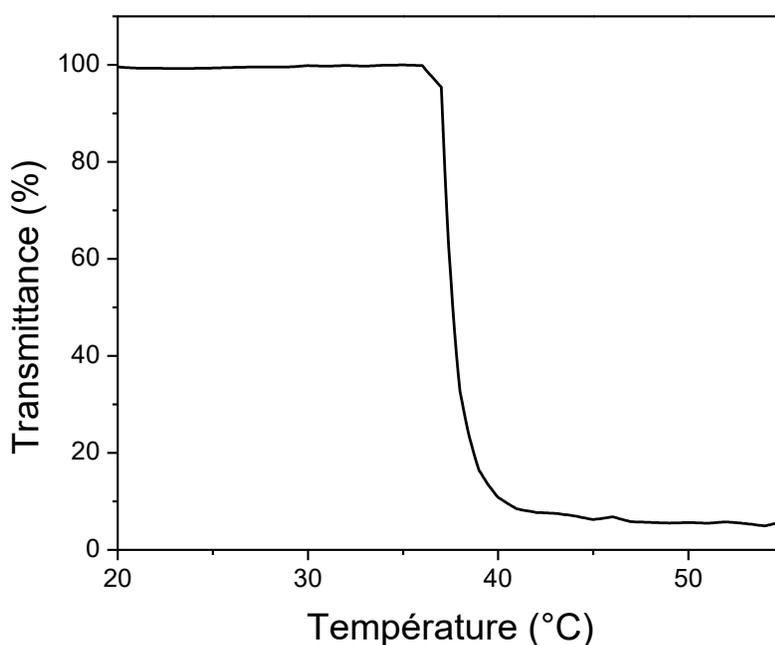


Figure 4.15. Variation de transmittance d'une solution aqueuse de TrC₁₈ (1 g.L⁻¹).

La caractérisation de la solution (1 g.L⁻¹) de TrC₁₈ par diffusion dynamique de la lumière a été effectuée à différentes températures. La variation de taille des objets en solution (issue de la distribution de tailles en intensité) en fonction de la température est présentée à la Figure 4.16. Une augmentation importante du rayon dynamique a été observée. En dessous de T_{cp} , le TrC₁₈ s'assemble sous forme de micelles de types « fleur » dont la taille reste constante ($R_H \sim 8$ nm). Autour de T_{cp} , la taille de ces objets augmente abruptement (> 1 μ m). Ce changement est illustré par la zone grise sur le graphique. Comme dans le cas du TrOH, il est suspecté que ces larges objets soient les gouttes formées lors de la séparation de phase liquide-liquide.

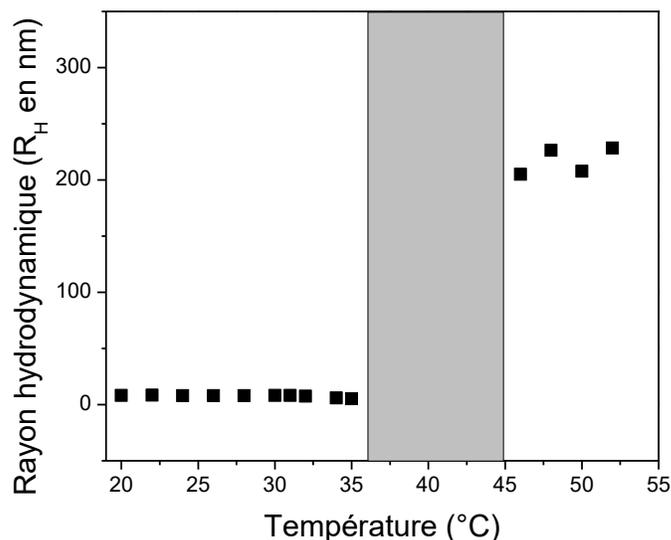


Figure 4.16. Dépendance du rayon hydrodynamique des micelles de TrC₁₈ avec la température. Concentration en polymère : 1 g.L⁻¹, $\theta = 90^\circ$. Par souci de clarté, la population de $R_H \sim 75$ nm présente en dessous de 35 °C dans la solution de TrC₁₈ n'est pas représentée.

Au-delà de 45 °C, des agrégats de rayon hydrodynamique $R_H \sim 210$ nm sont présents en solution et leur taille est stable avec la température. Les blocs de PIPOZ déshydratés s'agrègent et interagissent, par effet hydrophobe, avec d'autres segments de PIPOZ déshydratés exposés. Il est à noter que la taille des agrégats de TrC₁₈ obtenus à haute température est trois fois plus faible que celle des agrégats de PIPOZ téléchélique de masse molaire comparable et aux extrémités -C₁₈H₃₇.^{8a} Le bloc de PEG en couronne est toujours soluble à ces températures et s'il ne permet pas d'éviter l'agrégation des micelles due à l'agrégation des blocs de PIPOZ au cœur des micelles conduisant à la formation de plus gros objets, il affecte néanmoins la taille des agrégats formés par stabilisation stérique.^{7b}

Le thermogramme de la solution de TrC₁₈ présente un endotherme double illustré en Figure 4.17A. La capacité calorifique du TrC₁₈ en solution passe par deux maxima à deux températures : un pic fin en début de transition à une température dénotée par T_1 et un large épaulement centré à T_2 . Des endothermes de forme similaire ont été observés pour des PIPOZ semi- et téléchéliques aux extrémités -C₁₈H₃₇ s'assemblant sous forme de micelles en solution.^{8b} Grâce à des mesures de diffusion des rayons X aux petits angles, de fluorescence et de microcalorimétrie, Obeid *et al.* ont établi l'origine des deux transitions. La première, abrupte,

est la conséquence d'un réarrangement des extrémités alkyles. Lorsque la température augmente, la formation d'agrégats de micelles est favorisée. La proximité des micelles va alors permettre des connections entre elles tant que les segments de PIPOZ ne sont pas complètement déshydratés, c'est-à-dire tant que $T < T_2$. Enfin, la deuxième transition a été associée à la déshydratation du polymère.

L'endotherme a été modélisé par un modèle à plusieurs états (*non-two state model*) afin d'en extraire les valeurs caractéristiques de chaque étape (1 et 2) de la transition. La première transition est caractérisée par une variation abrupte de capacité calorifique autour de $T_1 = 38,7$ °C et une enthalpie de transition (par unité de iPOZ) $\Delta H_1 = 0,90$ kcal.mol⁻¹. La température est proche de T_{cp} et de celle à laquelle la formation de gros agrégats a lieu d'après les résultats de DLS. La deuxième transition, proche de la température de transition de phase du TrOH, a lieu à $T_2 = 47,0$ °C et a une enthalpie de $\Delta H_2 = 1,48$ kJ.mol⁻¹. Les données du TrC₁₈ et du TrOH sont comparées dans le Tableau 4.1. Comme dans le cas du TrOH, l'enthalpie de transition ΔH_2 du TrC₁₈ est bien inférieure à celle de l'homopolymère PIPOZ. Deux phénomènes peuvent être avancés pour justifier cette faible enthalpie de transition de phase. Comme suggéré dans le paragraphe précédent pour la solution de TrOH, tous les segments de PIPOZ ne perdent pas leur hydratation grâce aux segments de PEG environnants qui affectent de façon positive la solubilité des premiers. Autrement, des études sur les PNIPAM^{21b} et PIPOZ^{8b} appuient le fait que la formation de micelles en fleurs conduit à une forte densité de segments de PIPOZ près du cœur alkyles. Cette densité empêche la formation de liaisons hydrogènes entre des segments de PIPOZ proches du cœur des micelles et les molécules d'eau. Une chaîne de PIPOZ téléchélique engagée dans une micelle de type « fleur » formera moins d'interactions avec l'eau, ce qui conduira à une diminution de l'énergie à fournir pour rompre les ponts hydrogènes eau-PIPOZ, et donc à une diminution de ΔH , comparativement à l'homopolymère. Puisque l'enthalpie de transition ΔH_2 du TrC₁₈ est deux fois plus faible que celle de la PIPOZ téléchélique comparable ($\Delta H_2 = 3,30$ kJ.mol⁻¹)^{8b}, on peut penser que les deux phénomènes ont lieu dans les solutions de TrC₁₈.

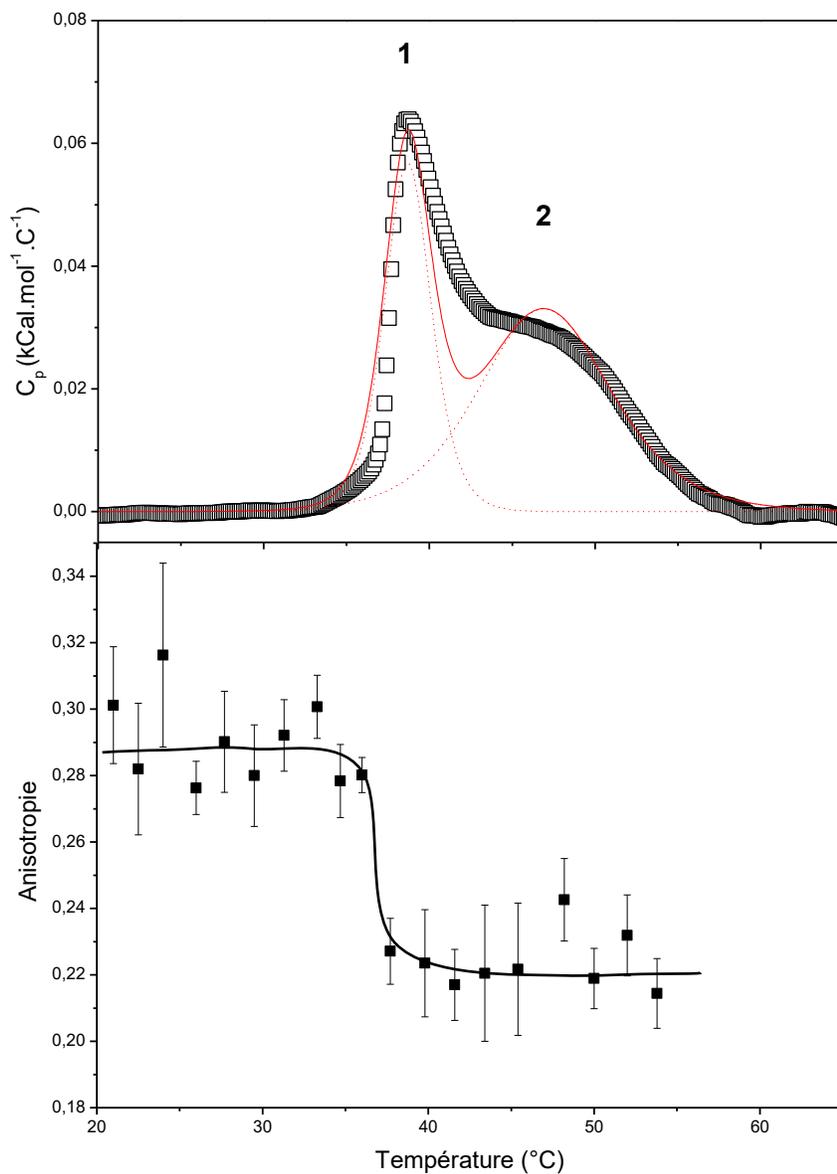


Figure 4.17. (A) Endotherme de solution aqueuse de TrC₁₈ (1 g.L⁻¹) (carrés), sa modélisation (ligne rouge) et sa déconvolution (lignes pointillée rouge) à l'aide d'un modèle « *non-two state* ». (B) Variation de l'anisotropie du DPH (10⁻⁶ mol.L⁻¹) au cœur des micelles de TrC₁₈ (1 g.L⁻¹) en fonction de la température. La ligne est là pour guider la lecture.

Tableau 4.1. Données expérimentales de températures et d'enthalpie de transition (/ unité de iPOZ) mesurées par turbidimétrie et/ou DSC pour des solutions (1 g.L⁻¹) de PIPOZ de TrOH et de TrC₁₈.

	T_{cp} (°C)	T (DSC) (°C)		ΔH (kJ.mol ⁻¹)	
		T_1	T_2	ΔH_1	ΔH_2
PIPOZ (10 kg.mol ⁻¹)	44,0 ^{8b}		42,3		5,80
TrOH	47,2		48,9		2,48
TrC ₁₈	37,1				
		38,7	47,0	0,90	1,48
C ₁₈ -PIPOZ-C ₁₈ (10 kg.mol ⁻¹) ^{8b}	32,1 ^{8b}				
		32,6	42,1	1,30	3,30

Afin de mieux comprendre les évènements prenant place lors de la transition de phase du TrC₁₈, les mesures d'anisotropie de fluorescence du diphenylhexatriène (DPH) en fonction de la température ont été effectuées pour une solution aqueuse de TrC₁₈ (1 g.L⁻¹). De telles mesures permettent d'évaluer les changements de fluidité de l'environnement de la sonde. Le DPH est préférentiellement solubilisé dans des zones hydrophobes et son anisotropie r de fluorescence varie de $r = 0$ dans des milieux fluides à $r = 0,39$ dans des environnements rigides.²² Dans le cas de bicouches lipidiques ou micelles polymériques, r se situe entre 0,20 et 0,30. L'anisotropie du DPH dans une solution d'homopolymère PIPOZ augmente abruptement (0,04 à 0,36) autour de T_{cp} indiquant une solubilisation du DPH dans un environnement rigide lors de l'agrégation des chaînes. À l'inverse, l'anisotropie de cette sonde diminue lorsque la température de polymères téléchéliques augmente indiquant un gain de fluidité à l'intérieur des structures formées.⁸ Les variations d'anisotropie dans une solution de TrC₁₈ en fonction de la température sont représentées en Figure 4.17 B. À température ambiante, l'anisotropie du DPH dans la solution micellaire est autour de 0,29 ce qui est similaire au cas de la PIPOZ téléchélique.^{8a} Lorsque la température augmente, l'anisotropie du DPH diminue jusqu'à $r \sim 0,22$. La température à laquelle cette diminution a lieu coïncide avec T_1 . L'environnement de la sonde et des extrémités alkyles devient plus fluide lors de la première transition. Aucune

variation d'anisotropie supplémentaire n'est observée autour de T_2 , *i.e.* lors de la déshydratation de la PIPOZ. La proximité de T_1 avec celle à laquelle l'anisotropie diminue, ainsi que l'absence de variation de r autour de T_2 renforce l'idée d'un réarrangement de chaînes alkyles en début de transition (T_1) suivi de la déshydratation des segments hydratés de PIPOZ (T_2).

