



**HAL**  
open science

# Nouveaux procédés d'élaboration de polymères à empreintes moléculaires

Mélanie Cadinot

► **To cite this version:**

Mélanie Cadinot. Nouveaux procédés d'élaboration de polymères à empreintes moléculaires. Polymères. INSA de Rouen, 2008. Français. NNT : 2008ISAM0025 . tel-00558785

**HAL Id: tel-00558785**

**<https://theses.hal.science/tel-00558785>**

Submitted on 24 Jan 2011

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

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

**INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUEES DE ROUEN**

**THESE**

*Présentée par*

**Mme Mélanie CADINOT**

*En vue de l'obtention du grade de*

**Docteur de l'INSA de Rouen**

Spécialité : Chimie Macromoléculaire

*Ecole Doctorale Chimie*

***NOUVEAUX PROCÉDES D'ÉLABORATION DE POLYMERES A  
EMPREINTES MOLECULAIRES***

*Soutenue le 19 Décembre 2008 devant le jury composé de :*

M. L. FONTAINE

M. A. FRADET

M. C. BUNEL

M. F. BUREL

M. J.P. COUVERCELLE

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Examineur

*Ce travail a été effectué au Laboratoire de Matériaux Macromoléculaires (L2M) de l'INSA de Rouen. Je tiens tout d'abord à remercier Claude BUNEL pour avoir accepté de me confier ce travail de thèse. Je le remercie tout particulièrement pour sa patience et sa gentillesse qui m'ont permis d'apprécier ces trois années passées au laboratoire. Ses compétences resteront pour moi un exemple.*

*Merci également à Fabrice BUREL pour m'avoir encadré et avoir su répondre à mes nombreuses questions. Nos échanges scientifiques ont toujours permis de faire avancer correctement ce travail.*

*J'exprime mes remerciements à Monsieur Laurent FONTAINE professeur à l'Université du Maine et Monsieur Alain FRADET professeur à l'université Pierre et Marie Curie à Paris qui ont bien voulu accepter d'être rapporteurs de ce travail.*

*J'aimerais également remercier Monsieur Jean-Pierre COUVERCELLE, professeur à l'université de Bourgogne, qui m'a fait l'honneur d'exercer les fonctions de président du jury.*

*Je tiens également à remercier Laetitia BAILLY et Stéphane MARCOTTE pour avoir mis à disposition leurs matériels d'HPLC ainsi que Jean-Jacques MALANDAIN pour les analyses microscopiques.*

*Une pensée également pour tous les stagiaires qui ont travaillé avec moi sur l'ATRP ou les MIPs, Mathias, Agustin, Su-Qi, Marie et Camille : vous m'avez beaucoup aidé à faire avancer ce projet (souvent en déblayant le terrain, désolée...).*

*Une grande pensée pour tous les permanents du L2M passés et actuels : Hortense, Murielle, Laurence, Philippe, Nicolas, Nasreddine et Benoit qui ont su répondre à mes soucis en tous genres.*

*Merci également, à tous les thésards du laboratoire : Benjamine (pour m'avoir offert ma première et dernière bague de "pacs" ), Marc (quand le marco-style se met en marche !), Ornella (de sympathiques soirées), Najib, Issam, Antoine (un surplus d'oignons s'il vous plait !), Nicolas, Larissa, Anaïs, Hugues, Thomas...qui m'ont*

*permis d'associer travail et détente en apportant bonne humeur et joie de vivre au laboratoire. Merci pour toutes ces soirées des plus agréables.*

*Bien sur, je remercie évidemment ma famille pour son irremplaçable et inconditionnel soutien. Cette thèse est un peu la leur aussi. Merci*

*Mon plus grand remerciement est pour Sébastien. Merci de m'avoir accompagné jusqu'aux dernières lignes de ce mémoire et de m'avoir toujours soutenu envers et contre tous. Il a été présent pour écarter les doutes, soigner les blessures et partager les joies. Merci d'être là tous les jours, de nouvelles aventures nous attendent maintenant...*

---

<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>1</b>
------------------------------------	----------

## **CHAPITRE 1 : BIBLIOGRAPHIE**

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
--------------------------	----------

<b>1. LES POLYMERES A EMPREINTES MOLECULAIRES .....</b>	<b>4</b>
---	----------

1.1. GENERALITES.....	4
-----------------------	---

1.2. REACTIFS UTILISES.....	5
-----------------------------	---

1.2.1. Les amorceurs .....	5
----------------------------	---

1.2.2. Les cibles .....	6
-------------------------	---

1.2.3. Les monomères fonctionnels.....	6
--	---

1.2.4. Les monomères réticulants .....	7
--	---

1.2.5. Le solvant porogène.....	8
---------------------------------	---

1.3. SYNTHÈSE DES POLYMERES A EMPREINTES MOLECULAIRES .....	9
---	---

1.3.1. Complexation entre molécule cible et monomères fonctionnels.....	9
---	---

1.3.1.1. La méthode non covalente.....	9
--	---

1.3.1.2. La méthode covalente .....	10
-------------------------------------	----

1.3.1.3. La méthode semi-covalente.....	11
---	----

1.3.2. Polymérisation.....	11
----------------------------	----

1.3.2.1. Polymérisation en masse .....	11
--	----

1.3.2.2. Polymérisation en suspension .....	12
---	----

1.3.2.3. Polymérisation par précipitation .....	13
---	----

1.3.2.4. Polymérisation par étapes multiples de gonflement « multi-step swelling » .....	13
--	----

1.3.3. Elimination de la cible.....	14
-------------------------------------	----

1.4. RECONNAISSANCE MOLECULAIRE .....	15
---------------------------------------	----

<b>2. LA POLYMERISATION RADICALAIRE .....</b>	<b>17</b>
---	-----------

<b>3. LA POLYMERISATION RADICALAIRE CONTROLÉE (PRC) .....</b>	<b>18</b>
---	-----------

<b>4. CAS PARTICULIER DE LA POLYMERISATION RADICALAIRE PAR TRANSFERT D'ATOME (ATRP).....</b>	<b>19</b>
--	-----------

4.1. INTRODUCTION.....	19
------------------------	----

4.2. PRINCIPES DE BASE.....	20
-----------------------------	----

4.2.1. Généralités .....	20
--------------------------	----

4.2.2. Vitesse de réaction.....	22
---------------------------------	----

4.2.3. Masse molaire et distribution.....	23
---	----

4.2.4. Conditions expérimentales .....	23
4.3. CHOIX DES REACTIFS .....	24
4.3.1. Amorceurs.....	24
4.3.2. Choix du métal.....	26
4.3.3. Choix du ligand .....	27
4.3.4. Monomères .....	28
4.3.4.1. Les méthacrylates.....	28
4.3.4.2. Les styréniques.....	29
4.3.4.3. Les acrylates.....	29
4.3.5. Avantages et limitations.....	29
4.3.6. Cas particulier de la polymérisation de monomères multifonctionnels.....	31
4.4. CONCLUSION .....	31
<b>CONCLUSIONS .....</b>	<b>32</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>33</b>

## **CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION**

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>36</b>
<b>1. CHOIX DE LA CIBLE, SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE LA CIBLE-AMORCEUR D'ATRP .....</b>	<b>37</b>
<b>2. ATRP DU STYRENE EN MILIEU DILUÉ .....</b>	<b>39</b>
2.1. CHOIX DU SYSTÈME.....	39
2.1.1. Couple métal-ligand.....	39
2.1.2. Solvant.....	40
2.2. ÉTUDE DE LA POLYMERISATION DU STYRENE.....	40
2.2.1. RMN <sup>1</sup> H.....	40
2.2.2. Chromatographie d'exclusion stérique (SEC).....	41
2.3. ÉTUDE CINÉTIQUE EN FONCTION DE LA CONCENTRATION EN DOUBLES LIAISONS .....	42
2.3.1. Conversion.....	42
2.3.2. Masses molaires .....	43
2.3.3. Cinétiques de réaction.....	44
2.4. ÉTUDE DU CARACTÈRE REAMORCABLE .....	46
2.5. CONCLUSION .....	48

---

<b>3. POLYMERISATION DU DIVINYLBENZENE.....</b>	<b>48</b>
3.1. SUIVI CINETIQUE DE LA REACTION DE POLYMERISATION.....	49
3.1.1. <i>Conversion</i> .....	49
3.1.2. <i>Cinétique de la réaction</i> .....	50
3.2. ANALYSE DES MASSES MOLAIRES.....	52
3.3. MICROSCOPIE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (MEB) .....	54
3.4. ETUDE DU CARACTERE REAMORCABLE DES RESEAUX. ....	57
3.5. AUTRE CONDITION EXPERIMENTALE .....	58
3.6. CONCLUSION .....	61
<b>4. POLYMERISATION DU TRIMETHYLOLPROPANE TRIMETHACRYLATE (TRIM) .....</b>	<b>61</b>
4.1. CINETIQUE DE REACTION.....	62
4.2. MICROSCOPIE ELECTRONIQUE A BALAYAGE.....	63
4.3. CONCLUSION .....	65
<b>CONCLUSIONS .....</b>	<b>66</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>67</b>

### **CHAPITRE 3 : ETUDE DE LA POLYMERISATION PAR PRECIPITATION**

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>68</b>
<b>1. GENERALITES SUR LA POLYMERISATION PAR PRECIPITATION .....</b>	<b>69</b>
1.1. INFLUENCE DU SOLVANT .....	71
1.2. INFLUENCE DU MONOMERE .....	72
1.3. INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EN AMORCEUR ET DE LA TEMPERATURE DE REACTION.....	72
<b>2. INFLUENCE DE LA TEMPERATURE DE REACTION .....</b>	<b>73</b>
2.1. TEMPS DE TROUBLE.....	73
2.2. TAILLE DES PARTICULES .....	74
2.3. RENDEMENT.....	74

---

2.4. CHROMATOGRAPHIE D'EXCLUSION STERIQUE .....	76
<b>3. INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EN AMORCEUR .....</b>	<b>77</b>
3.1. INFLUENCE SUR LE TEMPS DE TROUBLE .....	77
3.2. INFLUENCE SUR LA TAILLE DES PARTICULES .....	78
3.3. MORPHOLOGIE DES PARTICULES .....	78
3.4. INFLUENCE SUR LE RENDEMENT .....	80
3.5. ANALYSE PAR CHROMATOGRAPHIE D'EXCLUSION STERIQUE .....	81
<b>4. INFLUENCE DE LA PRESENCE D'UN AGENT DE TRANSFERT .....</b>	<b>82</b>
4.1. INFLUENCE SUR LE TEMPS DE TROUBLE .....	82
4.2. INFLUENCE SUR LA TAILLE DES PARTICULES .....	83
4.3. INFLUENCE SUR LE RENDEMENT EN PARTICULES PRECIPITEES .....	84
4.4. ANALYSE AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE .....	85
<b>5. APPLICATION DU SYSTEME DE POLYMERISATION PAR PRECIPITATION A UNE REACTION D'ATRP. ....</b>	<b>87</b>
<b>CONCLUSIONS .....</b>	<b>89</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>90</b>

## **CHAPITRE 4 : ETUDE DE LA RECONNAISSANCE**

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>91</b>
<b>1. EXTRACTION DE LA MOLECULE EMPREINTE .....</b>	<b>92</b>
1.1. HYDROLYSE DE LA FONCTION ESTER .....	92
1.2. LAVAGE DU POLYMERE .....	93
<b>2. REINSERTION DE LA MOLECULE INVITEE .....</b>	<b>94</b>
2.1. CHOIX DES CONDITIONS EXPERIMENTALES .....	95
2.1.1. <i>Choix du solvant</i> .....	95
2.1.2. <i>Temps d'équilibre</i> : .....	98
2.2. ANALYSE PAR BATCH .....	99

2.2.1. Reconnaissance des MIPs préparés par ATRP .....	101
2.2.2. Reconnaissance des MIPs préparés par polymérisation par précipitation .....	105
2.3. SEPARATION D'ENANTIOMERES.....	108
<b>CONCLUSIONS .....</b>	<b>112</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>113</b>
<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>114</b>
<b>ANNEXE .....</b>	<b>116</b>

# **INTRODUCTION GENERALE**

Tout chimiste est confronté à un moment ou un autre à des difficultés de synthèse ou d'analyse pour, par exemple, purifier un produit, isoler une molécule d'un milieu réactionnel, séparer des isomères ou des analogues structuraux, détecter la présence d'un composé... Ces difficultés ne relèvent pas uniquement du secteur de la chimie mais sont également rencontrées dans d'autres domaines comme la biologie, la pharmacie ou la médecine. De nombreuses méthodes physiques, chimiques ou spectroscopiques sont disponibles pour résoudre ces problèmes mais l'amélioration des procédés de synthèse ou des techniques d'analyse sont toujours d'actualité. C'est dans ce cadre qu'un intérêt de plus en plus vif vis-à-vis des polymères à empreintes moléculaires (MIPs) s'est fait sentir ces dernières années.

Dans le domaine de la reconnaissance moléculaire, ces polymères présentent l'intérêt d'avoir une grande sélectivité. Cependant, jusqu'à présent, ces travaux décrits dans la littérature montrent que leurs capacités restent toujours faibles. Il a été montré que cette capacité de reconnaissance était étroitement liée au mode de synthèse des MIPs.

L'objectif de ce mémoire de thèse est de présenter une nouvelle méthode de synthèse des polymères à empreintes moléculaires, permettant le contrôle de la formation de l'empreinte et la formation du réseau polymère au plus proche de la cible, dans le but d'améliorer leurs capacités. Pour atteindre cet objectif, nous avons choisi d'utiliser la polymérisation radicalaire contrôlée pour la formation du réseau, et le procédé de polymérisation par précipitation pour le contrôle de la morphologie des particules contenant les empreintes.

Le chapitre 1 portera sur une étude bibliographique centrée sur les polymères à empreintes moléculaires. Une description générale des MIPs, de leur mode de synthèse et de leurs propriétés sera tout d'abord présentée. Ensuite, les polymérisations radicalaires contrôlées et plus particulièrement, la polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP) sera développée dans l'objectif de préparer des MIPs par cette technique.

Le deuxième chapitre sera consacré à la mise au point des conditions expérimentales nécessaires à la préparation de réseaux polymères par ATRP. Les cinétiques de réaction seront suivies par RMN  $^1\text{H}$ , et les réseaux formés seront caractérisés par chromatographie d'exclusion stérique et microscopie électronique à balayage.

Le troisième chapitre visera à améliorer la technique classiquement utilisée pour la préparation des MIPs : la polymérisation par précipitation. Les différents paramètres influençant la réaction seront étudiés, et optimisés afin d'ajouter aux microsphères formées, des espèces fonctionnelles complémentaires, permettant une augmentation de la capacité de reconnaissance.

Enfin, le dernier chapitre consistera à étudier la capacité et la sélectivité des MIPs formés dans les chapitres précédents. Les relations entre la morphologie des polymères et les résultats de reconnaissance seront discutés.

# **CHAPITRE I : BIBLIOGRAPHIE**

## **INTRODUCTION**

Les polymères à empreintes moléculaires (MIPs) suscitent de plus en plus d'intérêt dans la communauté scientifique. En effet, ils peuvent être utilisés par exemple pour la séparation de molécules d'un mélange complexe par extraction en phase solide, ou bien pour la séparation d'énantiomères, en tant que phase stationnaire en chromatographie liquide haute performance (HPLC).

Les techniques choisies pour la préparation des MIPs sont variées, mais il a été montré que la reconnaissance était plus efficace lorsque le réseau tridimensionnel commençait au plus proche de la cible dont on veut faire l'empreinte, que lorsque celle-ci est « noyée » dans le réseau polymère.

L'objectif visé dans ce travail de thèse est d'améliorer l'accessibilité des molécules cibles aux sites de reconnaissance. Pour cela, nous avons choisi d'utiliser la polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP) comme technique de synthèse du MIP. Par cette méthode, nous souhaitons pouvoir contrôler la formation du réseau polymère autour de la cible.

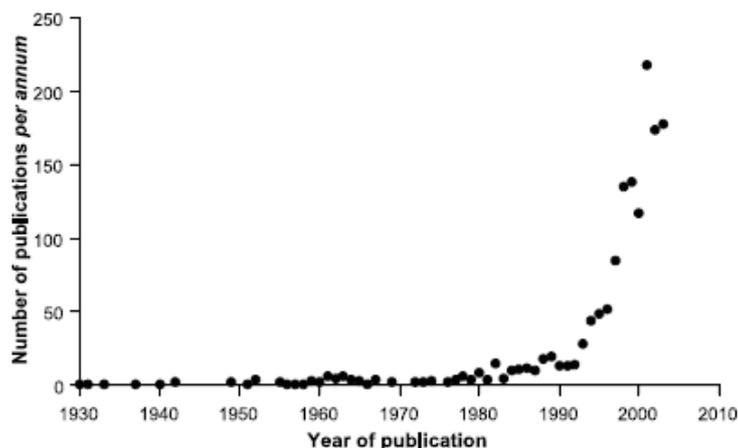
Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la technique de polymérisation par précipitation qui permet de préparer des particules de forme sphérique et de taille homogène. Son utilisation pour la préparation de MIP a déjà prouvé son efficacité. Nous avons voulu comprendre l'influence des différents paramètres de réaction sur la morphologie des billes, ainsi que sur leurs capacités de reconnaissance.

La première partie de ce chapitre consistera à définir les propriétés inhérentes aux polymères à empreintes moléculaires, ainsi que les différentes techniques classiquement utilisées pour leur préparation. La seconde partie tendra à expliquer les avantages de la polymérisation radicalaire contrôlée pour la synthèse de ce type de polymères.

# 1. Les polymères à empreintes moléculaires

## 1.1. Généralités

La technologie des empreintes moléculaires est un domaine en pleine émergence. La littérature décrivant le design, le développement et les applications des polymères à empreintes moléculaires est abondante et en plein essor depuis les années 90 (figure I.1).



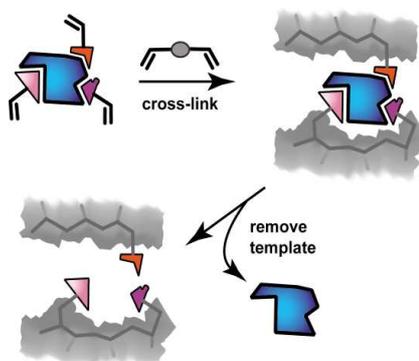
*Figure I.1 : évolution du nombre de publications sur les MIPs en fonction du temps<sup>1</sup>.*

Elle est fondée sur la fabrication de polymères synthétiques en présence d'un composé appelé « molécule cible ». En 1931, Polyakov *et al*<sup>2</sup> mettent en évidence pour la première fois le caractère complexant d'un polymère de silice pour des dérivés benzéniques utilisés lors de la synthèse. La méthodologie de synthèse est reprise en 1949 par Dickey<sup>3</sup> qui réussit à obtenir un polymère sélectif du méthyl orange : il introduit alors une technique appelée « adsorption spécifique », référencée ensuite sous le nom « d'empreinte moléculaire » créant ainsi des récepteurs synthétiques.

Les matériaux produits sont des résines dotées d'un pouvoir de reconnaissance moléculaire analogue à celui des récepteurs biologiques. Mais, part leur nature synthétique, les MIPs présentent une grande robustesse et une stabilité importante, et peuvent permettre de travailler dans des conditions plus difficiles (milieu acide, basique...).

Ces systèmes sont obtenus par polymérisation d'un mélange composé d'un agent réticulant, d'un agent porogène, de monomères fonctionnels et de la molécule dont on veut créer l'empreinte. Leur procédé de synthèse, simple et peu coûteux, comporte trois étapes essentielles (figure I.2) ; (i) des composés polymérisables ayant une affinité chimique présumée avec la cible subissent un pré-arrangement en présence de cette molécule dans un

solvant porogène ; (ii) le mélange est copolymérisé par un agent réticulant ; (iii) la cible et le solvant sont extraits du polymère formé. Après extraction de la cible, une cavité dans le polymère capable de reconnaître la molécule de façon sélective est obtenue. La matrice, solide et poreuse, contient des cavités dont la conformation est prédéfinie pour la reconnaissance sélective d'un ligand identique à la cible.



**Figure I.2** : schéma réactionnel de la préparation de MIPS<sup>4</sup>

La résistance physico-chimique des matériaux à empreintes moléculaires les prédispose aux applications chromatographiques fines, telles que l'extraction en phase solide (SPE) ou la chromatographie liquide (HPLC) et la conception de biocapteurs. Ils sont particulièrement intéressants dans des situations où l'utilisation de biomolécules est impossible. Ce concept révolutionnaire dans le domaine du tri moléculaire peut trouver des applications variées, telles que la résolution de mélanges racémiques dans l'industrie pharmaceutique ou encore la substitution d'enzymes et de récepteurs biologiques servant à la synthèse organique dirigée et à l'immunoanalyse.

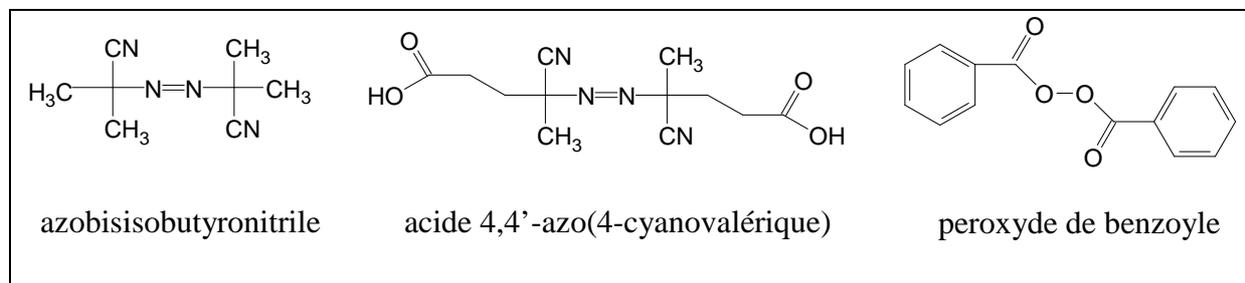
## **1.2. Réactifs utilisés**

### **1.2.1. Les amorceurs**

Dans la plupart des cas, l'amorçage de la polymérisation se fait par voie thermique ou par rayonnement ultra-violet (UV).

De nombreux amorceurs peuvent être utilisés comme source de radicaux lors d'une polymérisation radicalaire (figure I.3). Généralement, des azo-amorceurs sont utilisés car ils sont capables d'amorcer un grand nombre de monomères, et cela que ce soit par voie thermique ou photochimique. L'inconvénient de ce type d'amorceur est qu'il forme des

radicaux stables avec l'oxygène qui inhibent la polymérisation. Pour favoriser une bonne propagation de la polymérisation, il faut donc éliminer l'oxygène du milieu réactionnel. Cela se fait par ultra-sonication ou par bullage du milieu avec un gaz inerte.



**Figure I.3** : structure des amorceurs radicalaires les plus couramment utilisés pour la préparation de MIPs.

### 1.2.2. Les cibles

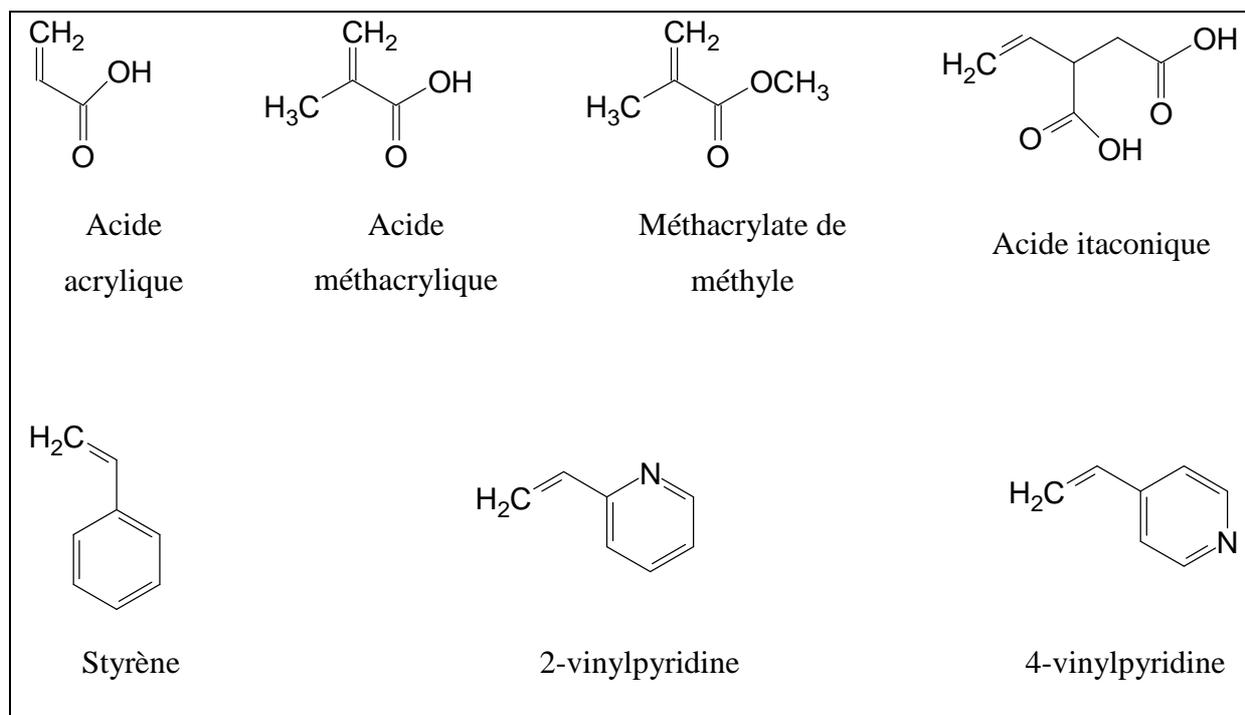
La structure chimique de la cible a un rôle central, puisque c'est elle qui va définir l'organisation des fonctions portées par les monomères fonctionnels. Elle doit idéalement être inerte vis-à-vis des conditions de polymérisation pour pouvoir être compatible avec la polymérisation radicalaire, et ne pas entrer dans le mécanisme réactionnel. En conséquence, il est nécessaire de vérifier au préalable que la cible ne comporte pas de fonctions polymérisables, ni inhibitrices de la polymérisation.