Finalement, des mesures de RMN ^1H de solutions aqueuses (D_2O) de TrC_{18} ont été réalisées à différentes températures. Les spectres RMN ^1H du TrC_{18} à certaines des températures étudiées ainsi que la variation d'intensité avec la température de signaux sélectionnés sont rapportés en Figure 4.18. À 25 °C, les signaux des protons du PEG ($\delta \sim 3,7$ ppm) et de la PIPOZ ($\delta(-\text{CH}_2) = 3,60 - 3,50$ ppm; $\delta(-\text{CH}) = 2,70 - 2,90$ ppm; $\delta(-\text{CH}_3) \sim 1,5$ ppm) sont bien définis car ces blocs sont hydratés et flexibles. Néanmoins les signaux des protons des extrémités octadécyles ($\delta(-\text{CH}_3) \sim 0,9$ ppm et $\delta(-\text{CH}_2) \sim 1,3$ ppm) sont faibles car les protons, confinés au cœur des micelles, ont peu de mobilité. Lorsque la température augmente, l'intensité des signaux des protons de la PIPOZ diminue graduellement, indiquant une perte de mobilité de ces derniers causée par la déshydratation des segments de PIPOZ. La température à laquelle la variation a lieu est inférieure de quelques degrés à T_{cp} car la solution de polymères utilisée pour ces mesures est cinq fois plus concentrée. La diminution d'intensité est plus marquée pour les protons méthyles que pour les méthines de la PIPOZ signifiant une perte de fluidité plus importante autour des extrémités des chaînes latérales. Parallèlement, le bloc central de PEG perd aussi un peu de mobilité comme en atteste la variation de l'intensité des signaux de ses protons (Figure 4.18 B). Cette perte de mobilité a lieu deux degrés au-dessus de celle des protons de la PIPOZ. L'affaiblissement de la mobilité du PEG n'est pas dû à sa thermosensibilité puisque la température de transition de phase du PEG, est bien au-dessus des températures étudiées ici. Dans les micelles, les chaînes de copolymères forment une boucle dont les extrémités alkyles sont au cœur et le PEG en surface. Avoisinant les blocs de PIPOZ qui se déshydratent et s'agrègent, les segments de PEG contraints par la conformation en boucles, perdent en hydratation et deviennent plus rigides.^{6b} Lors de la transition de phase de la PIPOZ dans les micelles de TrC_{18} , les protons méthylene du PEG perdent environ 30% de leur mobilité, les méthines de la PIPOZ 55% et les méthyles 75%. À 55 °C, seuls les signaux des protons du PEG, du squelette de la PIPOZ et des méthyles des groupements latéraux sont encore visibles bien que mal définis.

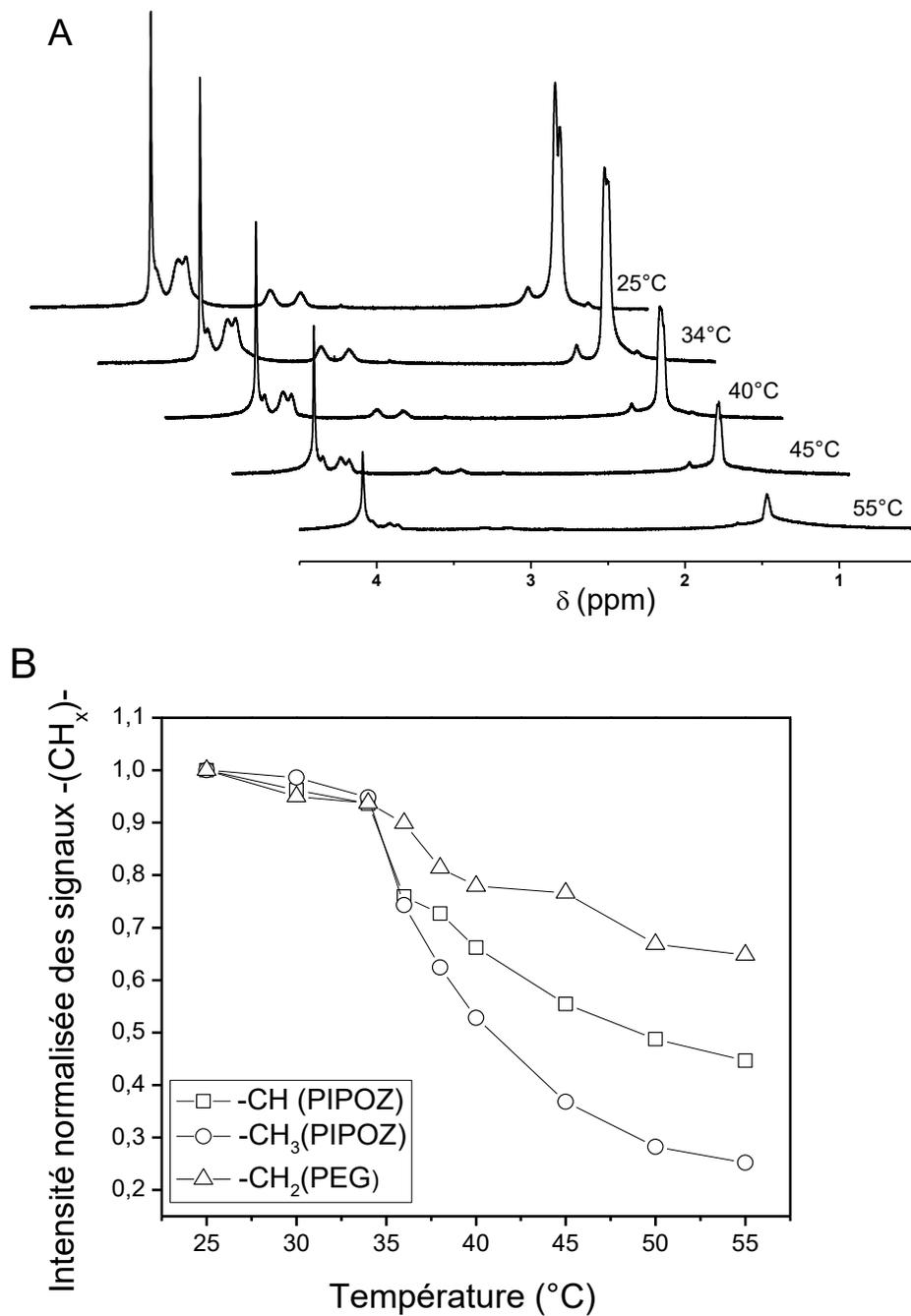


Figure 4.18. (A) Spectres de RMN ^1H de solution de TrC_{18} (5 g.L^{-1}) dans le D_2O . (B) Variations d'intensités normalisées des signaux de protons de la PIPOZ et du PEG avec la température. Les intensités ont été normalisées par leur valeur respective à $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

4.2.2.4. Cristallisation du TrC₁₈ en solution aqueuse

Lors du chauffage prolongé de solutions aqueuses de PIPOZ, le polymère a la capacité de cristalliser. Néanmoins, dans le cas de solutions de micelles de PIPOZ téléchéliques, aucune cristallisation n'a lieu.^{8b} Les auteurs ont suggéré que la contrainte imposée par la formation de boucles de PIPOZ téléchérique lors de la micellisation limite les mouvements des chaînes et empêche leur cristallisation. Afin de voir si la présence de PEG permet la cristallisation des chaînes de PIPOZ, une solution de TrC₁₈ (1 g.L⁻¹) a été chauffée au-dessus de 70 °C pendant 24 heures. Comme dans le cas du TrOH, la solution a été lyophilisée et analysée par diffraction des rayons X. Au préalable, une goutte de la solution a été déposée sur une grille TEM. Les diffractogrammes de la poudre de TrC₁₈ et de PIPOZ téléchérique ($M_n \sim 10 \text{ kg.L}^{-1}$, extrémités – C₁₈H₃₇) sont illustrés en Figure 4.19 A. Alors que celui de la PIPOZ téléchérique ne possède pas de pic défini dû à l'absence de cristallisation, celui du TrC₁₈ en présente deux. Le pic du plan (100) apparaît à $2\theta = 8,17^\circ$ soit $d_{100} = 11,1 \text{ \AA}$ et celui du plan (010) à $2\theta = 18,3^\circ$ soit $d_{100} = 4,10 \text{ \AA}$. Ces valeurs, comme celle du TrOH sont caractéristiques de la cristallisation des blocs de PIPOZ. L'observation par TEM des cristaux formés en solutions a montré des morphologies similaires à celles observées pour le TrOH. Néanmoins la taille des objets, et notamment celle du cœur reliant les fibres, est plus faible dans le cas du TrC₁₈.

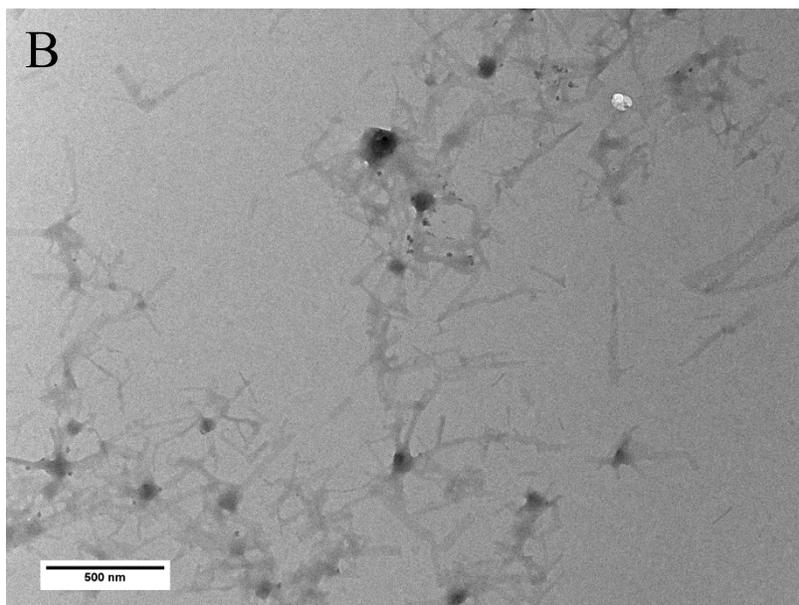
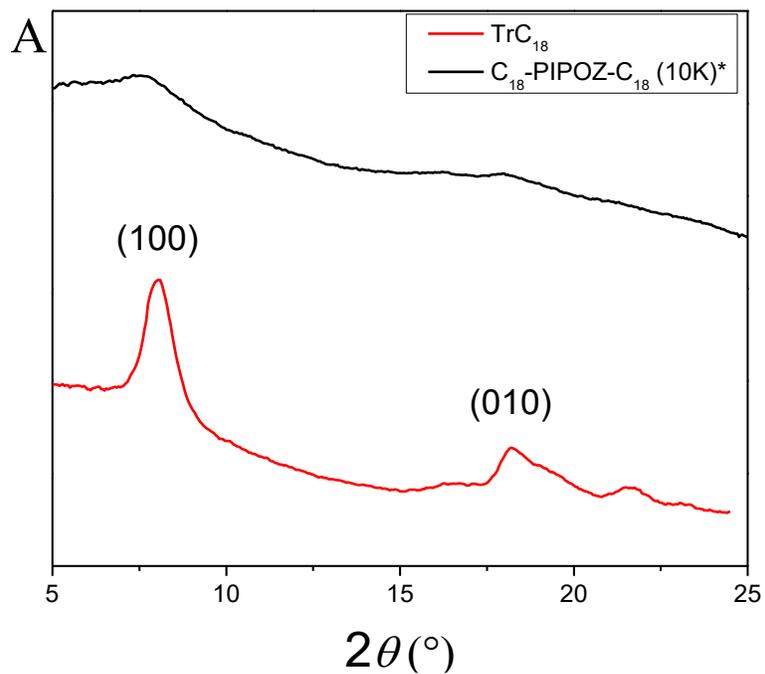


Figure 4.19. (A) Diffractogramme de poudre de TrC₁₈ et PIPOZ téléchélique C₁₈-PIPOZ-C₁₈ (*données issues de la Réf. 8b) après chauffage en solution aqueuse à 70 °C pendant 24 h. (B) Image TEM des cristaux de TrC₁₈ formés en solution après 24h à 70 °C. Agent de contraste : acétate d'uranyle.