Par ailleurs, afin de former des empreintes moléculaires, la cible doit répondre aux contraintes exigées par le procédé de synthèse, c'est-à-dire qu'elle présente une stabilité thermique et/ou aux irradiations UV.

### 1.2.3. Les monomères fonctionnels

Le choix du (des) monomère(s) fonctionnel(s) est primordial pour avoir une complémentarité des interactions avec la molécule à imprimer. Dans le cas de la voie covalente, la cible est liée de manière covalente au monomère fonctionnel pour former une cible polymérisable.

En général, les monomères fonctionnels (figure I.4) sont présents en excès par rapport à la cible afin de favoriser les interactions entre les fonctions de chacun. Le ratio monomère/cible optimal est déterminé par l'expérimentation avec des formulations contenant des quantités croissantes de cible<sup>5</sup>. La formation du complexe monomère/cible est gouvernée par la constante d'équilibre du système.



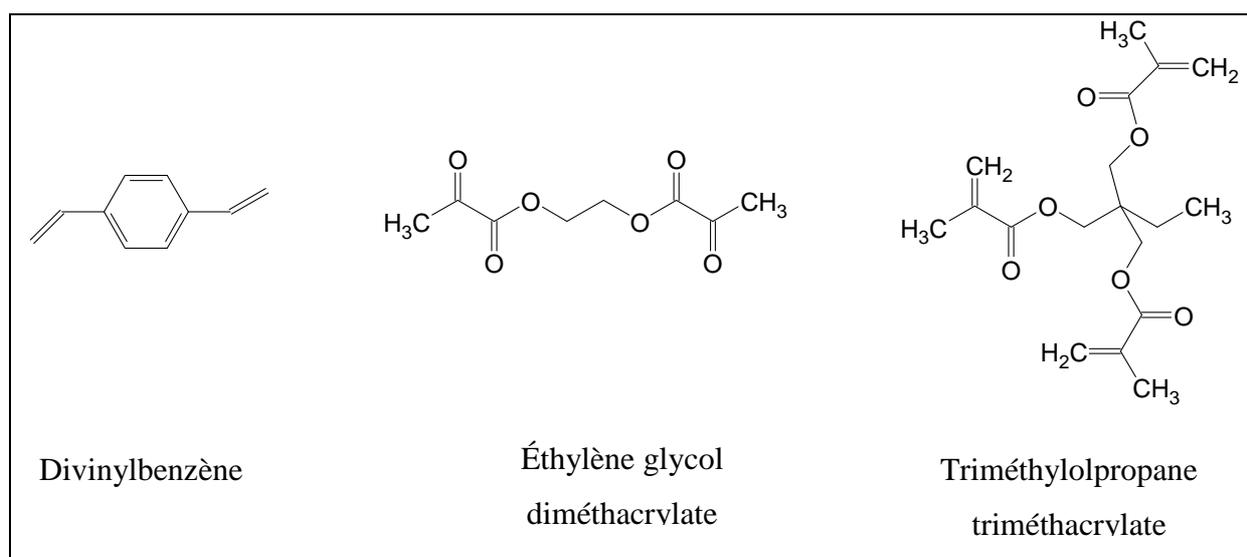
**Figure I.4 :** structure des monomères fonctionnels classiquement utilisés pour la préparation de MIPs.

#### 1.2.4. Les monomères réticulants

La sélectivité des MIPs est grandement influencée par le type et la quantité d'agent de réticulation. Celui-ci va permettre de :

- contrôler la morphologie de la matrice (gel de type macroporeux ou microgels),
- stabiliser la cavité correspondante à l'empreinte,
- apporter une stabilité mécanique à la matrice polymère,
- apporter des interactions complémentaires avec la cible, de type hydrophobe ou  $\pi$ , selon la nature du réticulant.

La quantité de monomères réticulants doit donc être suffisante pour préserver la stabilité des sites de reconnaissance. C'est grâce à cette rigidité que les microcavités tridimensionnelles gardent leurs formes complémentaires en structures et en fonctions chimiques à celle de la cible, même après son élimination. La rigidité de la matrice permet aux fonctions de rester dans leur position optimale pour que la reconnaissance soit efficace. Classiquement, le divinylbenzène, l'éthylène glycol diméthacrylate et le triméthylolpropane triméthacrylate sont couramment utilisés (figure I.5).



**Figure I.5** : structure des monomères réticulants classiquement utilisés pour la préparation des MIPs.

### 1.2.5. Le solvant porogène

Dans la préparation de MIPs, le solvant joue le rôle d'agent porogène, c'est-à-dire qu'il va conférer une structure poreuse au MIP. La qualité et la quantité de solvant vont influencer sur la qualité de l'impression, ainsi que sur la structure même du MIP (morphologie, gonflement, taille des pores...)

Pour choisir le solvant adapté, il existe quelques contraintes :

- il faut que les différents constituants du mélange soient solubles dans le solvant,
- le solvant doit produire des pores relativement larges pour permettre à la cible de rentrer et de sortir du polymère,

- le solvant doit avoir une faible polarité pour ne pas provoquer d'interférences pendant la formation du complexe entre les molécules à imprimer et les monomères.

### 1.3. Synthèse des polymères à empreintes moléculaires

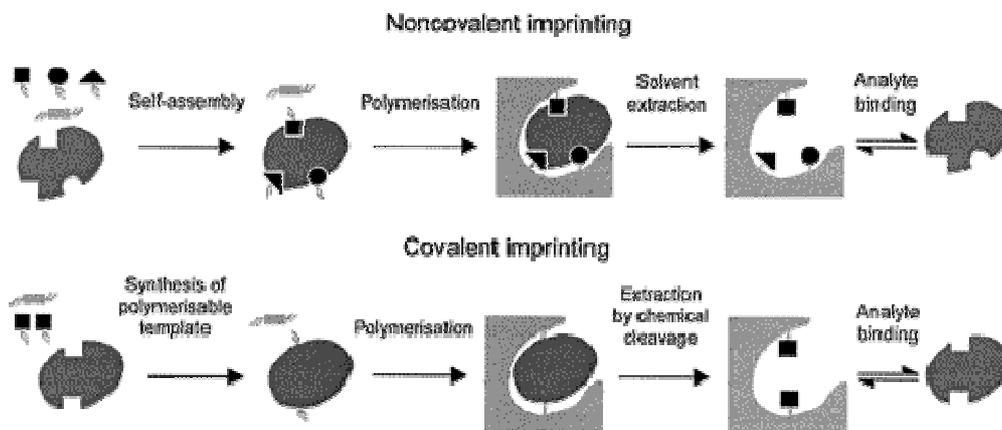
La préparation de polymères à empreintes moléculaires se fait suivant trois étapes :

#### 1.3.1. Complexation entre molécule cible et monomères fonctionnels

La première étape pour la préparation des MIPs est la formation d'un complexe prépolymérisable. Deux types de stratégies ont été développées :

Les monomères peuvent être liés à la molécule cible de deux manières (figure I.6) :

- non covalente<sup>6</sup> (liaisons hydrogène, ioniques ou interactions hydrophobes.),
- covalente<sup>7</sup>



**Figure I.6 :** polymères à empreintes moléculaires préparés de manière covalente ou non-covalente<sup>8</sup>.

#### 1.3.1.1. La méthode non covalente

La méthode non covalente est la plus fréquemment utilisée pour préparer des MIPs. Lors de l'approche non covalente, des sites de reconnaissance spécifique sont formés par auto-assemblage entre la molécule à imprimer et un monomère fonctionnel, puis l'ensemble est réticulé par un monomère multifonctionnel.

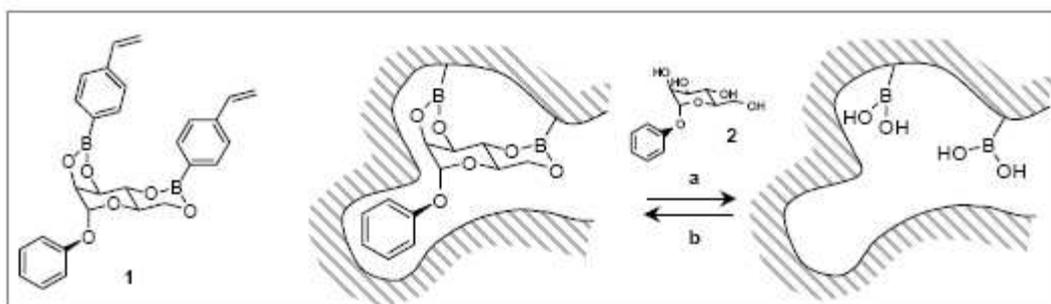
L'étape de reconnaissance se fait elle aussi de manière non covalente. Les interactions entre la molécule cible et le monomère réticulant sont les mêmes durant la polymérisation que lors de l'étape de reconnaissance. Cette approche est basée sur des liaisons non covalentes telles que les liaisons hydrogène, ioniques ou interactions dipôle-dipôle.

Par cette méthode, la préparation est très simple à mettre en œuvre ; elle peut également être adaptable à une large gamme de cible d'intérêt biologique. La limite de cette technique concerne les conditions de reconnaissance. En effet, si les interactions entre la cible et le monomère sont stabilisées en milieu hydrophobe, un environnement polaire les défavorise. De plus, afin que cette méthode soit efficace, il est nécessaire que la molécule cible ait au moins deux points d'attache, ce qui n'est pas le cas des molécules possédant un seul groupement fonctionnel et qui dans ce cas, ne présente des propriétés de reconnaissance que très limitées.

### 1.3.1.2. La méthode covalente

Par la méthode cible, la molécule cible est liée de manière covalente aux monomères pour former une cible polymérisable. Après copolymérisation avec un monomère réticulant, la molécule imprimée doit être retirée par coupure chimique, le plus souvent par hydrolyse. Cette liaison covalente est capable de se former à nouveau lorsque le polymère est en contact avec la molécule.

Seuls des composés ayant des groupements fonctionnels particuliers sont utilisés comme molécule empreinte : alcools, amines, acides carboxyliques et aldéhydes avec la formation d'esters<sup>9,10,11</sup>, acétals<sup>12</sup>, amides<sup>13</sup> et base de Schiff<sup>14,15,16,17</sup>. Une des principales procédures de l'approche covalente est la formation d'esters boroniques en présence de molécules cibles de type 1,2 ou 1,3 diols<sup>18,19</sup> (figure I.7).



**Figure I.7 :** schéma réactionnel de la préparation d'un MIP covalent<sup>18</sup>.

Lors de la reconnaissance, les liaisons covalentes précédemment coupées sont reformées. Cela pose des difficultés car les interactions covalentes réversibles sont rares. De plus l'hydrolyse de ces liaisons se fait en milieu souvent agressif (acide, basique, à reflux...) et limite donc l'utilisation des MIPs covalents, notamment pour des applications biologiques. Cependant, Wulff et ses collaborateurs<sup>13,20</sup> ont montré que par voie covalente, la sélectivité de leurs polymères vis-à-vis de leur molécule cible augmentait pour se rapprocher de 100%.