Des mesures par spectroscopie infrarouge ont été effectuées après lyophilisation des solutions chauffées au-dessus de T_{cp} . Les échantillons ont été prélevés à différents temps de chauffage. Trois solutions des polymères différents ont été maintenues à 70 °C : du PEG commercial ($M_n = 2 \text{ kg.mol}^{-1}$), du TrC₁₈, et de la PIPOZ téléchélique aux extrémités $-C_{18}H_{37}$ ($M_n = 10 \text{ kg.mol}^{-1}$). Les spectres du PEG commercial utilisé pour la synthèse du macro-amorceur soumis aux mêmes conditions ont été mesurés (*cf.* annexe Figure 4.G) pour s'assurer de l'absence de changements spectroscopiques dus au PEG. Les spectres de la PIPOZ téléchélique (Figure 4.20) n'indiquent pas de changement notable dans la région étudiée. Aucune des bandes attribuées au changement de conformation *gauche-trans* par Katsumoto *et al.*^{13a} n'est visible sur le spectre de la PIPOZ téléchélique même après 24 heures de chauffage en solution. Lorsqu'elle est chauffée longtemps au-dessus de sa température de transition ($T_{cp} = 33.7 \text{ °C}$), la PIPOZ téléchélique ne subit donc pas de changement de conformation. L'absence de changement de conformation dans le cas de la PIPOZ téléchélique ne permet pas à cette dernière de cristalliser en solution aqueuse.^{13a}

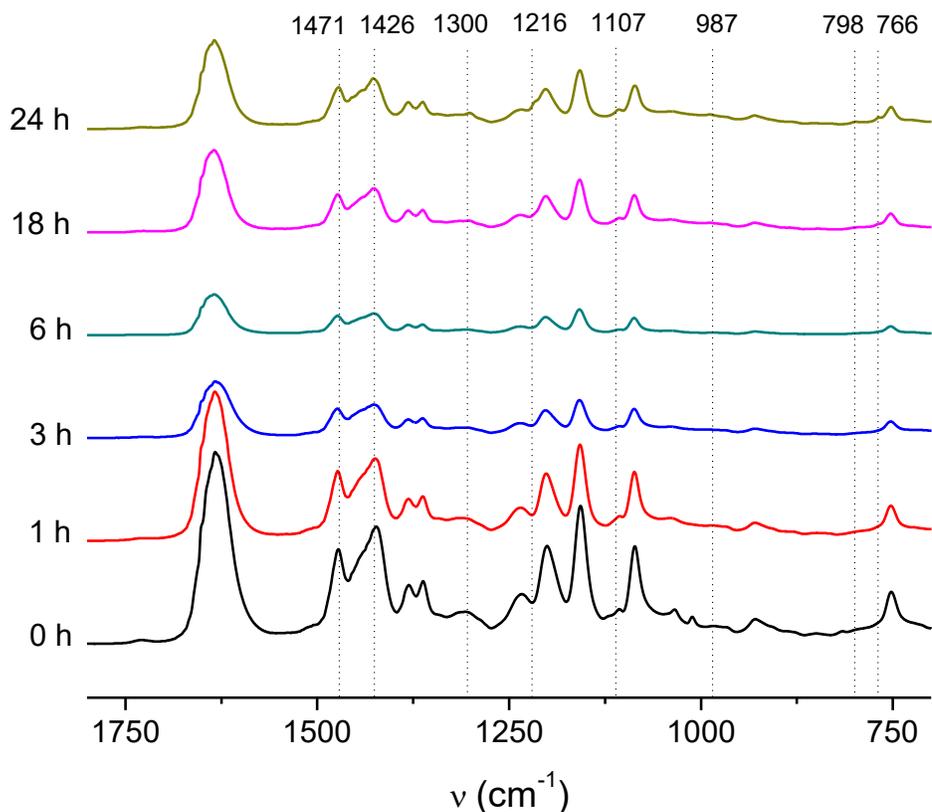


Figure 4.20. Évolution spectroscopique de la PIPOZ téléchélique ($-C_{18}H_{37}$) lyophilisée en fonction du temps de chauffage préalable ($70\text{ }^{\circ}C$) en solution ($1\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$).

Dans le cas du TrC_{18} (Figure 4.21) qui cristallise en solution, les mêmes changements spectroscopiques que pour le TrOH sont observés. Dès trois heures de chauffage, les signaux à 1471 , 1426 et 1216 cm^{-1} s'affinent et les bandes à 1300 , 1107 , 987 , 798 et 766 cm^{-1} apparaissent. Ces signaux, attribués aux vibrations du squelette en conformation *trans* attestent d'un changement de conformation du TrC_{18} menant à sa cristallisation en solution. En comparant les deux systèmes téléchéliques, il apparaît que le changement de conformation de la PIPOZ confiné dans des micelles, puis à haute température au sein d'agrégats, est possible uniquement grâce à la présence du bloc de PEG. Même si cela reste encore à approfondir et à confirmer, de par son hydratation à des températures élevées, le bloc de PEG apporte peut-être, aux segments de PIPOZ environnants, la mobilité nécessaire à leur changement de conformation.

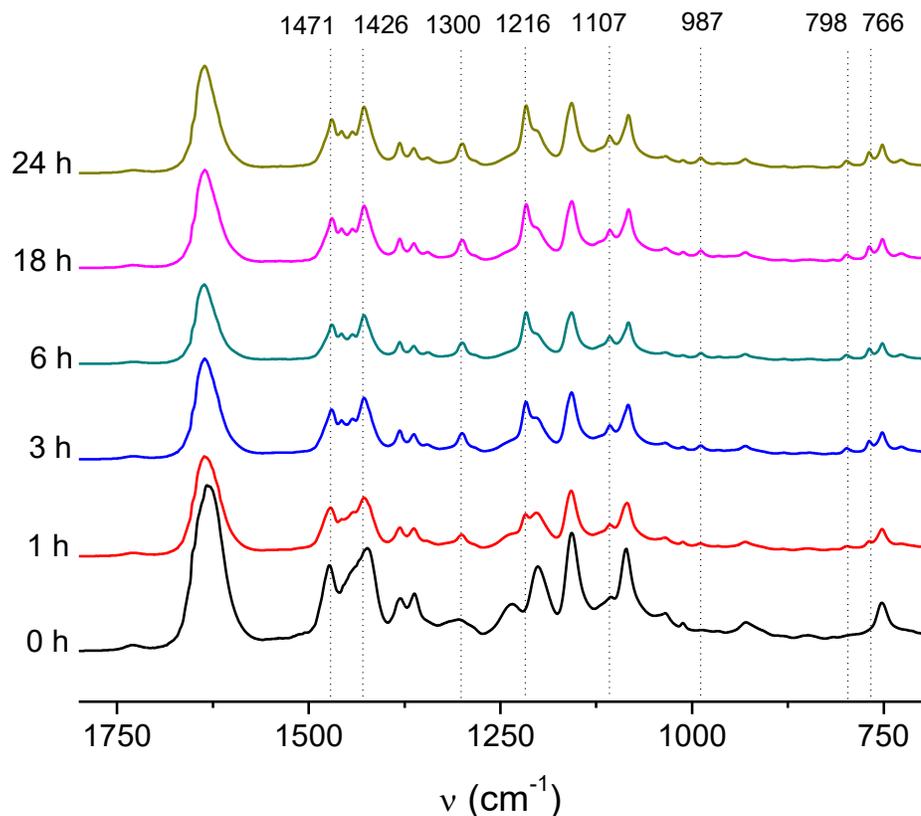


Figure 4.21. Spectres infrarouge du TrC₁₈ lyophilisé après différents temps de chauffage (70 °C) en solution (1g.L⁻¹).

La croissance des fibres cristallines dans la solution aqueuse de TrC₁₈ (1 g.L⁻¹) a été observée par AFM sur des plaques de verres incubées à 70 °C dans la solution de copolymère, retirées à différents temps de chauffage et séchées. Les images de topographie et de phase des plaques retirées manuellement à 0,5, 1, 6 et 24 heures sont présentées en Figure 4.22 A. À 30 minutes, des agrégats de plusieurs centaines de nanomètres sont présents. Le film est peu rigide. Après une heure de chauffage, le film de TrC₁₈ indique la présence de courtes fibres formant un réseau. Ces fibres continuent de croître avec le temps de chauffage. Après 24 heures de chauffage, des structures fibreuses similaires à celles observées pour la PIPOZ et le TrOH sont visibles. Deux zones sur la surface ont été analysées. Une zone dense en échantillon (zone 1) est recouverte d'un réseau de fibres dont la longueur ne dépasse pas 1 μm reliées entre elles par des nœuds d'épaisseur entre 50 et 100 nm. Une zone moins dense (zone 2) présente des

agglomérats isolés de fibres reliées en un nœud central (épaisseur de ~ 100 nm). La longueur des fibres est de plusieurs micromètres. En comparant avec les images AFM du TrOH dans les mêmes conditions (solutions chauffées à 70 °C), il apparaît qu'un temps de chauffage plus long est nécessaire pour obtenir des fibres de TrC₁₈ aussi longues que celle de TrOH. La contrainte imposée par la micellisation du TrC₁₈ retarde le changement de conformation menant à la formation de structures cristallines.

Pour comparaison, une plaque de verre a été incubée dans une solution de PIPOZ téléchélique (1g.L^{-1}). Après 24 heures, la plaque a été retirée et séchée. Les images AFM sont présentées en Figure 4.22 B. Aucune fibre n'est observée et l'échantillon est principalement composé d'agrégats polydisperses. Des contrôles ont aussi été effectués en incubant des plaques de verres dans chacune des solutions (1 g.L^{-1}) de TrC₁₈ ou de PIPOZ téléchélique pendant 24 heures à température ambiante. Les images AFM des plaques séchées (*cf.* annexe Figure 4.I) témoignent de l'absence de corrélation entre le séchage des plaques et la formation de fibres.

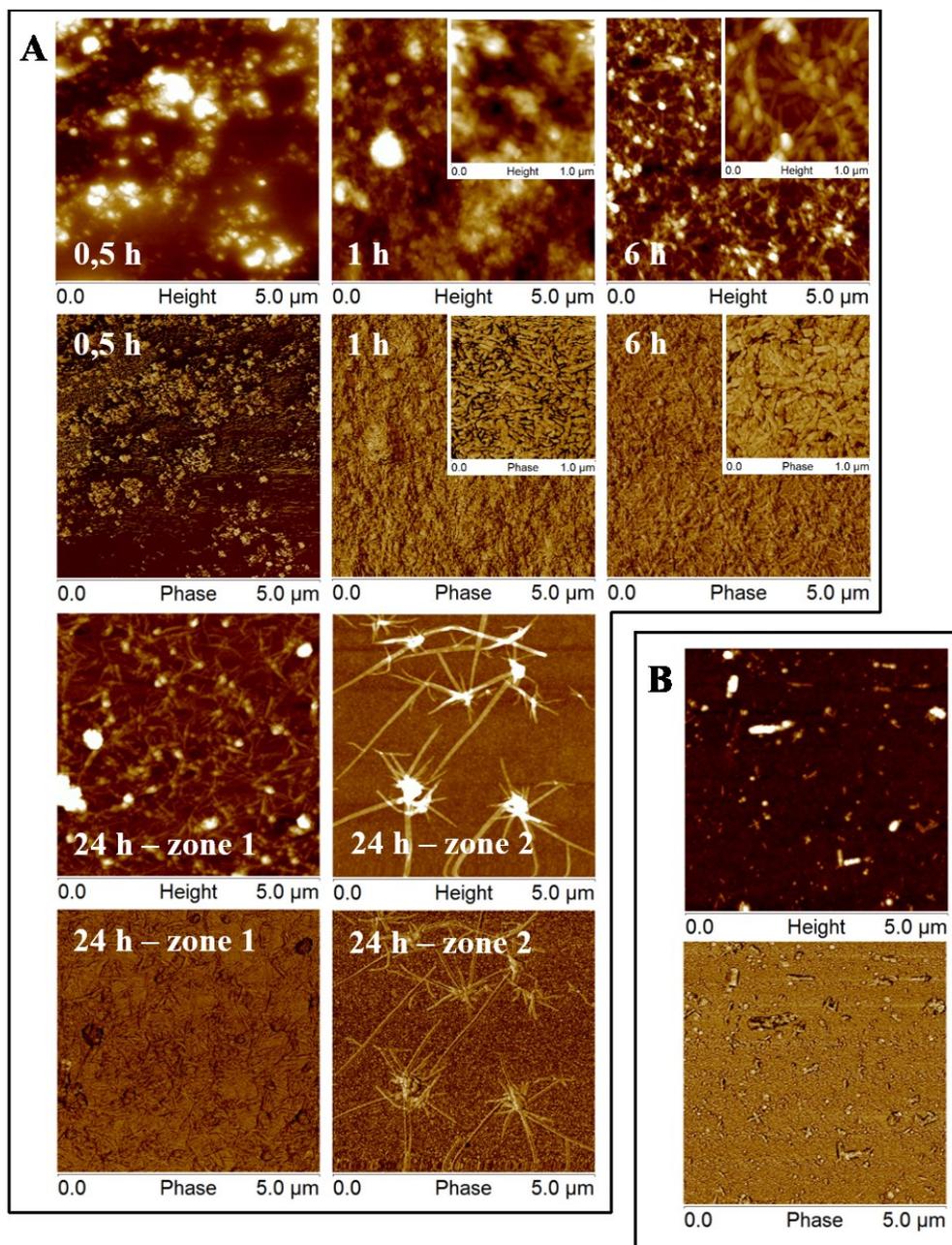


Figure 4.22. (A) Images AFM dans l'air des surfaces des substrats de verre incubés dans une solution de TrC₁₈ (1 g.L⁻¹) à 70 °C. Les substrats ont été retirés de la solution à différents temps de chauffage (0,5 h, 1 h, 6 h et 24 h) puis séchés à l'air libre. (B) Images AFM dans l'air des surfaces d'une plaque de verre séchée après incubation dans une solution (1 g.L⁻¹) de PIPOZ téléchélique (10 kg.mol⁻¹, extrémités -C₁₈H₃₇) à 70 °C pendant 24 heures.

4.3. Conclusion

Deux copolymères à blocs de PIPOZ et PEG ont été synthétisés : le TrOH qui possède des extrémités hydroxy et le TrC₁₈ des extrémités -C₁₈H₃₇. À température ambiante, le copolymère TrOH est totalement soluble dans l'eau alors que le TrC₁₈ s'assemble principalement sous forme de micelles en fleur de rayon hydrodynamique $R_H = 7,5$ nm. Tous les deux sont thermosensibles et leur solution à 1 g.L⁻¹ possède un point trouble de 37,1 et 47,2 °C pour le TrC₁₈ et TrOH respectivement. Cette différence de température est due à la présence de groupements alkyles hydrophobes qui tendent à diminuer la solubilité globale du copolymère TrC₁₈ par rapport au TrOH. L'effet de la température sur leur solution aqueuse est résumé dans le schéma en Figure 4.23. Lorsque la température de la solution de TrOH augmente, cela conduit à la déshydratation des blocs de PIPOZ qui se regroupent par interactions hydrophobes et conduisent à la formation d'agrégats d'une centaine de nanomètres. Dans le cas du TrC₁₈, deux transitions sont observées par microcalorimétrie. La première est attribuée à une réorganisation des chaînes alkyles lors de la formation d'agrégats proche de T_{cp} . La deuxième transition est due à la déshydratation des blocs de PIPOZ et conduit à la diminution de taille des agrégats.