### 1.3.1.3. La méthode semi-covalente

La méthode semi-covalente cumule les avantages des méthodes covalentes et non covalentes. En effet, la préparation du MIP est faite de manière covalente, mais la reconnaissance se fait par interactions entre groupes fonctionnels (liaisons hydrogène, interactions hydrophobes...). La molécule cible est liée par liaison covalente avec le polymère. La fonction formée lors de la coupure de cette liaison covalente sera utilisée pour la reconnaissance.

## 1.3.2. Polymérisation

La synthèse de MIPs implique la copolymérisation entre un monomère fonctionnel et un monomère réticulant, qui, en présence d'une molécule cible forme un réseau polymère rigide.

### 1.3.2.1. Polymérisation en masse

La voie de synthèse la plus communément utilisée est la polymérisation en masse, du fait de sa simplicité de mise en œuvre.

L'amorçage de cette polymérisation se fait le plus souvent par voie thermique ou photochimique sous irradiation ultra-violet.

Le polymère obtenu est un monolithe qui doit être broyé et tamisé pour obtenir des particules de taille désirée. La perte de sites actifs lors du broyage, l'irrégularité des particules obtenues et leurs larges distributions en taille font que la recherche de nouvelles techniques de synthèse devient primordiale pour pallier ses problèmes.

Différentes stratégies de synthèses (émulsion, précipitation, suspension et core-shell) pour obtenir directement des billes et éviter l'étape de broyage ont été étudiées. Une étude comparative de ces méthodes a été publiée par Perez-Moral<sup>21</sup> sans réelle conclusion.

Sellergren<sup>22</sup> est le premier à utiliser une technique de polymérisation contrôlée (iniferter) pour créer un MIP, à partir d'une surface (résine de Merrifield ou silice) porteuse de groupement N,N diéthylthiocarbamate. Il polymérise un système « non covalent » et montre un phénomène de reconnaissance par chromatographie.

Wei et al<sup>23</sup> ont fait de même dernièrement en greffant sur des surfaces d'or le chlorure de l'acide 4-chlorobenzoïque (par l'intermédiaire du 11-mercapto-1-undécanol) jouant le rôle d'amorceur ATRP. Avec ce type de système, il en résulte une amélioration de la capacité des MIPs.

### 1.3.2.2. Polymérisation en suspension

La polymérisation en suspension est une méthode de polymérisation en phase hétérogène, qui produit des particules de formes sphériques ayant une distribution en taille très fine, allant de quelques micromètres à plusieurs millimètres. Dans cette polymérisation, la phase organique est dispersée en gouttelettes dans une phase aqueuse par agitation (magnétique ou mécanique). Les suspensions ne sont pas stables et nécessitent la présence de tensioactifs afin d'éviter la coalescence des gouttelettes. Les molécules de surfactant adsorbées à la surface des gouttelettes forment un film mince qui joue le rôle de barrière à la croissance, évitant la coalescence. La polymérisation est amorcée par un amorceur radicalaire situé dans la phase huileuse, chaque goutte, agissant comme un mini-réacteur. Cette synthèse est généralement accomplie en une seule étape d'une durée relativement courte comparée à la polymérisation en masse (environ 3 heures). Une fois la réaction terminée, les billes obtenues sont lavées afin d'éliminer les composés qui n'auraient pas réagi. La taille finale des billes dépend du ratio entre la phase dispersée et la phase continue, la vitesse d'agitation, ainsi que le type et la quantité de tensioactif. La suspension dans l'eau est facile à obtenir et un nombre important d'exemples peut être trouvé dans la littérature. Cependant, dans le cas des polymères à empreintes moléculaires, la phase aqueuse peut interférer entre la cible et le monomère complexant. Mayes et ses collaborateurs<sup>24</sup> ont rapporté un exemple de polymérisation en suspension utilisant un solvant perfluorocarboné comme phase continue. En effet, ce dernier est inerte, stable et non miscible avec les solvants organiques, et ne peut pas minimiser les interactions entre la molécule à imprimer et les monomères complexants.

Cette méthode en suspension est attractive car le rendement en polymère obtenu est important, et celui-ci présente de bonnes caractéristiques pour l'utilisation dans le domaine de la chromatographie ; notamment un bon débit avec une faible pression dans la colonne. C'est pourquoi la principale application des polymères obtenus par cette technique est l'utilisation comme phase stationnaire en chromatographie liquide haute performance.

#### 1.3.2.3. Polymérisation par précipitation

Dans ce procédé, la polymérisation s'effectue en présence d'une très large quantité de solvant porogène non solvant du polymère. Le mélange est initialement homogène. Au cours de la polymérisation, les chaînes de polymères s'allongent et deviennent insolubles dans le milieu, le mélange devient alors hétérogène. Des micro et des nano-sphères sont obtenues<sup>25,22</sup> avec des tailles qui dépendent des paramètres de polymérisation tels que la température, le réticulant, l'amorceur...

Typiquement, le diamètre des particules est compris entre 0,1 et 1 µm. Le rendement de la réaction est généralement important (>85%). La capacité de reconnaissance des MIPs obtenus par cette technique est plus importante que celle obtenue en utilisant la polymérisation en masse<sup>26,27</sup>. Dans ces solutions colloïdales, il a été montré que la morphologie des particules était irrégulière en surface en raison de la présence de la molécule cible<sup>27</sup>.

Le contrôle de la taille, de la polymolécularité et de la surface des particules ainsi que la diminution de la perte de sites actifs semblent des points essentiels pour augmenter la capacité des polymères à empreintes moléculaires.

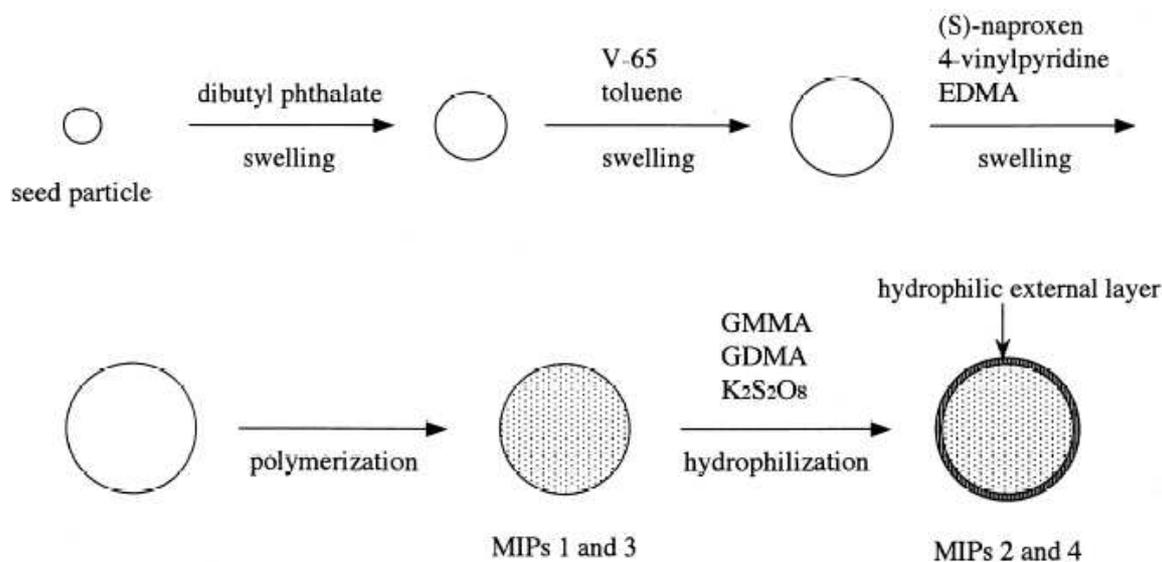
Il a été montré que le bénéfice de la miniaturisation était énorme, et suivait le principe de plus petite échelle. De plus, cela permet une utilisation moindre en temps, en échantillons et en réactifs.

#### 1.3.2.4. Polymérisation par étapes multiples de gonflement « multi-step swelling »

Cette méthode permet d'obtenir des particules de tailles homogènes par étapes successives de gonflement d'une particule de polymère pour différents solvants, puis par un

mélange monomère/solvant. En effet, pour cette technique, des billes de polystyrène sont utilisées comme support de MIPs. Ces billes sont mises en suspension, sous agitation, dans différentes solutions entraînant leur gonflement. Elles sont ensuite mises en contact avec les réactifs nécessaires à la synthèse du MIP (molécule cible, monomère, agent réticulant, solvant porogène), puis le tout est polymérisé.

Haginaka<sup>28</sup> a utilisé cette technique pour préparer un MIP du (S)-naproxen (figure I.8)



**Figure I.8** : schéma de la préparation d'un MIP du (S)-naproxen par multi-step swelling<sup>26</sup>.

### 1.3.3. Elimination de la cible

L'élimination de la cible laisse apparaître une cavité bien définie dans le polymère, qui présente une structure et un arrangement en groupes fonctionnels, complémentaire de celui de la cible. Néanmoins, l'extraction de la cible n'est jamais totale. Ce problème est commun à tous les MIPs. Il est donc nécessaire de veiller à extraire le maximum de cible avant d'utiliser le polymère afin d'optimiser la reconnaissance et ne pas être confronté à des phénomènes de relargage qui entraînent des problèmes de dosage important lors de l'évaluation de l'efficacité. Le solvant utilisé doit faciliter le gonflement du polymère et supprimer les interactions cible/polymère. Les solvants couramment utilisés sont le méthanol et l'acétonitrile en présence le plus souvent d'acide acétique afin de supprimer les liaisons hydrogène. L'extraction est fréquemment faite dans un Soxhlet à chaud. Dans le cas des MIPs

préparés par voie covalente, une étape d'hydrolyse au préalable est nécessaire. Les tests de reconnaissance moléculaire ne sont réalisés que lorsque l'élimination de la cible est maximale.

#### **1.4. Reconnaissance moléculaire**

Bien que la littérature dans ce domaine soit abondante depuis ces dix dernières années, les mécanismes de reconnaissance et son contrôle ne sont pas encore totalement élucidés. Pour obtenir une haute reconnaissance moléculaire, il est nécessaire de maîtriser la thermodynamique du système et des équilibres chimiques en présence.

La capacité de reconnaissance dépend de plusieurs facteurs comme la complémentarité volumique de la cavité et celle des fonctions de l'empreinte vis-à-vis de la molécule cible.

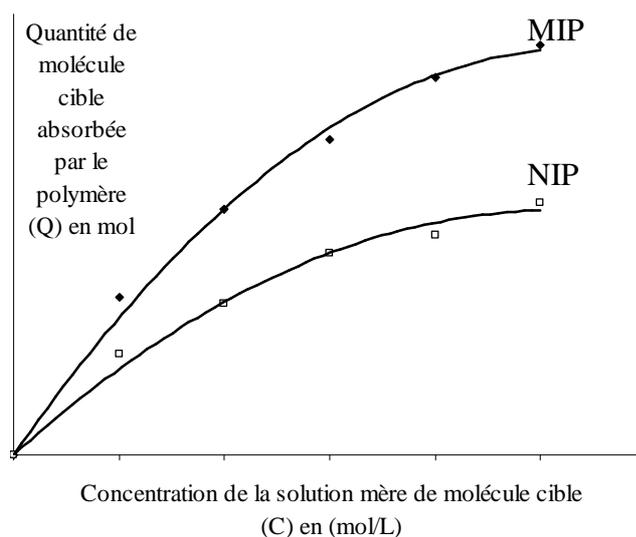
Le milieu extérieur va jouer également un rôle important pour que la reconnaissance moléculaire soit optimale. En effet, en général, les MIPs montrent une meilleure reconnaissance lorsque les essais de recapture sont faits dans le même solvant que celui qui a servi à la synthèse<sup>29,30,31</sup>. En effet, si on garde le même solvant, le réseau polymère aura le même gonflement que lors de sa synthèse, et donc la conformation spatiale de l'empreinte sera identique à celle adoptée lors de sa préparation. Les interactions entre la molécule cible et les monomères seront alors optimales

Les polymères doivent être suffisamment rigides pour conserver la structure de la cavité après élimination de la cible. D'un autre côté, une grande flexibilité des chaînes facilite un équilibre rapide pour le relargage et la reconnaissance de la molécule cible. Il est donc nécessaire de trouver le meilleur compromis pour être dans les conditions optimales de reconnaissance.

Ces systèmes sont caractérisés par leur sélectivité (excès énantiomérique par exemple), par leur affinité (exprimé en % de produit retenu / % de produit non retenu) et par leur capacité (exprimé en µg de cible retenue / g de MIP). Classiquement, la capacité des polymères à empreintes moléculaires peut être déterminée de deux façons :

- Une solution de molécules cibles de concentration connue est mise sous agitation en présence du polymère. Après quelques heures, la concentration du surnageant est mesurée. Cette mesure permet de connaître la quantité de molécule cible reconnue

par le polymère imprimé (MIP) (interactions spécifiques) et par le polymère non-imprimé (NIP) (interactions non spécifiques). Classiquement, le NIP est préparé dans les mêmes conditions expérimentales que le MIP, mais sans présence de molécule cible dans le milieu réactionnel. Cette mesure est faite pour différentes concentrations en molécule cible. Des isothermes d'adsorption peuvent alors être tracées (figure I.9).



**Figure I.9 :** isothermes classiques de sorption pour le MIP et le NIP.

- Une solution contenant la molécule cible est injectée dans une colonne contenant le polymère imprimé. La même expérience est réalisée avec une colonne remplie de NIP.

Selon la méthode choisie, le facteur d'impression (I) sera le rapport soit entre les facteurs de rétention de la molécule cible sur le MIP et sur le NIP, soit entre leurs capacités d'absorption (équation I.1). La phase mobile de ce système chromatographique est en générale le solvant porogène de synthèse.

$$I = \frac{k_{MIP}}{k_{NIP}} = \frac{Q_{MIP} - Q_{NIP}}{Q_{NIP}} \quad \text{équation I.1}$$

La seconde méthode permet également de connaître la sélectivité d'un MIP vis-à-vis d'un isomère par calcul de l'excès énantiomérique. Par exemple, un MIP de l'énantiomère R

est placé dans une colonne. Une solution du mélange racémique est injectée. On observe un temps de rétention plus long pour la forme R que pour la forme S<sup>32</sup>.

Si la sélectivité peut atteindre 100% (notamment avec la voie covalente), la capacité des MIPs reste faible. Ce problème est imputé à plusieurs facteurs tels que :

- le mode de synthèse faisant généralement intervenir des étapes de broyage et tamisage pour obtenir des particules de distribution de taille relativement homogène mais contribuant à la destruction de sites,
- la disponibilité des sites de reconnaissance (élimination partielle des molécules cibles utilisées pour préparer le MIP, accessibilité des sites,...),
- l'hétérogénéité des sites notamment par voie non-covalente (complexation partielle de la molécule cible).

C'est dans ce contexte que nous avons voulu améliorer l'accessibilité aux sites de reconnaissance en contrôlant la formation du polymère. Nous avons choisi d'utiliser la polymérisation radicalaire contrôlée pour atteindre notre objectif.

## **2. La polymérisation radicalaire**

La polymérisation radicalaire s'applique à une large variété de monomères et peut être réalisée dans des conditions opératoires douces.

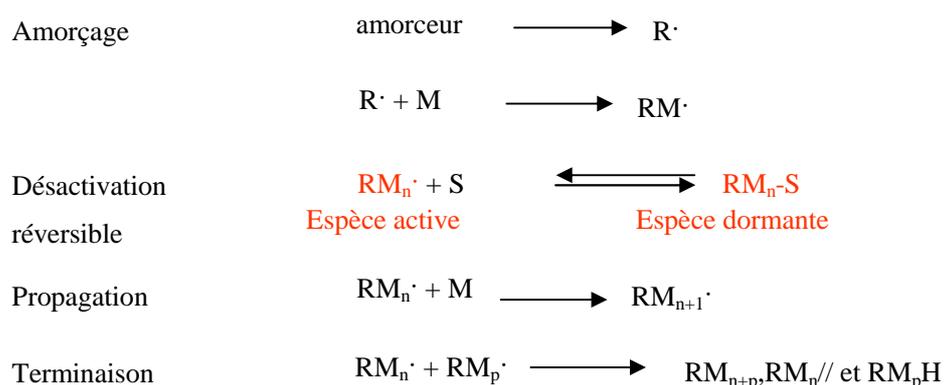
Cependant, les principaux problèmes de la polymérisation radicalaire sont liés aux réactions de transfert et de terminaison, qui sont irréversibles, et qui ont pour effet d'une part, de limiter la taille des polymères synthétisés, mais également de conduire à une distribution large des masses molaires obtenues. Pour pouvoir contrôler la polymérisation, il est donc indispensable de limiter ces réactions.

Etant donné que l'étape de propagation des radicaux n'implique qu'un seul radical et que les étapes de terminaison nécessitent la rencontre de deux radicaux, une manière simple de limiter les réactions de terminaison est de diminuer la concentration en radicaux dans le milieu. C'est le principe de la polymérisation radicalaire contrôlée.

### 3. La polymérisation radicalaire contrôlée (PRC)

Contrairement aux polymérisations radicalaires classiques, en polymérisation radicalaire contrôlée (PRC), on n'observe pas d'étape de terminaison. En effet, dans les réactions PRC, on tend à limiter la concentration en radicaux dans le milieu, ce qui permet de limiter la rencontre de deux radicaux. Il est possible de maintenir une concentration faible en radicaux en incorporant au milieu réactionnel une espèce S, qui peut être radicalaire ou neutre, capable de piéger réversiblement les chaînes en croissance. L'ensemble des radicaux générés au cours de l'étape d'amorçage sera en équilibre entre deux formes, l'une dormante, l'autre active (figure I.10).

- L'espèce dormante ne propage pas la polymérisation.
- L'espèce active pourra propager jusqu'à ce qu'elle soit à son tour piégée sous sa forme dormante.



**Figure I.10** : principe de la polymérisation radicalaire contrôlée.

Cet équilibre entre formes actives et dormantes confère aux chaînes une durée de vie de plusieurs heures alors qu'elle n'est que de quelques secondes dans le cas d'une polymérisation radicalaire classique.

A la fin de la polymérisation contrôlée, les polymères se retrouvent sous leur forme dormante  $M_nS$ . L'ajout d'un autre monomère Z dans le milieu peut réactiver l'espèce dormante, et la polymérisation reprend pour conduire à un polymère à blocs  $M_nZ_nS$ . On dira dans ce cas que la polymérisation est vivante, en plus d'être contrôlée.

C'est l'espèce S qui permet le contrôle de la polymérisation. Il existe différents types de polymérisation radicalaire contrôlée, qui diffèrent par l'espèce régissant l'équilibre : la

Reversible Addition-Fragmentation Transfer (RAFT), la Nitroxide Mediated Polymerization (NMP) et l'Atom Transfer Radical Polymérisation (ATRP) sont les plus connues (tableau I.1).

PRC	Espèce "piège" S	Équilibre mis en jeu
RAFT	Thiocarbonylthio (Transfert réversible)	
NMP	Nitroxide <sup>33</sup> (Terminaison réversible)	
ATRP	Métal de transition (Terminaison réversible)	

*Tableau I.1 : équilibres et espèces mis en jeu dans les différentes polymérisations radicalaires contrôlées.*

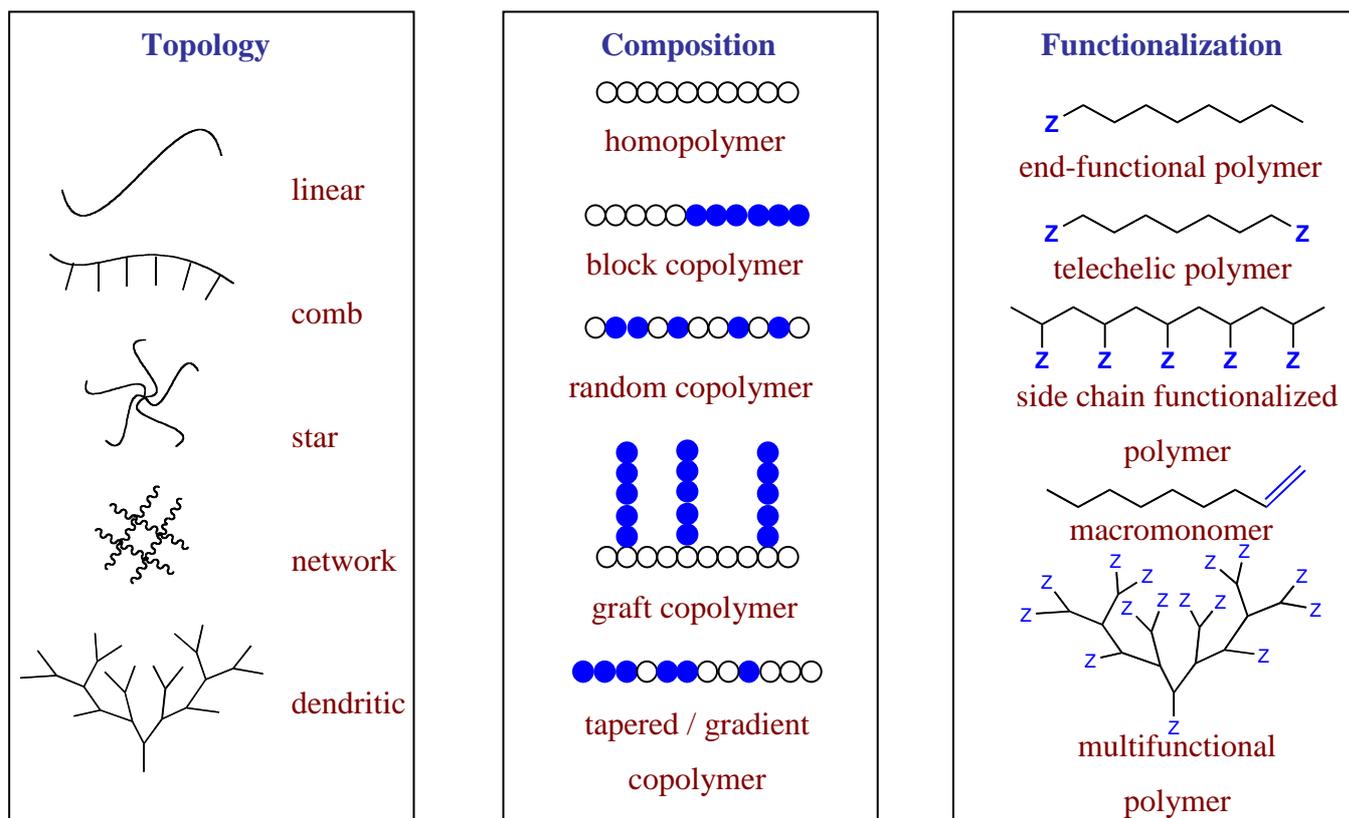
## **4. Cas particulier de la polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP)**

### **4.1. Introduction**

L'ATRP est un type de polymérisation radicalaire contrôlée qui est apparu en 1994 et qui a largement été étudié, notamment par K. Matyjaszewski<sup>34,35</sup>. Elle repose sur le transfert réversible d'un atome d'halogène ( $X = \text{Cl}$  ou  $\text{Br}$ ) entre le radical propageant et un complexe métal/ligand. La dynamique du processus repose sur l'équilibre entre les formes oxydées ( $X\text{-M}_t^{n+1}\text{L}$ ) et réduites ( $\text{M}_t^n\text{L}$ ) du centre métallique et lui confère un caractère contrôlé.

Ce caractère contrôlé conduit à des polymères de faible indice de polymolécularité ( $I < 1,5$ ) et à des masses molaires qui varient linéairement avec la conversion<sup>36,37,38</sup>. Un contrôle de la morphologie des chaînes (étoilées, en peigne, branchées), de leurs compositions (blocs, gradient, alternée, statistique) et de leur fonctionnalité terminale est alors possible (figure I.11).