Le chauffage prolongé des solutions de TrOH et TrC₁₈ au-dessus de leur température de transition conduit à la cristallisation des blocs de PIPOZ. Les chaînes principales des deux copolymères subissent un changement de conformation *gauche* à *trans* dès 3 heures de chauffage à 70 °C, qui conduit à la formation de structures cristallines similaires à celles observées pour l'homopolymère PIPOZ.

En comparant ces nouveaux systèmes avec la PIPOZ et la PIPOZ téléchélique, il est possible de remarquer l'effet du bloc de PEG central sur les propriétés en solution. Lorsqu'un segment de PEG de 2 kg.mol⁻¹ est présent sur la chaîne principale de la PIPOZ téléchélique ou non, il augmente la température de transition de phase de ~ 4 °C. L'enthalpie de transition est aussi affectée, étant à peu près deux fois plus faible pour les copolymères (TrOH et TrC₁₈) que pour leurs analogues homopolymères (PIPOZ et PIPOZ téléchéliques aux extrémités -C₁₈H₃₇). Sa présence conduit aussi à la formation d'agrégats plus petits des systèmes téléchéliques au-dessus de la LCST. Enfin, alors que la PIPOZ téléchélique ne cristallise pas en solution, son analogue pégylé TrC₁₈ le peut. L'investigation des interactions entre PEG et PIPOZ (homopolymères) en solution aqueuse permettrait probablement de mieux comprendre l'origine

de la faible enthalpie de transition des copolymères à blocs. Il serait possible de vérifier si les deux interagissent (FT-IR, titration isotherme calorimétrique) et dans quelle mesure. Finalement, des mesures plus approfondies en spectroscopie RMN (mesures des temps de relaxation T_1 , T_2 en fonction de la température) ou infrarouge pourraient permettre de mieux définir le rôle du PEG dans les assemblages ayant lieu à haute température.

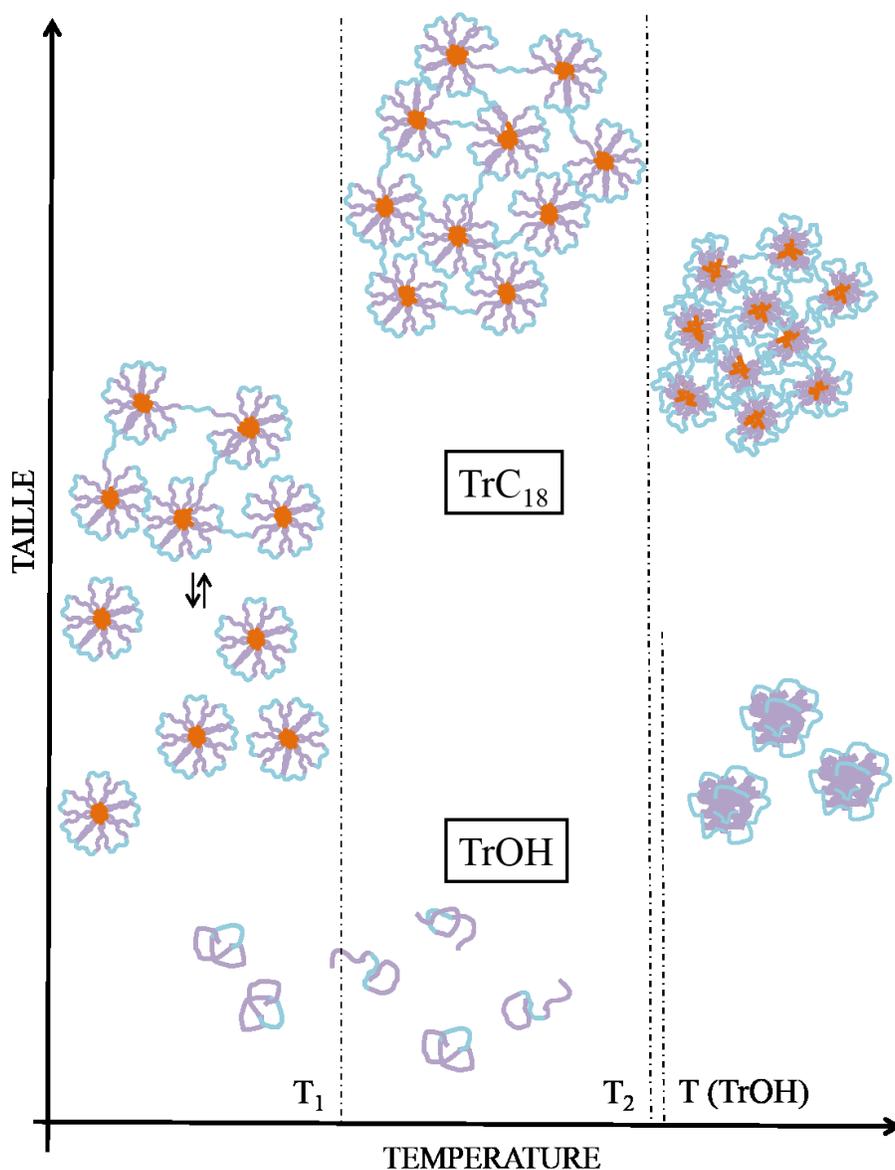


Figure 4.23. Schéma explicatif de l'effet de la température sur les solutions de TrOH et TrC₁₈. Les blocs de PEG sont illustrés en bleu, ceux de PIPOZ en mauve et les extrémités octadécyles du TrC₁₈ en orange.

4.4. Matériel et méthodes

Tous les réactifs mentionnés proviennent de Sigma-Aldrich et les solvants de chez Fisher Scientific. Le 2-isopropyl-2-oxazoline a été préparé à partir de l'isobutyronitrile et le 2-aminoethanol en présence d'acétate de zinc en quantité catalytique, d'après un protocole déjà rapporté²³. Le monomère a ensuite été isolé par extraction et purifié par distillation avec de l'oxyde de baryum.

4.4.1. Préparation du macroamorceur pegylé

Le poly(ethylene glycol) di-*p*-toluenesulfonate (PEG(Ts)₂) utilisé par la suite comme amorceur bifonctionnel pour la polymérisation du 2-isopropyl-2-oxazoline, a été préparé à partir de poly(ethylene glycol) dihydroxylé commercial (PEG(OH)₂, $M_n = 2 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$) selon un protocole déjà publié.²⁴ Dans un ballon, 10 g ($n(\text{OH}) = 0.01 \text{ mol}$) de PEG(OH)₂ ont été dissous dans 50 ml de THF anhydre sous agitation. Le ballon a ensuite été placé dans un bain de glace et 4 équivalents de triéthylamine (5,6 ml) ont été ajoutés suivis de 3 équivalents de chlorure de tosyle (5,72 g). La réaction a été effectuée à température ambiante pendant 48 h. Par la suite, le solvant a été évaporé et le résidu solide redissout dans le méthanol. Une purification par dialyse (Spectra/Por CE membrane : membrane MWCO = $1 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$) contre le méthanol pendant 2 jours puis contre l'eau pendant 2 jours a été effectuée en prenant soin de changer le solvant régulièrement. Le polymère (poudre) a ensuite été récupéré par lyophilisation. Rendement: 8,5 g. RMN ¹H (400 MHz) dans CDCl₃, ppm, δ : 2,47 (s, -CH₃), 3,93-3,31 (m, -CH₂-CH₂-O-), 4,20 (-CH₂-OTs), 7,89-7,73 (dd, -CH).

4.4.2. Synthèse du copolymère tribloc téléchélique poly(2-isopropyl-2-oxazoline)-*b*-poly(éthylene glycol)-*b*-poly(2-isopropyl-2-oxazoline) (TrOH)

Le copolymère à blocs TrOH a été obtenu par polymérisation cationique par ouverture de cycle du 2-isopropyl-2-oxazoline en présence du macroamorceur PEG(Ts)₂. Une quantité de PEG(Ts)₂ (1 g, $n(\text{Ts}) = 0,85 \text{ mmol}$) a été placée dans un ballon Schlenk et séchée sous vide pendant 24h avant de commencer la polymérisation. Le vide a ensuite été cassé par un flux de diazote. L'ajout d'acétonitrile anhydre (15 ml) a permis de dissoudre le macroamorceur. Par la suite, le 2-isopropyl-2-oxazoline (4,5 ml, 39,6 mmol) a été injecté dans la solution de PEG(Ts)₂ et la température du système a été élevée à 65 °C. La polymérisation s'est déroulée pendant 180

heures (à 87% de conversion) et le système a été refroidi à 40 °C. Afin d'obtenir une fonctionnalisation téléchélique par des groupements hydroxy, la polymérisation a été terminée par l'ajout d'une solution méthanolique de KOH (0.1N, 6.0 ml). Le mélange réactionnel a été maintenu à 40 °C pendant une nuit. Après la réaction de terminaison, le mélange a été purifié par dialyse (Spectra/Por CE membrane : MWCO = 6-8 kg.mol⁻¹) contre le méthanol pendant 2 jours puis contre l'eau pendant 2 jours comme décrit précédemment. Le polymère a finalement été isolé par lyophilisation. RMN ¹H (400 MHz) dans CDCl₃, ppm, δ: 1,11 (s, -CO-CH-C(CH₃)₂), 2,70-2,90 (m, -CO-CH-C(CH₃)₂), 3,48 (s, -N-CH₂-CH₂), 3,66 (s, -O-CH₂-CH₂),

4.4.3. Modification hydrophobe des extrémités de chaîne de TrOH

Préparation du α,ω-di-n-octadecyl-poly(2-isopropyl-2-oxazoline)-b-poly(éthylène glycol)-b-poly(2-isopropyl-2-oxazoline) (TrC₁₈)

Le protocole de fonctionnalisation des extrémités de chaînes a été adapté d'après les synthèses de poly(éthylène glycol) et poly(2-isopropyl-2-oxazoline)s modifiés par des groupements alkyls terminaux.^{8a, 25} Sous flux d'azote, une solution de TrOH (0,500 mg, n(OH) = 0,045 mmol) dans du chloroforme anhydre a été chauffée à 60 °C pendant 5 minutes pour assurer une dissolution complète du polymère. La température est maintenue à 60 °C et un premier ajout de n-octadecyl isocyanate (7,5 mg, 0,025 mmol, 0,6 éq.) suivi de 4 gouttes de dilaurate de dibutylétain. Après 12 h de réaction, un deuxième aliquot de n-octadecyl isocyanate (22,5 mg, 1,7 éq.) a été introduit pour garantir une conversion totale des extrémités de chaînes. Le polymère a été ensuite isolé par précipitations (3) dans l'hexane avant d'être re-dissous dans du méthanol et purifié par dialyses (Spectra/Por CE membrane : MWCO = 6-8 kg.mol⁻¹) selon le même protocole que les purifications précédemment décrites. Le polymère a ensuite été isolé par lyophilisation.

4.4.4. Instrumentation

Les mesures de RMN ¹H à température ambiante ont été effectuées sur un spectromètre Bruker Avance 400 (400 MHz). Pour les mesures de RMN ¹H à différentes températures de solutions polymériques aqueuses (D₂O, 99,9% D), un spectromètre Bruker Avance II 700 (700 MHz) a été utilisé. Avant chaque mesure, 20 minutes de stabilisation ont été allouées au système.

La chromatographie d'exclusion (SEC) stérique a été accomplie grâce à un système SEC équipé d'une pompe isocratique, d'un set de colonnes provenant de Tosoh Biosep (TSK-gel α -M et TSK-gel α -3000), d'un détecteur de diffusion de lumière Dawn EOS (Wyatt) et d'un réfractomètre interférométrique Optilab DSP ($\lambda = 690$ nm). Les conditions utilisées pour ces mesures sont : à 40 °C, un volume d'injection de 100 μ l et un flux de 0,5 ml.min⁻¹ avec pour éluant le DMF. Le spectre infrarouge servant à la caractérisation du TrC₁₈ (Figure 4.11 B) a été mesuré par transmittance de pastilles préparées à l'aide de KBr, sur un spectromètre Perkin-Elmer. Le signal a été moyenné à partir de 256 scans d'une résolution de 4 cm⁻¹. Tous les autres spectres infrarouges présentés ont été obtenu sur un FTIR-ATR Thermo Scientific-Nicolet iS10 équipé d'un cristal en ZnSe.

4.4.4.1. Turbidimétrie

Les mesures de transmittance ont été effectuées par spectroscopie UV-Vis à la longueur d'onde $\lambda = 550$ nm sur un appareil équipé d'un module Peltier. La vitesse de chauffage utilisée est de 0,5 °C.min⁻¹. Les valeurs des points troubles ont été déterminées à 80% de transmittance.

4.4.4.2. Diffusion dynamique de la lumière

Les mesures de diffusion de la lumière (DLS) ont été effectuées sur un instrument ALV/LES-5003 équipé d'un goniomètre CGS-3, d'un laser He-Ne de longueur d'onde $\lambda = 633$ nm et d'un bain thermostaté externe. Chaque donnée résulte de la moyenne de trois scans (mesures de fonction d'autocorrélation de la lumière diffusée normalisées par le temps) d'une minute à l'angle $\theta = 90$ °. Le temps de relaxation τ moyen a été calculé par analyse CONTIN basée sur la transformée de Laplace inverse de la fonction de corrélation dynamique normalisée. Dans nos expériences, les relaxations ont montré un caractère diffusionnel dont le temps caractéristique τ est inversement proportionnel au carré du vecteur de diffusion q^2 . Le coefficient de diffusion translationnel D est extrait de la pente de la droite $\tau(q^2)$ et le rayon dynamique R_H de l'équation de Stokes-Einstein :

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta_s R_H} \quad (9)$$

où k_B est la constante de Boltzmann, η_s la viscosité du solvant et T la température.

Les solutions aqueuses de polymères ont été filtrées à travers des filtres seringues PVDF (0,45 µm) avant chaque mesure. Pour les mesures de DLS à différentes températures, les solutions ont été maintenues 20 minutes à chaque température avant acquisition des données.

4.4.4.3. Mesures en spectroscopie de fluorescence

Toutes les mesures en fluorescence ont été faites sur un spectromètre Varian Cary eclipse équipé d'un système d'analyse GRAMS/32 et d'un bain thermostaté avec circulation du même fournisseur.

Détermination de la concentration micellaire critique. La sonde fluorescente utilisée pour ces mesures est le pyrène. Les fentes des deux monochromateurs (excitation et émission) ont été gardées ouvertes à 2.5 nm. La longueur d'onde d'excitation du pyrène a été fixée à 334 nm et les spectres de fluorescence du pyrène ont été enregistrés de 350 à 500 nm pour toutes les solutions.

Les échantillons, de concentration constante en pyrène ($6 \cdot 10^{-7}$ mol.L⁻¹), ont été préparés de la manière suivante : 10 µl de solution mère de pyrène (18 mmol dans 100 ml d'acétone) ont été déposés dans chaque vial et le solvant a été évaporé pendant toute une nuit. Les échantillons (de volume de 3 ml) de concentration variable en TrC₁₈ ont été préparés par dilution d'une solution mère de TrC₁₈ (2 g.L⁻¹) au sein des vials contenant le pyrène. Les concentrations finales en TrC₁₈ vont de $1 \cdot 10^{-5}$ à 1 g.L⁻¹.

Mesures d'anisotropie. La sonde fluorescente employée est le diphenyl-1,3,5-hexatriène (DPH). Les fentes des monochromateurs ont été fixées à 2,5 nm et les longueurs d'onde d'excitation et d'émission respectivement à 360 et 428 nm. L'anisotropie de fluorescence a été calculée selon l'équation suivante :

$$r = \frac{I_{VV} - G \times I_{VH}}{I_{VV} + 2G \times I_{VH}} \quad (10)$$

où $G = I_{VH}/I_{HH}$ est un facteur de correction instrumental et I_{VV} , I_{VH} et I_{HH} représentent les intensités d'émission résultantes à 428 nm. Le premier indice indique la polarisation (V : verticale, H : horizontale) de la lumière d'excitation et le second celui de la polarisation de la lumière émise.

10 μl d'une solution mère de DPH dans le THF ($[\text{DPH}] = 0,5 \cdot 10^{-3} \text{ mol. L}^{-1}$) ont été versés dans un vial. Le THF a été évaporé sous flux d'azote. De l'eau et une solution mère de TrC_{18} ont été ajoutées de manière à obtenir une solution avec des concentrations finales suivantes $[\text{DPH}] = 1 \cdot 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$ et $[\text{TrC}_{18}] = 1 \text{ g.L}^{-1}$. Le mélange a été agité mécaniquement à température ambiante pendant 1 nuit avant les mesures. Pour les mesures, l'échantillon a été chauffé de 23 à 53 $^{\circ}\text{C}$ à vitesse constante de 2 $^{\circ}\text{C.min}^{-1}$ dans l'instrument et l'anisotropie a été régulièrement déterminée à des températures fixes.

4.4.4.4. Microcalorimétrie différentielle à balayage

Les endothermes ont été obtenus sur un microcalorimètre VP-DSC (MicroCal Inc.). Le volume de la cellule est de 0,517 mL. Trois cycles de chauffage/refroidissement ont été appliqués aux solutions polymères (2,5 g.L^{-1}) préalablement dégazées (10 minutes). Avant chaque cycle, la température est maintenue à 10 $^{\circ}\text{C}$ pendant 1 heure. L'échantillon est ensuite chauffé à une vitesse de 1 $^{\circ}\text{C.min}^{-1}$ de 10 à 70 $^{\circ}\text{C}$ et refroidi à la même vitesse par la suite. Les données obtenues ont été corrigées (soustraction du blanc (eau), correction de la ligne de base et normalisation par la concentration) et analysées par le logiciel fourni (Origin VP-DSC) par le fabricant.

4.4.4.5. Diffraction des rayons X

Les diffractogrammes DRX ont été obtenus sur un diffractomètre Bruker (D8 discover) équipé d'un détecteur bidimensionnel Bruker AXS et utilisant une radiation $\text{Cu K-}\alpha$ ($\lambda = 1,542 \text{ \AA}$). Les échantillons ont été préparés par lyophilisation de solutions (1 g.L^{-1}) de TrOH ou TrC_{18} chauffées à 70 $^{\circ}\text{C}$ pendant 24 h. Les poudres ont été insérées dans un capillaire d'un mm (Charles Supper). Les distances d ont été déterminées à partir du maximum des pics de diffraction en utilisant la loi de Bragg.

4.4.4.6. Microscopie électronique à transmission

Les échantillons (micelles de TrC_{18} et cristaux de TrOH et TrC_{18}) ont été observés grâce à un microscope électronique à transmission Tecnai T¹² fonctionnant à 120 kV. Tous les échantillons ont été préparés de la manière suivante : 10 μL de la solution de polymère (micelles ou agrégats) ont été déposés sur une grille de cuivre (200 mesh) recouverte d'un film

Carbone/Formvar. Après séchage, 5 μL d'une solution aqueuse d'acétate d'uranyle (0,5 % masse) ont été versés sur les échantillons pour un meilleur contraste en imagerie.

4.4.4.7. Microscopie à force atomique (AFM).

Les surfaces des substrats de verre (BK7) incubés dans les solutions de différents polymères (TrOH, TrC₁₈, PIPOZ téléchélique) ont été imagées par un microscope Veeco Dimension 5000 (Digital Instruments) équipé d'un contrôleur Nanoscope V (Bruker/Veeco, Santa Barbara, CA, USA). Toutes les images ont été obtenues en mode tapping avec une vitesse de balayage de 1 Hz à température ambiante et dans l'air. Les micro-leviers en silicone (ACTA from AppNano) utilisés ont une fréquence de résonance proche de 300 kHz, une constante de rappel de ~ 42 N/m et un rayon de la pointe inférieur à 10 nm. Toutes les images ont été acquises avec un facteur moyen (20 - 30%) d'amortissement de l'oscillation de la pointe.

Les échantillons ont été préparés de la façon suivante : des plaques de verres ($\sim 10 \times 10$ mm) ont été nettoyées à l'aide d'une solution piranha (3 : 1 acide sulfurique/péroxyde d'hydrogène) et soigneusement rincées à l'eau déionisée. Après séchage à l'azote, les plaques ont été incubées dans des vials contenant les solutions polymères d'intérêt (1 g.L⁻¹). À temps zéro, les vials sont placés dans un bain thermostaté à 70 °C. Les plaques sont ensuite retirées des solutions à différents temps de chauffage et séchées avant les observations microscopiques.

4.5. Références

1. Naskar B., Ghosh S., Moulik S. P., *Solution Behavior of Normal and Reverse Triblock Copolymers (Pluronic L44 and 10R5) Individually and in Binary Mixture*. Langmuir, **2012**, 28 (18), 7134-7146.
2. Piao L., Dai Z., Deng M., Chen X., Jing X., *Synthesis and Characterization of PCL/PEG/PCL Triblock Copolymers by using Calcium Catalyst*. Polymer, **2003**, 44 (7), 2025-2031.
3. Xu R., Winnik M. A., Riess G., Chu B., Croucher M. D., *Micellization of Polystyrene-Poly(ethylene oxide) Block Copolymers in Water. 5. A Test of the Star and Mean-Field Models*. Macromolecules, **1992**, 25 (2), 644-652.
4. (a) Hong C.-Y., You Y.-Z., Pan C.-Y., *Synthesis and Characterization of well-defined Diblock and Triblock Copolymers of Poly(N-isopropylacrylamide) and Poly(ethylene oxide)*. J. Polym. Sci., Part A : Polym. Chem., **2004**, 42 (19), 4873-4881; (b) Tang X., Liang X., Yang Q., Fan X., Shen Z., Zhou Q., *AB2-type Amphiphilic Block Copolymers Composed of Poly(ethylene glycol) and Poly(N-isopropylacrylamide) via Single-Electron Transfer Living Radical Polymerization: Synthesis and Characterization*. J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem., **2009**, 47 (17), 4420-4427.
5. Virtanen J., Baron C., Tenhu H., *Grafting of Poly(N-isopropylacrylamide) with Poly(ethylene oxide) under Various Reaction Conditions*. Macromolecules, **2000**, 33 (2), 336-341.
6. (a) de Graaf A. J., Azevedo Próspero dos Santos I. I., Pieters E. H. E., Rijkers D. T. S., van Nostrum C. F., Vermonden T., Kok R. J., Hennink W. E., Mastrobattista E., *A Micelle-Shedding Thermosensitive Hydrogel as Sustained Release Formulation*. J. Controlled Release, **2012**, 162 (3), 582-590; (b) de Graaf A. J., Boere K. W. M., Kemmink J., Fokkink R. G., van Nostrum C. F., Rijkers D. T. S., van der Gucht J., Wienk H., Baldus M., Mastrobattista E., Vermonden T., Hennink W. E., *Looped Structure of Flowerlike Micelles Revealed by 1H NMR Relaxometry and Light Scattering*. Langmuir, **2011**, 27 (16), 9843-9848.
7. (a) Teodorescu M., Negru I., Stanescu P. O., Draghici C., Lungu A., Sârbu A., *Thermogelation Properties of Poly(N-isopropylacrylamide) - block - Poly(ethylene glycol) - block - Poly(N-isopropylacrylamide) Triblock Copolymer Aqueous Solutions*. React. Funct.

- Polym., **2010**, *70* (10), 790-797; (b) Lin H.-H., Cheng Y.-L., *In-Situ Thermoreversible Gelation of Block and Star Copolymers of Poly(ethylene glycol) and Poly(N-isopropylacrylamide) of Varying Architectures*. *Macromolecules*, **2001**, *34* (11), 3710-3715.
8. (a) Obeid R., Maltseva E., Thunemann A. F., Tanaka F., Winnik F. M., *Temperature Response of Self-Assembled Micelles of Telechelic Hydrophobically Modified Poly(2-alkyl-2-oxazoline)s in Water*. *Macromolecules*, **2009**, *42* (6), 2204-2214; (b) Obeid R., Tanaka F., Winnik F. M., *Heat-Induced Phase Transition and Crystallization of Hydrophobically End-Capped Poly(2-isopropyl-2-oxazoline)s in Water*. *Macromolecules*, **2009**, *42* (15), 5818-5828.
9. Guner P. T., Miko A., Schweinberger F. F., Demirel A. L., *Self-Assembled Poly(2-ethyl-2-oxazoline) Fibers in Aqueous Solutions*. *Polym. Chem.*, **2012**, *3* (2), 322-324.
10. (a) Jin R.-H., *Colloidal Crystalline Polymer Generated in situ from Growing Star Poly(oxazolines)*. *J. Mater. Chem.*, **2003**, *13* (4), 672-675; (b) Morimoto N., Obeid R., Yamane S., Winnik F. M., Akiyoshi K., *Composite Nanomaterials by Self-Assembly and Controlled Crystallization of Poly(2-isopropyl-2-oxazoline)-grafted Polysaccharides*. *Soft Matter*, **2009**, *5* (8), 1597-1600; (c) Legros C., De Pauw-Gillet M.-C., Tam K. C., Taton D., Lecommandoux S., *Crystallisation-driven Self-Assembly of Poly(2-isopropyl-2-oxazoline)-block-poly(2-methyl-2-oxazoline) above the LCST*. *Soft Matter*, **2015**, *11* (17), 3354-3359.
11. (a) Oleszko N., Utrata-Wesołek A., Wałach W., Libera M., Hercog A., Szeluga U., Domański M., Trzebiecka B., Dworak A., *Crystallization of Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) in Organic Solutions*. *Macromolecules*, **2015**, *48* (6), 1852-1859; (b) Diehl C., Dambowsky I., Hoogenboom R., Schlaad H., *Self-Assembly of Poly(2-alkyl-2-oxazoline)s by Crystallization in Ethanol–Water Mixtures Below the Upper Critical Solution Temperature*. *Macromol. Rapid Commun.*, **2011**, *32* (21), 1753-1758.
12. Demirel A. L., Meyer M., Schlaad H., *Formation of Polyamide Nanofibers by Directional Crystallization in Aqueous Solution*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46* (45), 8622-8624.
13. (a) Katsumoto Y., Tsuchiizu A., Qiu X., Winnik F. M., *Dissecting the Mechanism of the Heat-Induced Phase Separation and Crystallization of Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) in Water through Vibrational Spectroscopy and Molecular Orbital Calculations*. *Macromolecules*, **2012**, *45* (8), 3531-3541; (b) Li T., Tang H., Wu P., *Molecular Evolution of Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) Aqueous Solution during the Liquid–Liquid Phase Separation and Phase Transition*

Process. Langmuir, **2015**, *31* (24), 6870-6878; (c) Sun S., Wu P., *From Globules to Crystals: a Spectral Study of poly(2-isopropyl-2-oxazoline) Crystallization in hot Water*. *PCCP*, **2015**, *17*, 32232-32240.

14. Sun S., Wu P., *Conformational Changes in the Heat-induced Crystallization of Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) in the Solid State*. *PCCP*, **2015**, *17* (46), 31084-31092.

15. Jordan R., Martin K., Räder H. J., Unger K. K., *Lipopolymers for Surface Functionalizations. I. Synthesis and Characterization of Terminal Functionalized Poly(N-propionylethylenimine)s*. *Macromolecules*, **2001**, *34* (26), 8858-8865.

16. Diab C., Akiyama Y., Kataoka K., Winnik F. M., *Microcalorimetric Study of the Temperature-Induced Phase Separation in Aqueous Solutions of Poly(2-isopropyl-2-oxazolines)*. *Macromolecules*, **2004**, *37* (7), 2556-2562.

17. (a) Korchagina E. V., Qiu X.-P., Winnik F. M., *Effect of Heating Rate on the Pathway for Vesicle Formation in Salt-Free Aqueous Solutions of Thermosensitive Cationic Diblock Copolymers*. *Macromolecules*, **2013**, *46* (6), 2341-2351; (b) Takahashi R., Sato T., Terao K., Qiu X.-P., Winnik F. M., *Self-Association of a Thermosensitive Poly(alkyl-2-oxazoline) Block Copolymer in Aqueous Solution*. *Macromolecules*, **2012**, *45* (15), 6111-6119.

18. Virtanen J., Baron C., Tenhu H., *Grafting of Poly(N-isopropylacrylamide) with Poly(ethylene oxide) under Various Reaction Conditions*. *Macromolecules*, **1999**, *33* (2), 336-341.