**Well defined polymers, dimensions:  $DP_n = [M]_0/[I]_0$ ,  $1.04 < PDI < 1.5$**



*Figure I.11 : morphologie possible des polymères obtenus par ATRP<sup>39</sup>.*

## 4.2. Principes de base

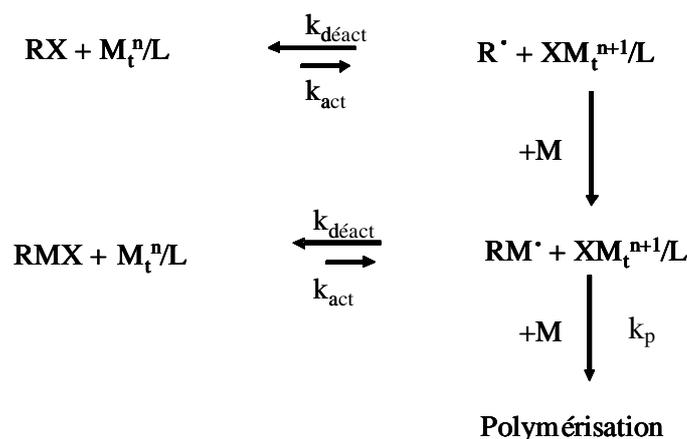
### 4.2.1. Généralités

Un aspect clé de l'ATRP est donc l'équilibre dynamique entre les espèces dormantes (RX ou RMX) et les espèces actives ( $R^\bullet$  ou  $RM^\bullet$ ). Cet équilibre permet une concentration faible en radicaux par rapport au nombre total de chaînes en croissance. La durée de vie des chaînes est alors de quelques heures contre quelques secondes en polymérisation classique. La concentration en chaînes dormantes est environ  $10^6$  fois plus importante que celle en chaînes actives<sup>40</sup>. Ceci permet une croissance quasi-uniforme de toutes les chaînes et un nombre négligeable de terminaisons irréversibles par recombinaison de radicaux, conférant son caractère vivant à cette technique.

Le composé métallique  $M_t^n$  soustrait l'halogène de l'amorceur RX pour former l'espèce oxydée  $XM_t^{n+1}$  et le radical  $R^\bullet$ . Ce dernier réagit ensuite avec la double liaison du monomère

M pour former l'espèce intermédiaire  $RM^\bullet$  qui donne RMX par réaction avec le composé oxydé  $XM_t^{n+1}$ . La forme réduite  $M_t^n$  est donc régénérée par le processus et peut participer à un nouveau cycle redox d'addition du monomère : il s'agit d'un processus catalytique.

Un ligand L, associé à l'activateur  $M_t^n$  pour former un complexe, modifie cet équilibre et peut changer la solubilité de ce complexe catalyseur suivant sa nature. Ainsi, une étape supplémentaire apparaît sur le schéma général de polymérisation, entre la propagation et la terminaison, qui va permettre de contrôler le nombre d'espèces actives pouvant alors réagir avec un monomère (figure I.12).



*Figure I.12 : schéma général de l'ATRP.*

Un système ATRP est caractérisé par la proportion de chacun des constituants amorceur / métal / ligand / double liaison ( $RX / M_t^n / L / M$ ) et par la température.

On utilise parfois un solvant pour améliorer la solubilité du complexe et donc l'homogénéité du milieu. En effet, l'hétérogénéité du milieu affecte le mécanisme et la cinétique de réaction, ce qui se traduit par un indice de polymolécularité supérieur à 1,5 et un mauvais contrôle de la polymérisation.<sup>41</sup>

Classiquement<sup>42</sup>, lors d'une ATRP en masse, on obtient une cinétique d'ordre 2/3, soit une équation de la forme :

$$\ln\left(\frac{[M]_0}{[M]_t}\right) = 1,5 k_p \left(\frac{k_{\text{act}}[RX]_0}{3k_{\text{déact}}k_t}\right)^{1/3} t^{2/3}$$

où  $[M]_t$  est la concentration en monomère au temps t,  $[M]_0$  la concentration initiale en monomère,  $[RX]_0$  la concentration initiale en amorceur,  $k_p$  la constante de polymérisation,  $k_{\text{déact}}$  celle de formation de RMX,  $k_{\text{act}}$  celle de la formation de  $RM^\bullet$  et  $k_t$  celle de terminaison.

Cette équation est établie dans le cas idéal où la terminaison n'influe pas sur la croissance des chaînes, et où la constante de terminaison ne dépend pas du temps.

En réalité, la pratique montre souvent que  $k_t$  dépend de la taille des molécules, et donc du temps de polymérisation. C'est pourquoi des droites semi-logarithmiques en fonction du temps sont le plus souvent observées. Cela indique que la concentration en espèce active est constante avec le temps de la polymérisation.

Ainsi, on considère que dans le cas des polymérisations radicalaires contrôlées,  $\ln\left(\frac{[M]_0}{[M]_t}\right)$  varie linéairement en fonction du temps de polymérisation et peut alors s'écrire :

$$\ln\left(\frac{[M]_0}{[M]_t}\right) = k_{app} t \quad (\text{équation I.3})$$

où  $k_{app}$  est la constante apparente de polymérisation.

Cependant, s'il y a apparition de réaction de terminaison, la concentration en espèce  $XM_t^{n+1}$  augmente et un écart à la linéarité est observé.

#### 4.2.2. Vitesse de réaction

D'après le schéma général décrit figure I.12, et en considérant que les réactions de terminaison sont négligeables, la vitesse de polymérisation peut s'écrire :

$$V_p = k_p [M][M \bullet] = k_p K_{eq} [M][RX]_0 \frac{[M_t^n]}{[XM_t^{n+1}]} \quad \text{avec } K_{eq} = \frac{k_{act}}{k_{déact}} \quad (\text{équation I.4})$$

La longueur des chaînes dépend de la constante de vitesse de terminaison, ou de l'hétérogénéité du milieu réactionnel, dû à une solubilité limitée du complexe métallique. Par exemple, l'ajout d'un halogénure de cuivre à l'état d'oxydation 2 permet un meilleur contrôle de la polymérisation, ainsi qu'une diminution de la vitesse de polymérisation (on déplace l'équilibre vers l'espèce dormante).

### 4.2.3. Masse molaire et distribution

Le cas le plus simple est celui des polymérisations vivantes avec un amorçage total. Le degré de polymérisation en nombre ( $\overline{X_n}$ ) est défini par le rapport entre la concentration en monomère consommé ( $\Delta M$ ) et la concentration initiale en amorceur  $[RX_0]$ .

$$\overline{X_n} = \frac{\Delta M}{RX_0} \quad (\text{équation I.5})$$

$$\overline{M_n} = \overline{X_n} M_0 \quad \text{avec } M_0 \text{ la masse molaire du motif}$$

L'équation I.6 illustre comment l'indice de polymolécularité est fonction des concentrations en amorceur ( $[RX]_t$ ) et en désactivateur ( $XM_t^{n+1}$ ), des constantes de propagation ( $k_p$ ) et de désactivation ( $k_{d\acute{e}act}$ ), ainsi que de la conversion en monomère ( $p$ )<sup>43</sup> (en l'absence de réaction de transfert et de terminaison).

$$\frac{M_w}{M_n} = 1 + \left( \frac{([RX]_0 - [RX]_t)k_p}{k_{d\acute{e}act}[XM_t^{n+1}]} \right) \left( \frac{2}{p} - 1 \right) \quad (\text{équation I.6})$$

On observe donc que l'augmentation de la concentration en désactivateur permet d'avoir une distribution en tailles plus faible. Cette équation nous montre également que la polymolécularité est forte pour des chaînes courtes ( $[RX]_0$  élevé) et diminue avec l'augmentation de la conversion.

### 4.2.4. Conditions expérimentales

Plusieurs facteurs entrent en compte dans le choix des conditions expérimentales : le rapport  $RX / M_t^n X / L / M$ , la température de réaction, et le solvant.

Les réactions d'ATRP peuvent être effectuées en masse ou en solution. Les solvants sont souvent utilisés afin de réduire la viscosité du milieu réactionnel pour les fortes conversions, ou pour des cas comme celui du polyacrylonitrile pour lequel le polymère n'est pas soluble dans son monomère<sup>44</sup>. La polymérisation peut également avoir lieu en suspension,

en (mini)émulsion ou en dispersion. Le choix des solvants est varié : benzène, toluène, anisole, .... à condition que les réactions de transfert au solvant soient minimales.

La vitesse de la réaction augmente avec la température du fait de l'augmentation de la constante de propagation et de la constante d'équilibre. En raison des valeurs des énergies d'activation, le rapport  $\frac{k_p}{k_t}$  augmente également et un meilleur contrôle de la polymérisation à haute température est observé. Cela peut être aussi lié à une meilleure solubilité du catalyseur avec la température. Cependant, si la température devient trop élevée, une décomposition du catalyseur peut être observée et les réactions de transfert augmentent.

### **4.3. Choix des réactifs**

#### **4.3.1. Amorceurs**

Le rôle principal de l'amorceur est de définir le nombre de chaînes en croissance. A priori, tout composé organique porteur d'une liaison carbone-halogène peut amorcer cette polymérisation. Il est cependant indispensable que la liaison carbone-halogène du composé choisi soit particulièrement activée (par effet électronique ou stérique) pour que l'amorçage soit efficace et que les polymères obtenus aient une distribution en masses molaires faible. Le contrôle de la masse molaire est meilleur quand l'halogène choisi est le chlore ou le brome. Néanmoins, dans le cas des acrylates, l'utilisation de l'iode dans un complexe avec le cuivre est efficace<sup>45</sup>.

En pratique, l'amorceur est souvent choisi de façon à mimer l'extrémité d'une chaîne dormante. Il aura ainsi la même activité que cette chaîne et sera donc vite consommé.

Deux paramètres sont primordiaux pour un amorçage efficace en ATRP :

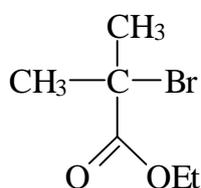
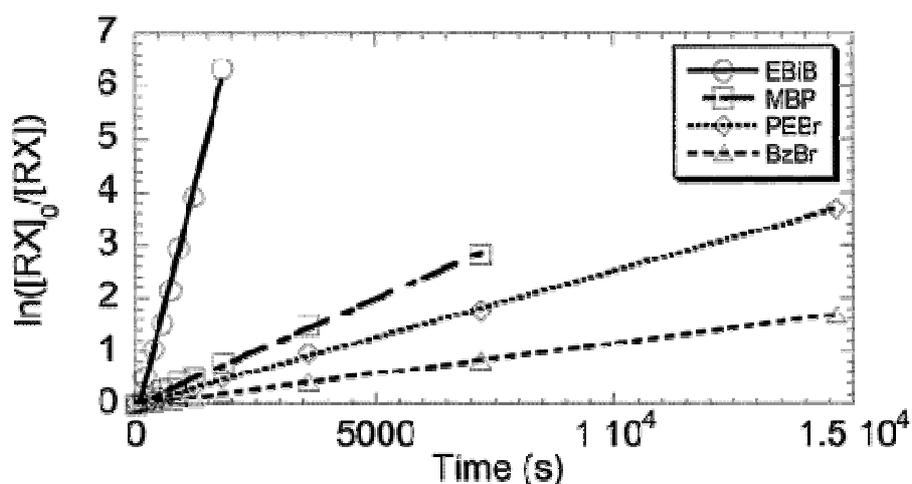
- l'amorçage doit être rapide comparé à la propagation,
- la probabilité de réactions parasites doit être faible

Quelques généralités doivent être prises en compte pour choisir un amorceur :

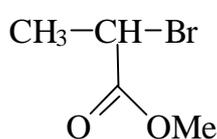
- La force des liaisons pour les halogénures d'alkyl est R-Cl > R-Br > R-I. Les chlorures d'alkyle sont moins efficaces que leurs homologues iodés. Néanmoins, les amorceurs

iodés nécessitent des précautions de manipulation particulières car ils sont sensibles à la lumière et forment des complexes peu stables avec le cuivre. Par ailleurs, les liaisons R-I peuvent être coupées de manière hétérolytique et ainsi entrer dans un processus de réaction de transfert qui nuit à la réaction d'ATRP. En général, le même halogène est utilisé pour l'amorceur et pour le sel métallique. Cependant, l'échange d'halogène peut être utilisé pour obtenir un meilleur contrôle de la polymérisation<sup>46</sup>. Dans le cas d'un mélange brome/chlore, les chaînes de polymère sont terminées par le chlore du fait de la force de la liaison chlore-alkyle. Dans ce cas, la vitesse d'amorçage est plus rapide et permet un meilleur contrôle de la polymérisation.

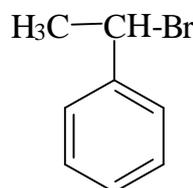
- La stabilité de la liaison R-X varie avec les groupements adjacents selon l'ordre des groupements réactionnels suivant :  $CN > C(O)R > Ph > C(O)OR > Cl > Me$ . Plusieurs groupements fonctionnels peuvent augmenter la réactivité de l'halogénure d'alkyle. Les halogénures d'alkyle tertiaires sont de meilleurs amorceurs que les secondaires, eux-mêmes meilleurs que les primaires (figure I.13).