19. (a) Semenov A. N., Joanny J. F., Khokhlov A. R., *Associating polymers: Equilibrium and linear viscoelasticity*. *Macromolecules*, **1995**, *28* (4), 1066-1075; (b) Alami E., Almgren M., Brown W., François J., *Aggregation of Hydrophobically End-Capped Poly(ethylene oxide) in Aqueous Solutions. Fluorescence and Light-Scattering Studies*. *Macromolecules*, **1996**, *29* (6), 2229-2243.

20. (a) Kalyanasundaram K., Thomas J. K., *Environmental effects on vibronic band intensities in pyrene monomer fluorescence and their application in studies of micellar systems*. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99* (7), 2039-2044; (b) Valeur B., Berberan-Santos M. N., *Environmental Effects on Fluorescence Emission*. In *Molecular Fluorescence*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2012, pp 109-140.

21. (a) Kujawa P., Segui F., Shaban S., Diab C., Okada Y., Tanaka F., Winnik F. M., *Impact of End-Group Association and Main-Chain Hydration on the Thermosensitive Properties of*

- Hydrophobically Modified Telechelic Poly(N-isopropylacrylamides) in Water*. *Macromolecules*, **2005**, *39* (1), 341-348; (b) Kujawa P., Tanaka F., Winnik F. M., *Temperature-Dependent Properties of Telechelic Hydrophobically Modified Poly(N-isopropylacrylamides) in Water: Evidence from Light Scattering and Fluorescence Spectroscopy for the Formation of Stable Mesoglobules at Elevated Temperatures*. *Macromolecules*, **2006**, *39* (8), 3048-3055.
22. Lakowicz J. R., *Principles of fluorescence spectroscopy*. 3rd ed.; Springer: New York, 2006, p xxvi, 954 p.
23. (a) Witte H., Seeliger W., *Cyclische Imidsäureester aus Nitrilen und Aminoalkoholen*. *Liebigs Ann. Chem.*, **1974**, *1974* (6), 996-1009; (b) Huber S., Hutter N., Jordan R., *Effect of end group polarity upon the lower critical solution temperature of poly(2-isopropyl-2-oxazoline)*. *Colloid. Polym. Sci.*, **2008**, *286* (14-15), 1653-1661.
24. Dust J. M., Fang Z. H., Harris J. M., *Proton NMR Characterization of Poly(ethylene glycols) and Derivatives*. *Macromolecules*, **1990**, *23* (16), 3742-3746.
25. (a) Kaczmarek J. P., Glass J. E., *Synthesis and Solution Properties of Hydrophobically Modified Ethoxylated Urethanes with Variable Oxyethylene Spacer Lengths*. *Macromolecules*, **1993**, *26* (19), 5149-5156; (b) Ma S. X., Cooper S. L., *Shear Thickening in Aqueous Solutions of Hydrocarbon End-Capped Poly(ethylene oxide)*. *Macromolecules*, **2001**, *34* (10), 3294-3301.

4.6. Annexe

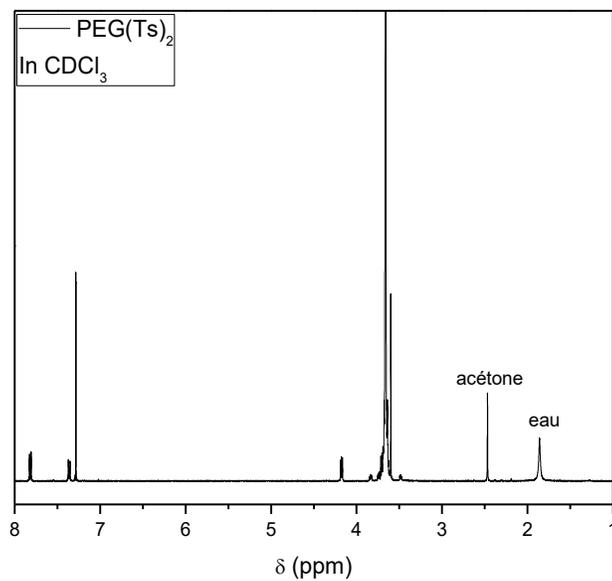


Figure 4.A. Spectre RMN ^1H du macro-amorceur PEG ($2 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$) di-tosyle dans le CDCl₃.

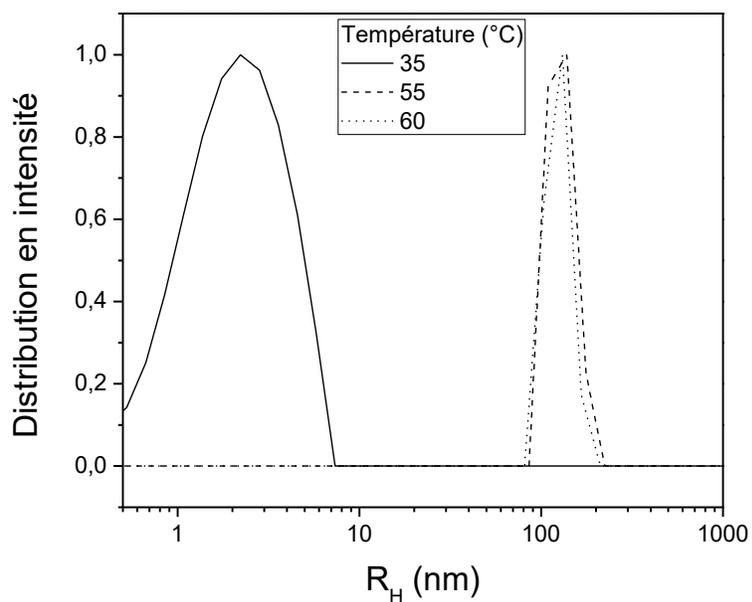


Figure 4.B. Distributions de taille en intensité des objets formés dans la solution de TrOH ($1 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) en dessous et au-dessus de T_{cp} ($47,2 \text{ }^\circ\text{C}$).

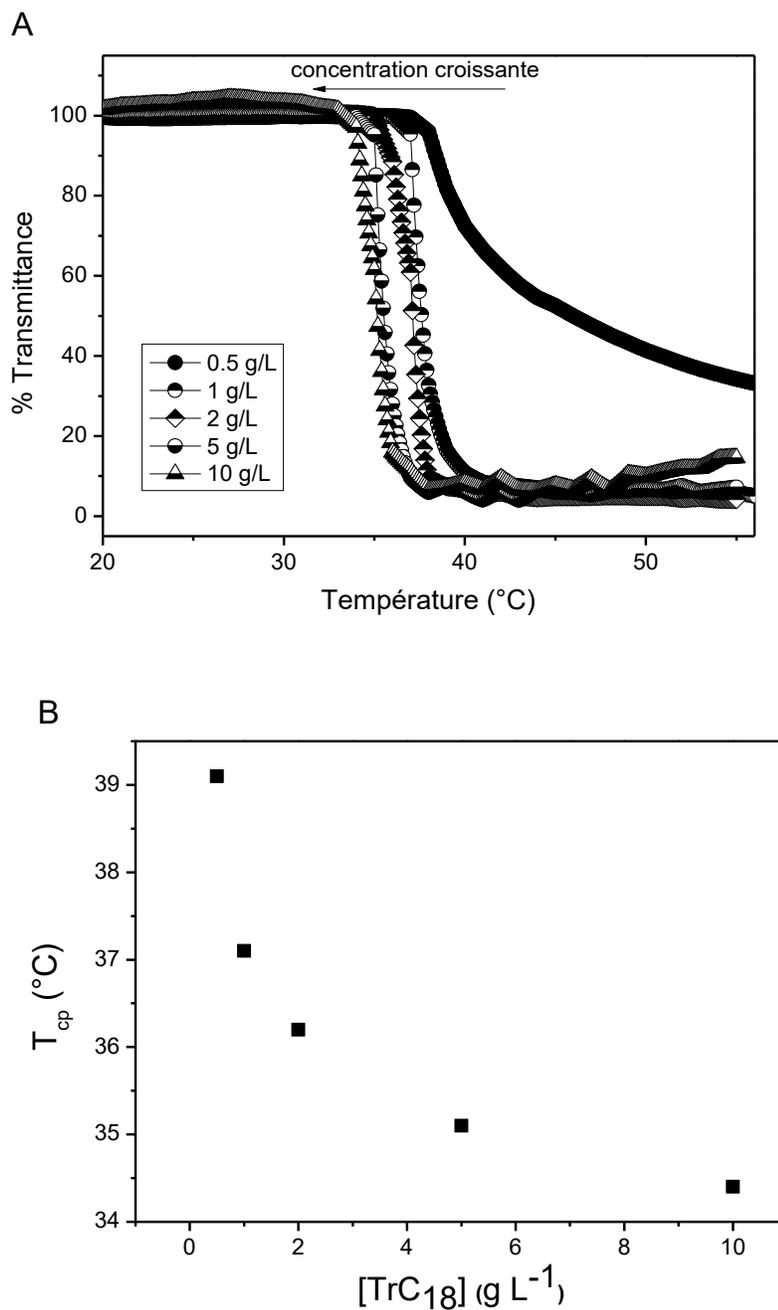


Figure 4.C. Effet de la concentration en TrC₁₈ sur le point trouble de la solution. (A) courbe de transmittance de solution de TrC₁₈ de concentration variant de 0,5 à 10 g.L⁻¹. (B) Variation du point trouble de la solution (mesuré à 80% de transmittance) avec la concentration en TrC₁₈.

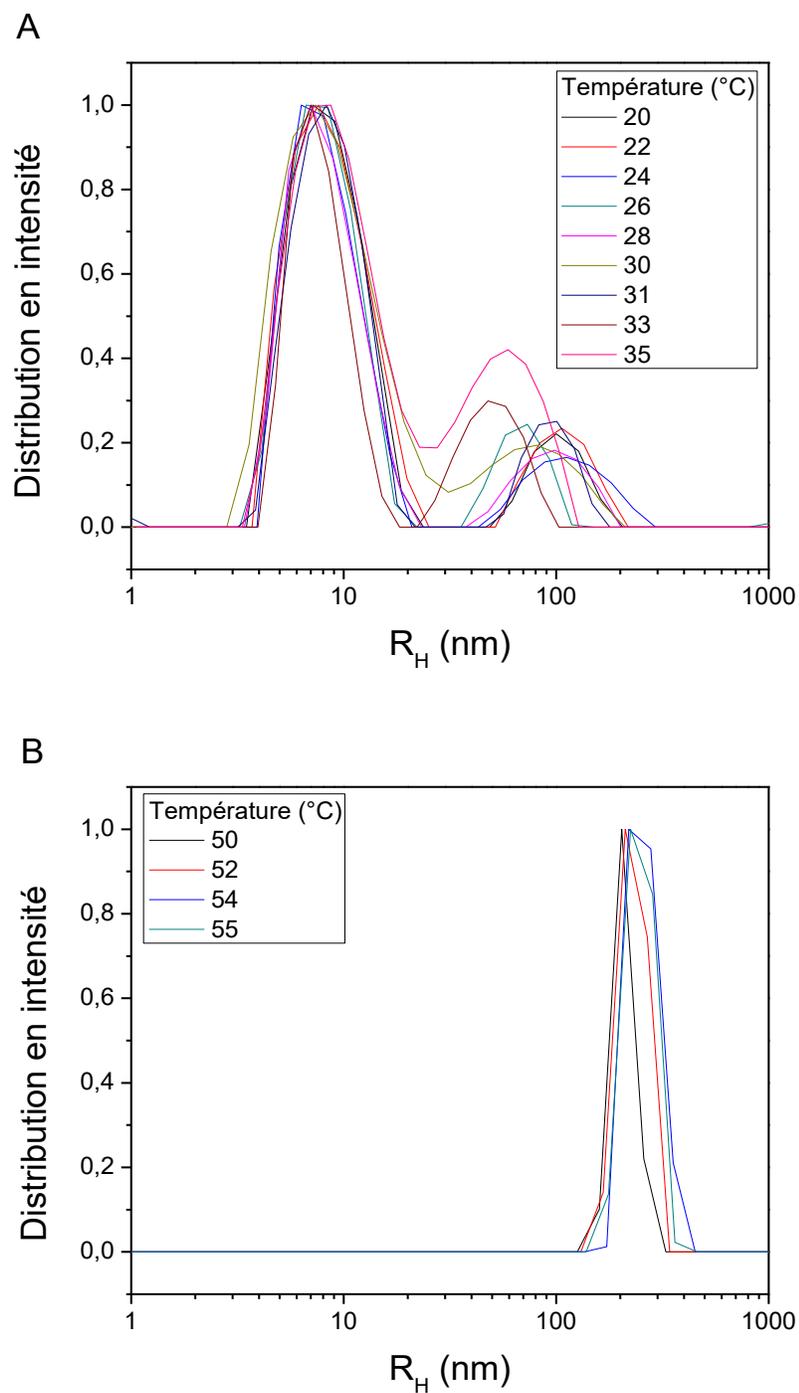


Figure 4.D. Distribution de taille des objets formés dans la solution (1 g.L^{-1}) de TrC_{18} à des températures en dessous (A) et au-dessus (B) de T_{cp} .

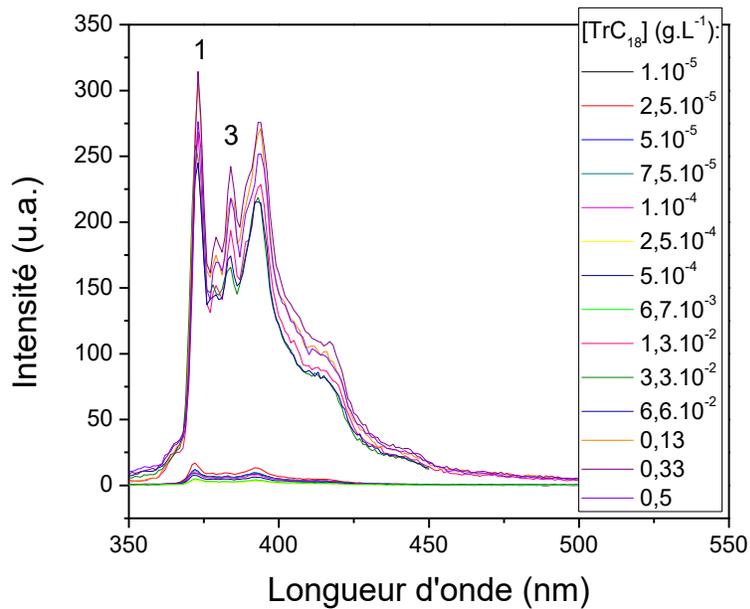


Figure 4.E. Spectres d'émission du pyrène (10⁻⁶ M) dans des solutions de TrC₁₈ de différentes concentrations ayant servi à la détermination de la CAC du polymère. $\lambda_{\text{ex}} = 334$ nm.

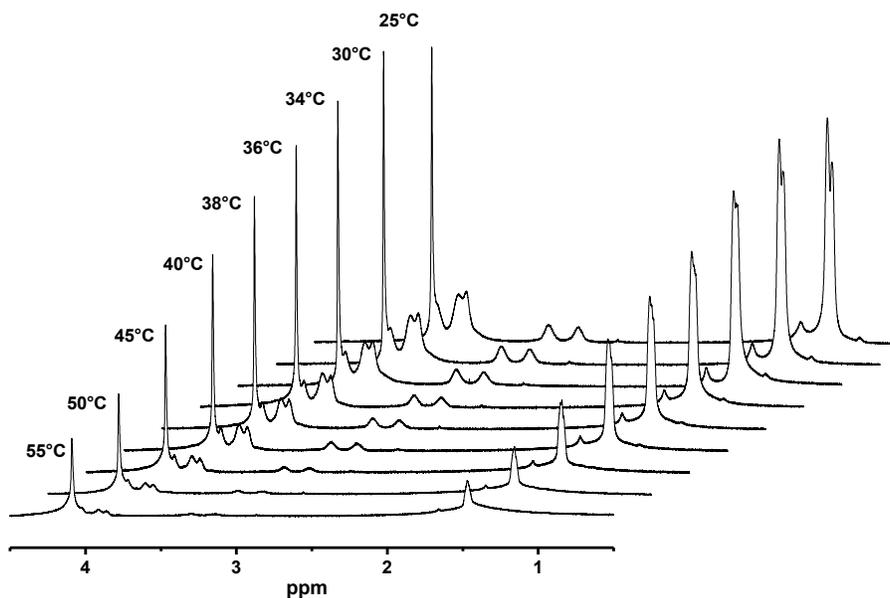


Figure 4.F. Spectres RMN ¹H du TrC₁₈ (10 g.L⁻¹) dans le D₂O à toutes les températures étudiées.

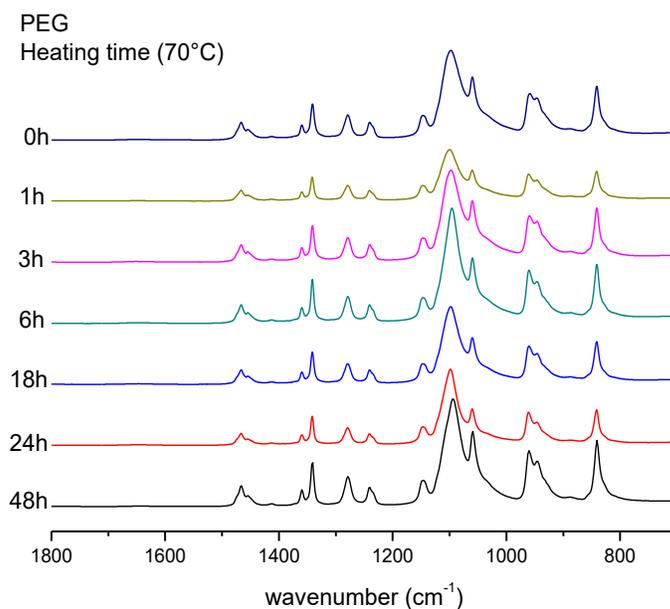


Figure 4.G. Spectres infrarouge du PEG (poudre, 2 kg.mol^{-1}) après chauffage en solution aqueuse (1 g.L^{-1} , $70 \text{ }^{\circ}\text{C}$) d'une durée de 0 à 24 heures.

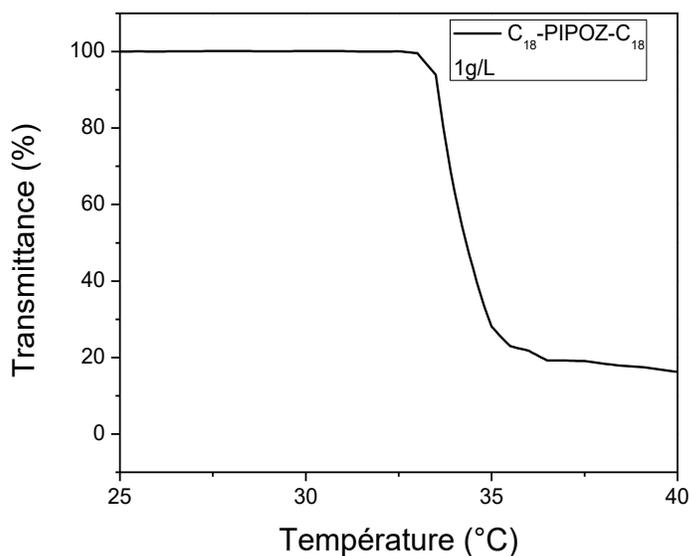


Figure 4.H. Variation de la transmittance d'une solution (1 g.L^{-1}) de PIPOZ téléchélique (10 kg.mol^{-1} , extrémités $-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$) en fonction de la température. La valeur de point trouble ($33,7 \text{ }^{\circ}\text{C}$) est déterminée à 80% de transmittance.

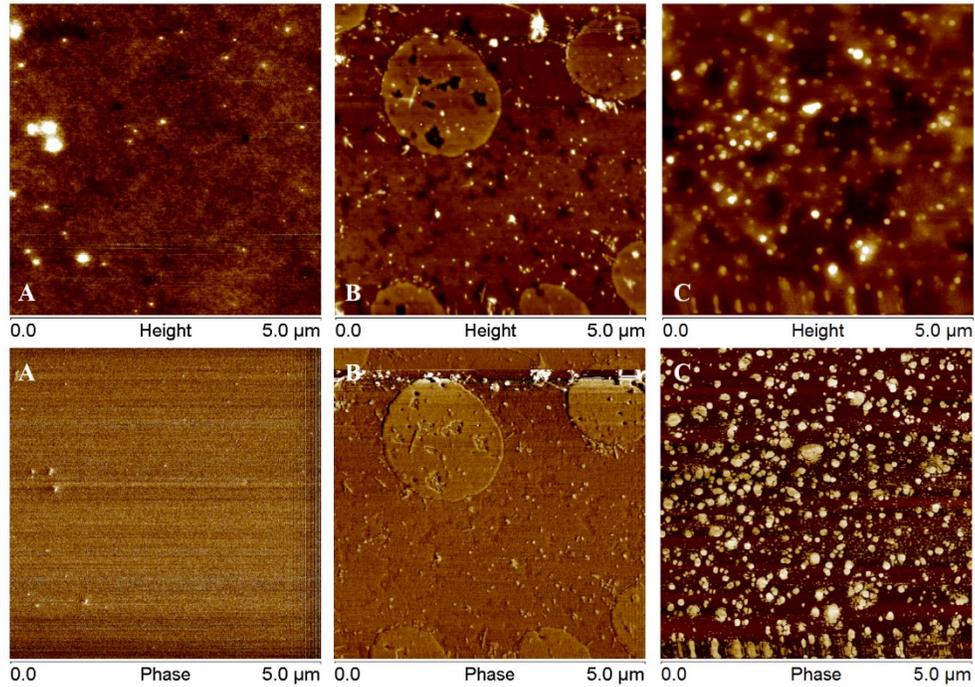


Figure 4.I. Images AFM de plaques de verre (A) incubée dans une solution de TrOH à température ambiante pendant 24 h, (B) incubée dans une solution de TrC₁₈ à température ambiante pendant 24 h et (C) incubée dans une solution de PIPOZ téléchélique (10 kg.mol⁻¹) aux extrémités -C₁₈H₃₇ à température ambiante pendant 24 h.

Chapitre 5. Conclusions générales et perspectives

L'ensemble des travaux présentés dans cette thèse tend vers un objectif : acquérir une compréhension plus complète du comportement en solution d'homopolymères, de copolymères ou d'amphiphiles à base de PIPOZ. Pour chaque partie, cette conclusion propose de rappeler les principaux apports de ces recherches à la connaissance des propriétés de la PIPOZ et de ses dérivés en solutions aqueuses. Des caractérisations complémentaires de ces systèmes et autres perspectives seront aussi suggérées.

5.1. Effets d'additifs sur la solubilité de la PIPOZ

Contrairement à son isomère structurel, le PNIPAM, la PIPOZ ne subit pas de phénomène de *cononsolvency* dans des solutions aqueuses contenant du méthanol ou du dioxane (Chapitre 2). La présence d'une double chaîne alkyle terminale n'a pas d'influence sur le comportement du polymère dans des solutions eau/MeOH (Chapitre 3). Seule la présence de THF entraîne une diminution de solubilité de l'homopolymère en solution mixte THF/eau. La température de transition de phase minimale est atteinte pour des concentrations en THF plus élevées lorsque la masse molaire de PIPOZ diminue.

La solubilité de la PIPOZ en solution est influencée par la présence de sels. La propension de chaque anion étudié à augmenter ou diminuer la température de point trouble de la solution de PIPOZ suit la série Hofmeister. Le modèle développé par l'équipe de Cremer *et al.*¹ adapté au PNIPAM et autres macromolécules, a été appliqué aux diagrammes de phase (T_{cp} en fonction de la concentration en sel) de la PIPOZ en présence de sels. Cela a permis de mettre en relief les différences majeures de l'effet d'anions sur les propriétés en solution de la PIPOZ et du PNIPAM. L'amplitude des variations de solubilité de la PIPOZ en présence d'anions kosmotropes (diminuant la solubilité) est du même ordre que pour le PNIPAM. Par contre, l'effet des anions chaotropes, suspectés d'interagir directement avec les groupements amide du polymère,² améliorent drastiquement la solubilité de la PIPOZ dans l'eau conduisant à une augmentation de la température de point trouble de la solution de PIPOZ de plusieurs dizaines de degrés contre seulement quelques degrés pour celle du PNIPAM. Les différences de

comportement des solutions de PIPOZ et PNIPAM en présence d'additifs ont mis en évidence l'importance de la position et/ou du type de groupement amide présent le long de la chaîne polymère.

Si l'effet d'additifs sur la solubilité de la PIPOZ est désormais déterminé, les causes des changements qu'ils engendrent (ou non) ne le sont pas. Des analyses spectroscopiques pourraient permettre de mieux comprendre les phénomènes en jeu dans les systèmes tertiaires PIPOZ/eau/sels ou PIPOZ/eau/co-solvants. Le suivi des changements des bandes IR attribuées aux vibrations des carbonyles des groupements amides ($\nu \sim 1600 \text{ cm}^{-1}$) et aux vibrations des liaisons C-H ($\nu \sim 3000 - 2800 \text{ cm}^{-1}$) sur les chaînes principales et latérales, en présence d'additifs, serait un bon moyen de caractériser les interactions en jeu dans les solutions aqueuses (deutérées) de PIPOZ. La bande amide I de polymères thermosensibles dans l'eau (deutérée) est affectée par l'addition de co-solvant (deuté).³ La déconvolution de ce signal permet de déterminer les différentes interactions en jeu (carbonyle-eau, carbonyle-solvant, carbonyles libres) dans les différentes solutions eau/co-solvant. Les changements spectraux dans la région des vibrations C-H apportent, eux, l'information sur les interactions hydrophobes entre les différents groupements concernés ($-\text{CH}_2$ de la chaîne principale, $-\text{CH}_3$ isopropyles et les molécules de solvant). Une étude comparative des systèmes PIPOZ/eau/méthanol et PIPOZ/eau/THF par spectroscopie infrarouge permettrait de comprendre les changements d'interactions responsables de l'absence ou de la présence de *cononsolvency* pour ces systèmes.⁴

Maeda *et al.* n'ont pas observé de changements spectraux (IR) pour des solutions aqueuses de poly(N-vinylcaprolactam) (PVCL) et poly(N-vinylpyrrolidone) ou de poly(alkyl acrylamide)s en présence de sels kosmotropes.^{3b, 5} Néanmoins Kesselman *et al.*, en déconvoluant la bande carbonyle du PNIPAM dans l'eau deutérée en présence de sels très kosmotropes, ont montré que ces derniers favorisent les interactions hydrogènes intramoléculaires amide-amide au dépens des interactions hydrogènes amide-eau à température ambiante.⁶ De plus, ils ont montré que de tels ions augmentent la stabilité de l'hydratation des groupements méthyles et méthylènes du polymère.

A notre connaissance, aucune étude en spectroscopie infrarouge ne rapporte l'effet d'ions chaotropes sur la solubilité de polymères thermosensibles. Cela pourrait être pertinent pour comprendre pourquoi la solubilité de la PIPOZ est autant améliorée en présence de SCN^- ou I^- . Un autre moyen de déterminer quels segments de la PIPOZ interagissent avec des ions

chaotropes serait l'étude par RMN des solutions aqueuses salines (deutérées) de PIPOZ. L'interaction de tels ions avec certaines parties du polymère conduisent au déplacement chimique des protons concernés lorsque la concentration en sel augmente.⁷

5.2. Propriétés de la lipo-PIPOZ en solution et aux interfaces

La polymérisation de l'isopropyle oxazoline à partir d'un amorceur lipidique a permis d'obtenir une lipo-PIPOZ ($10 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$) comprenant un groupement phosphate. Les structures auto-assemblées en solution formées par ce polymère amphiphile n'ont pas pu être caractérisées, faute de temps. Une analyse plus complète en diffusion statique et dynamique de la lumière permettrait de déterminer la morphologie des nanostructures formées en solution aqueuse par l'étude des facteurs de forme et/ou la mesure du rapport des rayons de giration et hydrodynamique R_G/R_H . Ce dernier a différentes gamme de valeurs selon les structures formées : 0,775 (sphère homogène), 1 (sphère creuse) 1,505 (pelote statistique).⁸ Le nombre d'agrégation (N_{agg}) mérite aussi d'être déterminé. Il peut l'être par diffusion statique de la lumière où il correspond au rapport des masses molaires en masse (M_w) des structures et des unimères. La spectroscopie à sonde fluorescente (par ex. pyrène) permet aussi d'accéder au nombre d'agrégation. En ajoutant une quantité connue d'un désactivateur de fluorescence (par ex. du cétypyridine chloride) dans des solutions polymères de concentrations connues et contenant du pyrène, l'intensité de fluorescence I du pyrène diminue. Les rapports des intensités de fluorescence en présence ou absence de désactivateur permettent de remonter à la concentration en micelles de la solution. Le nombre d'agrégation est obtenu en divisant la concentration (connue) en polymère par la concentration en micelles déterminée précédemment.