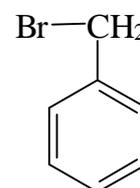
EBiB



MPB



PEBr



BzBr

Figure I.13 : cinétique de réaction du méthacrylate de méthyle pour différents amorceurs<sup>47</sup>.

### 4.3.2. Choix du métal

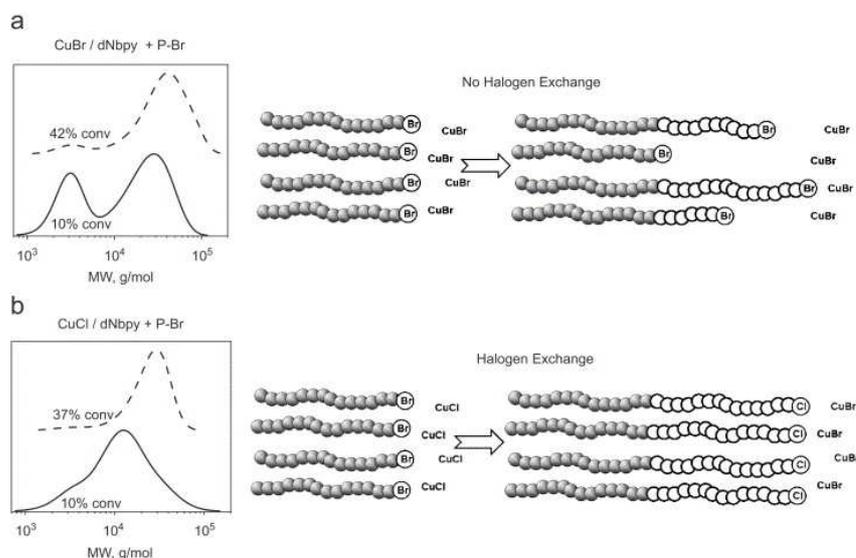
Le catalyseur est vraisemblablement le plus important des réactifs en ATRP. En effet, il contrôle l'équilibre du transfert d'atome et la dynamique d'échange entre les espèces dormantes et actives. Il y a plusieurs prérequis pour que le catalyseur soit efficace :

- le métal central doit avoir au moins deux états d'oxydation  $n$  et  $n+1$ ,
- le métal doit avoir une bonne affinité vis-à-vis de l'halogène,
- le ligand doit être fortement complexé par le métal.

Les premiers travaux sur ce type de polymérisation ont été rapportés par Sawamoto<sup>36</sup> et repose sur l'utilisation des complexes du ruthénium(II). La polymérisation par transfert d'atome peut, à priori, être contrôlée par tous les métaux de transition capables d'exister aux degrés d'oxydation  $n$  et  $n+1$ . Une condition est néanmoins nécessaire afin de contrôler la réaction: il faut que la forme réduite du complexe métallique soit plus stable que sa forme oxydée afin de déplacer l'équilibre dynamique vers la formation de l'espèce dormante.

De nos jours, cette technique a été employée sur un grand nombre de métaux de transition tels que le fer, le nickel, le palladium, le rhodium, le rhénium et le molybdène.

Les travaux de Matyjaszewski ont démontré que les complexes de cuivre(I) étaient également d'excellents agents de contrôle de cette polymérisation. Ils sont d'ailleurs à ce jour les plus étudiés pour ce type de réaction. Il a de plus été prouvé que la vitesse d'échange était plus rapide quand l'halogène porté par le métal est différent de celui porté par l'amorceur<sup>46</sup>. Il en résulte un meilleur contrôle de la réaction de polymérisation (figure I.14).



**Figure I.14** : effet de l'échange d'halogène sur la structure d'un polymère à blocs<sup>48</sup>.

#### 4.3.3. Choix du ligand

Les ligands L portés par le métal ont également une importance capitale dans le contrôle de la polymérisation (figure I.15). Ils permettent de bien solubiliser le complexe métallique dans le solvant de la polymérisation. De plus, ils contribuent à moduler la stabilité relative des formes oxydées et réduites du centre métallique en modifiant le potentiel d'oxydo-réduction du métal.

Dans le cas du cuivre, une large variété de ligands a été développée. Les plus utilisés se fixent sur le métal par l'intermédiaire d'un ou de plusieurs atomes d'azote. Il s'agit par exemple de bipyridines, pyridinimines, multiamines linéaires....



solution à des températures comprises entre 70 et 90°C. La présence de solvant est nécessaire car la température de transition vitreuse du PMMA est de 120°C.

En revanche, le contrôle de la polymérisation de l'acide méthacrylique est impossible car les fonctions acide inhibent le catalyseur par coordination avec le métal de transition.

#### 4.3.4.2. Les styréniques

Les réactions d'ATRP pour le styrène et ses dérivés ont été étudiées pour des catalyses majoritairement à base de cuivre<sup>40,57</sup>. Avec ce système catalytique, de nombreux amorceurs ont pu être utilisés avec succès tels que des halogénures allyliques, des  $\alpha$ -haloesters fonctionnels ou des alcanes polyhalogénés.

Les réactions peuvent avoir lieu en masse ou en solution à condition que le solvant soit non-polaire. En masse, il est nécessaire de travailler à une température supérieure à la Tg du polystyrène (~ 100°C). Un meilleur contrôle des masses molaires est obtenu pour des températures faibles afin de diminuer la polymérisation thermique.

#### 4.3.4.3. Les acrylates

Pour la polymérisation des dérivés acryliques, le cuivre apparaît comme étant le catalyseur permettant le meilleur contrôle<sup>58,59</sup>. Il permet d'obtenir des polymères de polymolécularité faible en peu de temps. Cela est dû à la rapidité de la désactivation de la chaîne poly(acrylate) en croissance par l'halogénure de cuivre. La polymérisation classique se produit en masse avec un 2-bromopropionate d'alkyle comme amorceur. Elle conduit à des polymères de masses molaires supérieures à 100000 et un indice de polymolécularité inférieur à 1,1.

#### 4.3.5. Avantages et limitations

Les principaux avantages de cette polymérisation sont les suivantes :

- Elle est simple à mettre en œuvre et ne requière pas la synthèse au préalable de composés organiques complexes.
- Elle permet de contrôler la polymérisation de toutes les grandes familles de monomères conjugués tels que les acrylates, les méthacrylates et les dérivés styréniques.
- Elle peut être réalisée en solution ou en émulsion dans l'eau.
- Elle permet une excellente fonctionnalisation des extrémités  $\alpha$  et  $\omega$  du polymère.

En effet, la nature de l'extrémité  $\alpha$  du polymère dépend de l'amorce utilisée au cours de cette polymérisation. Comme tout composé organique porteur d'un atome d'halogène (R-X) peut être utilisé pour amorcer une ATRP, il en résulte une grande diversité de fonctionnalisation de l'extrémité  $\alpha$  du polymère. De plus, en fin de polymérisation, l'extrémité  $\omega$  du polymère est porteuse d'un atome d'halogène, groupement très réactif en chimie organique. Il est donc possible de fonctionnaliser l'extrémité  $\omega$  du polymère en provoquant l'attaque du carbone porteur de cet halogène par une grande variété de nucléophiles ou par réaction radicalaire.

Cette polymérisation étant « vivante », il est également possible de fonctionnaliser l'extrémité  $\omega$  du polymère en additionnant un autre monomère fonctionnel sur le polymère réactivé.

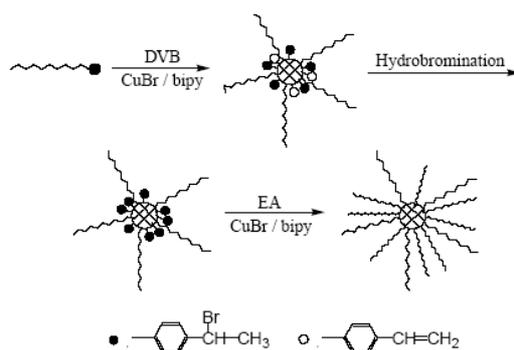
- Elle permet de synthétiser des polymères possédant une architecture complexe tels que des polymères étoilés, greffés, hyper-ramifiés...

Les principales limitations de cette méthode sont les suivantes :

- Le niveau de contrôle de la polymérisation des monomères peu conjugués tels que l'acétate de vinyle et le chlorure de vinyle est faible parce que la liaison C-X qui se forme est peu réactive.
- Le niveau de contrôle de la polymérisation de monomères portant un atome chélatant tel que la vinyl pyridine est faible parce que l'atome chélatant se fixe sur le métal et bloque son action.
- La présence de métaux résiduels dans le polymère après purification limite leur domaine d'application.

#### 4.3.6. Cas particulier de la polymérisation de monomères multifonctionnels

Plusieurs travaux traitent de l'utilisation du divinylbenzène (DVB) en ATRP dans la fabrication de polymères en étoile par la technique dite « arm first »<sup>60</sup> (figure I.16). Un macroamorceur est réticulé par un monomère multifonctionnel, formant un polymère en étoile. Il est ensuite possible d'utiliser le caractère vivant des sites au cœur du système pour amorcer de nouvelles chaînes. La nature des chaînes peut être variable et permet d'obtenir des copolymères amphiphiles<sup>61</sup>.



*Figure I.16 : synthèse de polymères en étoile par la technique arm-first<sup>33</sup>.*

#### 4.4. Conclusion

Très largement étudiées avec des monomères monofonctionnels, les cinétiques d'ATRP n'ont en revanche été que rarement exploitées avec des monomères multifonctionnels dans le but de préparer des réseaux<sup>62</sup>. Comme décrit précédemment, la plupart du temps, les ATRP sur ces monomères se font à partir de macroamorceurs linéaires dans le but de former des polymères en étoile.

Notre démarche serait plutôt opposée à celle du « arm-first ». De part le caractère contrôlé de l'ATRP, nous pensons qu'il est possible de préparer, à partir d'un amorceur multifonctionnel et d'un monomère réticulant type divinylbenzène, des nanoparticules de taille contrôlée, variant en fonction de la conversion de la réaction. Ces nano-objets pourront être à l'origine de la croissance de bras espaceurs, permettant la formation de polymères en étoile et capables de se greffer sur des surfaces via leurs extrémités fonctionnelles.

## **CONCLUSIONS**

Les polymères à empreintes moléculaires présentent un intérêt croissant pour la séparation sélective de molécules dispersées dans un mélange complexe.

La littérature montre que la qualité de l'empreinte est très importante pour avoir une capacité de reconnaissance non négligeable.

Les interactions entre les monomères, le solvant et la cible sont le gage d'une reconnaissance moléculaire efficace. Le choix de la polymérisation va donc également être primordial pour la technologie de l'impression moléculaire. De ce choix va dépendre la performance du MIP. En effet, on a vu que l'accessibilité aux sites de reconnaissance était essentielle pour que la reconnaissance moléculaire soit de forte capacité et de haute sélectivité. Il a également été montré qu'il est possible de maîtriser l'architecture des polymères formés par polymérisation radicalaire contrôlée.

Les travaux réalisés au cours de cette thèse vont illustrer l'intérêt de maîtriser la formation de l'empreinte moléculaire. Le contrôle de la polymérisation au plus proche de la cible sera donc notre premier objectif.