L'évolution des structures auto-assemblées de la lipo-PIPOZ en fonction de la température de la solution pourrait être examinée par diffusion de la lumière. L'agrégation des chaînes de PIPOZ change la solubilité globale de la molécule et les interactions hydrophobes vont possiblement conduire à une réorganisation des chaînes entraînant des variations de taille des objets en solution.

À l'interface air-eau, la lipo-PIPOZ s'auto-assemble dans une phase liquide expansée et le film est sensible à la présence de sels. Les anions kosmotropes Cl^- ou chaotropes SCN^- conduisent tous les deux à l'expansion des films de lipo-PIPOZ, SCN^- ayant un effet plus

marqué. Les monocouches transférées sur un substrat solide et séchées, présentent des domaines d'une dizaine de nanomètre de hauteur et de plusieurs dizaines de nanomètres de diamètre. Afin de mieux appréhender les phénomènes et interactions en jeu lors de la formation des films interfaciaux en présence ou absence de sels, une analyse par spectroscopie vibrationnelle de l'interface s'avèrera utile. Par exemple, la caractérisation des films par spectroscopie vibrationnelle à génération de fréquence somme, permettra de déterminer l'effet de sels sur la structure de l'eau interfaciale ainsi que sur l'arrangement des chaînes alkyles.⁹ De plus, l'observation de l'interface à l'aide d'un microscope à angle de Brewster permettra de visualiser la formation des domaines lors de la compression.¹⁰

Les lipo-polymères sont généralement mélangés à des lipides analogues pour l'élaboration de liposomes mixtes, notamment dans le but d'améliorer leur circulation dans le système sanguin. Les liposomes conventionnels sont rapidement reconnus par le système phagocytaire et éliminé du système sanguin. La modification des surfaces des liposomes à l'aide de polymères amphiphiles retarde cette élimination en leur apportant une meilleure furtivité. Les lipo-polymères les plus utilisés à ces fins sont à base de PEG.¹¹ Néanmoins Woodle *et al.* ont montré que le temps de circulation de liposomes mixtes contenant des lipo-PETOZ ou lipo-PMEOZ était similaire à celui de liposomes correspondant contenant du PEG.¹² De plus, la faible toxicité des poly(2-alkyl-2-oxazoline)s¹³ en fait de bons candidats pour de telles études.¹⁴

5.3. Copolymères à blocs à base de PEG et de PIPOZ

Nous avons rapporté la synthèse d'un copolymère à blocs comprenant deux blocs thermosensibles de PIPOZ et un bloc central de PEG (2 kg.mol^{-1}) de masse molaire totale de $\sim 11 \text{ kg.mol}^{-1}$ (TrOH) et la modification de ses extrémités de chaînes par des groupements octadécyles (TrC₁₈). Les deux copolymères présentent des propriétés différentes en solution. Le copolymère à blocs TrOH est complètement soluble dans l'eau à température ambiante, tandis que les chaînes alkyles terminales confèrent au TrC₁₈ une amphiphilie qui conduit à sa micellisation dans les mêmes conditions. La présence d'un bloc de PEG améliore la solubilité du polymère comparativement aux PIPOZ analogues (téléchélique ou non). L'enthalpie de transition de phase de la PIPOZ en solution est amoindrie en présence du bloc de PEG. Enfin, un chauffage prolongé des solutions de TrOH et TrC₁₈ au-dessus de T_{cp} conduit à un changement de conformation des chaînes de PIPOZ qui adoptent une conformation majoritairement *trans*

favorisant la formation de structures cristallines. Ceci n'est pas le cas de la PIPOZ téléchélique comportant les mêmes extrémités. Ces résultats portent à croire que des interactions entre PEG et les blocs de PIPOZ jouent un rôle dans la solubilité de la PIPOZ.

Des recherches sur des copolymères à base de PEG et de PNIPAM ont mis en évidence la solubilisation du PNIPAM par le PEG.¹⁵ Les segments de PNIPAM et de PEG ne sont pas isolés l'un de l'autre et se mélangent dans une certaine mesure du fait de leur connection par liaison covalente. Le même phénomène semble avoir lieu dans les systèmes TrOH et TrC₁₈. Afin de renforcer cette hypothèse, il serait pertinent d'étudier l'influence de la présence d'homolymères PEG sur la solubilité en solution de la PIPOZ (homopolymère). L'effet des PEGs sur l'enthalpie de transition et sur la solubilité de la PIPOZ pourrait être examiné par microcalorimétrie différentielle à balayage (DSC). La titration isotherme calorimétrique (ITC) de la PIPOZ par du PEG pourrait apporter des informations complémentaires sur les interactions entre les deux entités. Enfin, des analyses par spectroscopie infrarouge de solutions aqueuses (deutérées) de PEG et de PIPOZ permettraient de mieux comprendre la nature de ces interactions.

Récemment, Katsumoto *et al.* ont montré que les solutions aqueuses concentrées de PIPOZ subissent une séparation de phase liquide-liquide autour de T_{cp} . Après chauffage prolongé, des cristaux se forment dans la phase riche en polymère. Lorsque les solutions (diluées, 1 g.L⁻¹) de TrOH ou TrC₁₈ sont chauffées, de larges objets ($R_H > 1 \mu\text{m}$) diffusant la lumière sont observés par DLS autour de T_{cp} avant de disparaître pour des températures au-delà de $\sim T_{cp} + 2 \text{ }^\circ\text{C}$. La formation de gouttelettes riches en polymère sédimentant par la suite est suspectée d'être la cause de cette observation. L'étude préliminaire par microscopie optique de solutions de TrOH concentrées a conduit à l'observation de la formation en solution de gouttelettes de quelques microns de diamètre lors du chauffage. La taille des gouttelettes augmente avec la température ($45 \text{ }^\circ\text{C} < T < 60 \text{ }^\circ\text{C}$) et la concentration en polymère. Le chauffage prolongé à $70 \text{ }^\circ\text{C}$ conduit à la formation de domaines biréfringents au sein des gouttelettes attribués à la phase cristalline de la PIPOZ. Il serait intéressant de réaliser cette étude en étudiant le comportement des autres polymères mentionnés. Le suivi des changements de conformation subis (ou non) par ces polymères en solution aqueuse par spectroscopie vibrationnelle¹⁶ sur une large gamme de température au-dessus de T_{cp} permettrait d'acquérir la compréhension globale

des phénomènes macroscopiques, microscopiques et nanoscopiques ayant lieu au sein de ces systèmes à base de PIPOZ en solution au-dessus de T_{cp} .

Ces travaux ont permis d'améliorer les connaissances des propriétés de la PIPOZ et de systèmes dérivés en solution. Certes, des caractérisations supplémentaires sont nécessaires pour comprendre, à l'échelle moléculaire, les phénomènes affectant le comportement la PIPOZ en solution. Néanmoins, les études effectuées dans le cadre de ce doctorat se révèlent utiles à l'élaboration et à l'anticipation du comportement en solution de systèmes complexes à base de ce polymère.

5.4. Références

1. (a) Zhang Y., Furyk S., Bergbreiter D. E., Cremer P. S., *Specific Ion Effects on the Water Solubility of Macromolecules: PNIPAM and the Hofmeister Series*. J. Am. Chem. Soc., **2005**, 127 (41), 14505-14510; (b) Cho Y. H., Zhang Y. J., Christensen T., Sagle L. B., Chilkoti A., Cremer P. S., *Effects of Hofmeister Anions on the Phase Transition Temperature of Elastin-like Polypeptides*. J. Phys. Chem. B, **2008**, 112 (44), 13765-13771.
2. Zhang Y. J., Cremer P. S., *Interactions between macromolecules and ions: the Hofmeister series*. Curr. Opin. Chem. Biol., **2006**, 10 (6), 658-663.
3. (a) Maeda Y., Nakamura T., Ikeda I., *Change in Solvation of Poly(N,N-diethylacrylamide) during Phase Transition in Aqueous Solutions As Observed by IR Spectroscopy*. Macromolecules, **2002**, 35 (27), 10172-10177; (b) Maeda Y., Nakamura T., Ikeda I., *Hydration and Phase Behavior of Poly(N-vinylcaprolactam) and Poly(N-vinylpyrrolidone) in Water*. Macromolecules, **2002**, 35 (1), 217-222; (c) Katsumoto Y., Tanaka T., Ozaki Y., *Molecular Interpretation for the Solvation of Poly(acrylamide)s. I. Solvent-Dependent Changes in the CO Stretching Band Region of Poly(N,N-dialkylacrylamide)s*. J. Phys. Chem. B, **2005**, 109 (44), 20690-20696.
4. Tu C.-W., Kuo S.-W., *Using FTIR spectroscopy to study the phase transitions of poly(N-isopropylacrylamide) in tetrahydrofuran-d 8/D2O*. Journal of Polymer Research, **2014**, 21 (6), 1-8.
5. Maeda Y., Nakamura T., Ikeda I., *Changes in the Hydration States of Poly(N-alkylacrylamide)s during Their Phase Transitions in Water Observed by FTIR Spectroscopy*. Macromolecules, **2001**, 34 (5), 1391-1399.
6. Paz Y., Kesselman E., Fahoum L., Portnaya I., Ramon O., *The interaction between poly(N-isopropylacrylamide) and salts in aqueous media: The “salting-out” phenomenon as studied by attenuated total reflection/fourier transform infrared spectroscopy*. J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys., **2004**, 42 (1), 33-46.
7. Gibb C. L. D., Gibb B. C., *Anion Binding to Hydrophobic Concavity Is Central to the Salting-in Effects of Hofmeister Chaotropes*. J. Am. Chem. Soc., **2011**, 133 (19), 7344-7347.
8. Schärfl W., *Fundamental Concepts*. In *Light Scattering from Polymer Solutions and Nanoparticle Dispersions*, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2007, p 24.

9. Johnson C. M., Baldelli S., *Vibrational Sum Frequency Spectroscopy Studies of the Influence of Solutes and Phospholipids at Vapor/Water Interfaces Relevant to Biological and Environmental Systems*. Chem. Rev., **2014**, 114 (17), 8416-8446.
10. Obeid R., Park J.-Y., Advincula R. C., Winnik F. M., *Temperature-Dependent Interfacial Properties of Hydrophobically End-Modified Poly(2-isopropyl-2-oxazoline)s Assemblies at the Air/Water Interface and on Solid Substrates*. J. Colloid Interface Sci., **2009**, 340 (2), 142-152.
11. Nag O., Awasthi V., *Surface Engineering of Liposomes for Stealth Behavior*. Pharmaceutics, **2013**, 5 (4), 542.
12. (a) Woodle M. C., Engbers C. M., Zalipsky S., *New Amphipatic Polymer-Lipid Conjugates Forming Long-Circulating Reticuloendothelial System-Evading Liposomes*. Bioconjugate Chem., **1994**, 5 (6), 493-496; (b) Zheng X., Zhang C., Bai L., Liu S., Tan L., Wang Y., *Antifouling Property of Monothiol-terminated Bottle-Brush poly(methylacrylic acid)-graft-poly(2-methyl-2-oxazoline) Copolymer on Gold Surfaces*. Journal of Materials Chemistry B, **2015**, 3 (9), 1921-1930.
13. (a) Brož P., Benito S. M., Saw C., Burger P., Heider H., Pfisterer M., Marsch S., Meier W., Hunziker P., *Cell Targeting by a Generic Receptor-Targeted Polymer Nanocontainer Platform*. J. Controlled Release, **2005**, 102 (2), 475-488; (b) Kronek J., Kroneková Z., Lustoň J., Paulovičová E., Paulovičová L., Mendrek B., *In Vitro Bio-Immunological and Cytotoxicity Studies of Poly(2-oxazolines)*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, **2011**, 22 (7), 1725-1734.
14. Adams N., Schubert U. S., *Poly(2-oxazolines) in Biological and Biomedical Application Contexts*. Advanced Drug Delivery Reviews, **2007**, 59 (15), 1504-1520.
15. (a) Virtanen J., Baron C., Tenhu H., *Grafting of Poly(N-isopropylacrylamide) with Poly(ethylene oxide) under Various Reaction Conditions*. Macromolecules, **2000**, 33 (2), 336-341; (b) Tang X., Liang X., Yang Q., Fan X., Shen Z., Zhou Q., *AB₂-type Amphiphilic Block Copolymers Composed of Poly(ethylene glycol) and Poly(N-isopropylacrylamide) via Single-Electron Transfer Living Radical Polymerization: Synthesis and Characterization*. J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem., **2009**, 47 (17), 4420-4427.
16. (a) Katsumoto Y., Tsuchiizu A., Qiu X., Winnik F. M., *Dissecting the Mechanism of the Heat-Induced Phase Separation and Crystallization of Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) in Water*

through Vibrational Spectroscopy and Molecular Orbital Calculations. *Macromolecules*, **2012**, *45* (8), 3531-3541; (b) Sun S., Wu P., *From Globules to Crystals: a Spectral Study of poly(2-isopropyl-2-oxazoline) Crystallization in hot Water*. *PCCP*, **2015**, *17*, 32232-32240; (c) Sun S., Wu P., *Conformational Changes in the Heat-induced Crystallization of Poly(2-isopropyl-2-oxazoline) in the Solid State*. *PCCP*, **2015**, *17* (46), 31084-31092.