## **REFERENCES**

---

- <sup>1</sup> C. Alexander, H. S. Andersson, L. I. Andersson, R. J. Ansell, N. Kirsch, I. A. Nicholls, J. O'Mahony and M.L.J. Whitcombe, *J. Mol. Recognit.*, 19, 106, (2006).
- <sup>2</sup> M.V. Polyakov, *Zh.Fiz. Khim.* 2, 799, (1931).
- <sup>3</sup> F.H. Dickey, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 35, 227,(1949).
- <sup>4</sup> S.C. Zimmerman, N. G. Lemcoff, *Chem Commun.*, 1, 5, (2004).
- <sup>5</sup> H. Kim, D.A. Spivack, *JACS*, 125, 11269, (2003).
- <sup>6</sup> K. Mosbach, B. Sellergren, *JACS*, 110, 5853, (1988).
- <sup>7</sup> G. Wulff, S. Schauhoff , *J Org Chem*, 56, 395, (1991).
- <sup>8</sup> K. Haupt, K. Mosbach, *Chem. Rev.*, 100 (7), 2495, (2000).
- <sup>9</sup> B. Sellergren, L.I. andersson, *J. Org. Chem.*, 55, 3381, (1990).
- <sup>10</sup> J. Damen, D.C. Neckers, *JACS*, 102, 3265, (1980).
- <sup>11</sup> M.J. Whitcombe, M.E. Rodriguez, P. Villar, E.N. Vulfson, *JACS*, 117, 7105, (1980).
- <sup>12</sup> K.J. Shea, T.K. Dougherty, *JACS*, 108, 1091, (1996).
- <sup>13</sup> G. Wulff, A. Sarhan, K. Zabrocki, *Tetrahedron Lett.*, 432, (1973).
- <sup>14</sup> G. Wulff, *Pure Appl. Chem.*, 54, 2093, (1982).
- <sup>15</sup> G. Wulff, W. Best, A. Akelah, *React. Polym. Ion Exch. Sorbents*, 2, 167, (1984).
- <sup>16</sup> G. Wulff, J. Vietmeier, *Makromol. Chem.*, 190, 1727, (1989).
- <sup>17</sup> G. Wulff, B. Heide, G. Helfmeier, *JACS*, 108, 1089, (1986).
- <sup>18</sup> G. Wulff, in *Polymeric reagents and catalysts*, 308, 186, (1986).
- <sup>19</sup> G. Wulff, *Trends Biotechnol.*, 11, 85, (1993).
- <sup>20</sup> G. Wulff, R. Vesper, E. Grobe, A. Sarhan, *Makromol.Chem.*, 178, 2799-2816 ( 1977).
- <sup>21</sup> N. Perez-Moral, A.G. Mayes, *Ana. Chim. Acta*, 504, 15, (2004).
- <sup>22</sup> B. Rückert, A. J. Hall, B. Sellergren, *J. Mater. Chem.*, 12, 2275, (2002).
- <sup>23</sup> X. Wei, X. Li, S.M. Husson. *Biomacromol.*, 6, 1113, (2005).
- <sup>24</sup> A.G. Mayes, K. Mosbach, *Anal. Chem.*, 68, 3769, (1996).
- <sup>25</sup> C. Cacho, E. Turiel , A. Martin-Esteban, *J. Chromatogr. B*, 802, 347, (2004)
- <sup>26</sup> O. Bruggemann, K. Haupt, L. Ye, E. Yilmaz, K. Mosbach, *J. Chromatogr. A*, 889, 15, (2000)
- <sup>27</sup> F.G. Tamayo, J.L. Casillas, A. Martin-Esteban, *J. Chromatogr. A*, 1069, 173, (2005)
- <sup>28</sup> K.Hosoya, K. Yoshizako, Y. Shirasu, K. Kimata, T. Araki, N. Tanaka, J. Haginaka, *J. Chromatogr. A*, 728, 139, (1996).

- 
- <sup>29</sup> A.C. Sharma, A.S. Borovik, *JACS*, 122, 8946, (2000).
- <sup>30</sup> D. Spivak, M.A. Gilmore, K.J. Shea, *JACS*, 119, 4388, (1997).
- <sup>31</sup> M.T. Muldoon, L.H. Stanker, *Anal. Chem.*, 69, 803, (1997).
- <sup>32</sup> H. Sambe, K. Hoshina, R. Moaddel, I.W. Wainer, J. Haginaka, *J. chromatogr. A*, 1134, 88, (2006).
- <sup>33</sup> A. Goto, Y. Tsujii, T. Fukuda, *Chem. Lett.*, 788, (2000).
- <sup>34</sup> W.A. Braunecker, K. Matyjaszewski, *Prog. Polym. Sci.*, 32, 93, (2007).
- <sup>35</sup> K. Matyjaszewski, J. Xia, *Chem. Rev.*, 101, 2921, (2001).
- <sup>36</sup> M. Kato, M. Kamigaito, M. Sawamoto, T. Higashimura, *Macromol.*, 28, 1721, (1995).
- <sup>37</sup> J.S. Wang, K. Matyjaszewski, *JACS*, 117, 5614, (1995).
- <sup>38</sup> K. Matyjaszewski, J. S. Wang, WO 9630421, U.S. Patent 5, 763, 548, (1998).
- <sup>39</sup> K. Matyjaszewski, *Polym. Mater. Sci. Eng.*, 84, 363, (2001).
- <sup>40</sup> D.A. Shipp, X. Yu, *J. Polym. Sci., Part A : Polym. Chem.*, 42, 5548, (2004).
- <sup>41</sup> M. Destarac, J.M. Bessière, B. Boutevin, *Macromol Rapid Commun*, 18, 967, (1997).
- <sup>42</sup> H. Fischer, *J. Polym. Sci., Part A : Polym. Chem.*, 37, 1885, (1999).
- <sup>43</sup> K. Matyjaszewski, *Macromol. Symp.*, 111, 4,7, (1996).
- <sup>44</sup> K. Matyjaszewski, S. M. Jo., H.J. Paik, S.G. Gaynor, *Macromol.*, 30, 6398, (1997).
- <sup>45</sup> K. Davis, J. O'Malley, H.J. Paik, K. Matyjaszewski, *Polym. Prep. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)*, 38(1), 687, (1997).
- <sup>46</sup> K. Matyjaszewski, D.A. Shipp, J.L. Wang, T. Grimaud, and T.E. Patten, *Macromol.*, 31, 6836, (1998).
- <sup>47</sup> K. Matyjaszewski, B Goebelt, H.J Paik, C.P Horwitz, *Macromol.*, 34, 430 (2001).
- <sup>48</sup> N.V. Tsarevsky, B.M. Cooper, O.J. Wojtyna, N.M. Jahed, H. Gao et K. Matyjaszewski, *Polym. Prep. (Am Chem Soc, Div Polym Chem)*, 46, 249, (2005).
- <sup>49</sup> J. Xia, K. Matyjaszewski, *Macromol.*, 30 (25), 7697, (1997).
- <sup>50</sup> T.E. Patten, K. Matyjaszewski, *Adv. Mater.*, 10, 901 (1998).
- <sup>51</sup> T.E. Patten, K. Matyjaszewski, *Acc. Chem. Res.*, 32, 89, (1999).
- <sup>52</sup> K. Matyjaszewski, *Chem. Eur. J.*, 5, 3095, (1999).
- <sup>53</sup> K. Matyjaszewski, S. Coca, S.G. Gaynor, D. Greszta, T.E. Patten, J.S. Wang, J. Xia, WO 9718247; U.S. Patent, 5,807,937, (1998).
- <sup>54</sup> K. Matyjaszewski, S. Coca, S.G. Gaynor, Y. Nakagawa, S. M. Jo, WO 9801480; U.S. Patent, 5,789,487, (1998).

- 
- <sup>55</sup> T. Grimaud, K. Matyjaszewski, *Macromol.*, 30, 2216, (1997).
- <sup>56</sup> C. Granel, Ph. Dubois, R. Jérôme, Ph. Teyssié, *Macromol.*, 29, 8576, (1996).
- <sup>57</sup> K. Matyjaszewski, T.E. Patten, J. Xia, *JACS.* 119, 674, (1997).
- <sup>58</sup> J.S.Wang, K. Matyjaszewski, *J. Am. Soc.* 117, 5614, (1995).
- <sup>59</sup> K.A. Davis, H.J. Paik, K. Matyjaszewski, *Macromol.*, 32, 1767, (1999).
- <sup>60</sup> Y. Wu, Y. Shi, Z. Fu, *Polymer*, 46, 12722, (2005).
- <sup>61</sup> H. Gao, K. Matyjaszewski, *Macromol.*, 39 (21), 7216, (2006).
- <sup>62</sup> X. Zang, K. Matyjaszewski, *Macromol.*, 32, 4482, (1999).

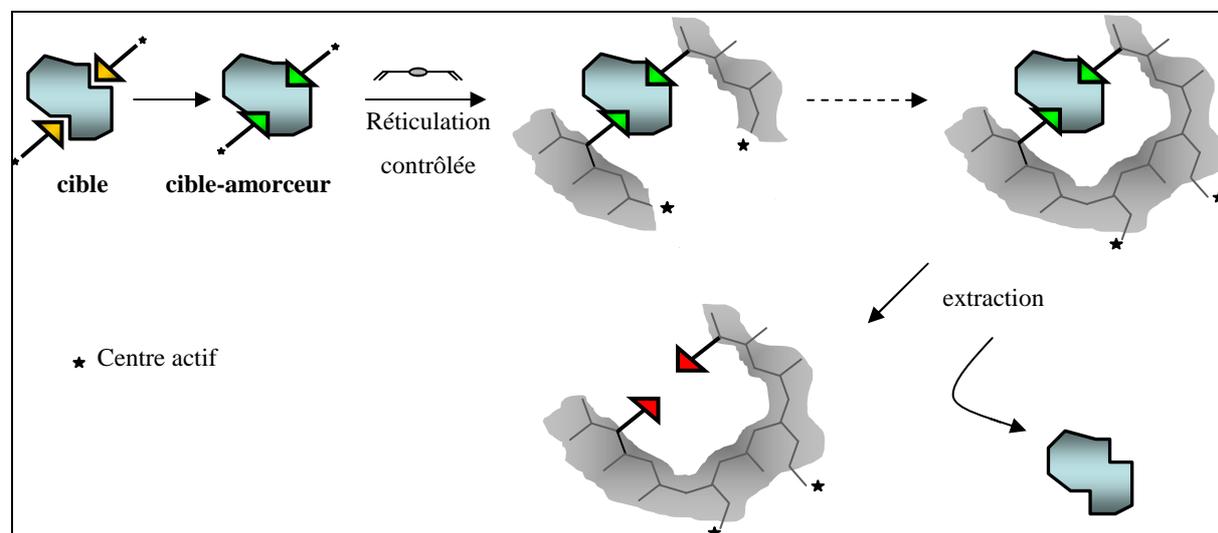
**CHAPITRE II : SYNTHÈSE ET  
CARACTÉRISATION**

## INTRODUCTION

Ce deuxième chapitre est consacré à l'élaboration d'objets réticulés de taille contrôlée dont l'origine est la molécule cible. Par l'intermédiaire d'une technique de polymérisation contrôlée, nous espérons à la fois maîtriser la géométrie des cavités (pour améliorer la reconnaissance) mais également la taille des objets formés afin d'éviter par la suite toute étape de broyage du système.

Parmi les procédés de polymérisation contrôlée, nous avons choisi un processus radicalaire, moins exigeant en termes de conditions opératoires qu'un système anionique. Notre choix s'est ainsi porté sur l'ATRP.

Cependant, la création de réseaux de taille micro, voire nanométrique, nécessitera des conditions opératoires particulières. Tout d'abord, l'utilisation de monomères multifonctionnels est nécessaire afin de former un réseau tridimensionnel. Il nous est également paru indispensable de travailler en milieu dilué afin de favoriser leur formation et d'éviter la gélification du milieu. Il est enfin souhaitable que chacun des micro-objets possède des centres actifs en surface qui pourront être réutilisés ultérieurement. Le schéma conceptuel est présenté dans la figure II.1.



*Figure II.1 : schéma du concept.*

Ce chapitre sera développé en trois parties :

- Choix de la cible, synthèse et caractérisation de la cible–amorceur d’ATRP.
- Vérification du caractère contrôlé de l’ATRP en milieu dilué en utilisant le styrène.
- Polymérisation de monomères multifonctionnels en milieu dilué et caractérisation des objets réticulés

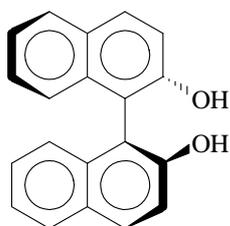
## 1. Choix de la cible, synthèse et caractérisation de la cible–amorceur d’ATRP

Pour sélectionner la cible, nous nous sommes imposés plusieurs critères :

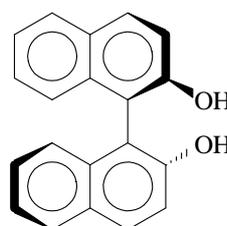
- Présenter une isomérisie (stéréoisomérisie, diastéréoisomérisie, atropoisomérisie, ...) afin d’estimer la sélectivité de l’empreinte moléculaire.
- Posséder au moins deux fonctions réactives vis-à-vis des bromures d’acide et conduire à des fonctions facilement hydrolysables, afin de former ultérieurement des cavités fonctionnelles.
- Avoir idéalement un intérêt en chimie organique.
- Etre stable chimiquement.
- Etre commercialisée à un coût d’achat raisonnable.

Le 1,1’-bi-2-naphtol (ou binol) répond à ces critères et a été sélectionné :

- Il présente deux formes atropoisomères R et S définies par les lois de Cahn, Ingold et Prelog<sup>1</sup> applicables pour les molécules présentant un axe de symétrie :



(S)-(-)-1,1'-bi-2-naphtol  
[18531-99-2]

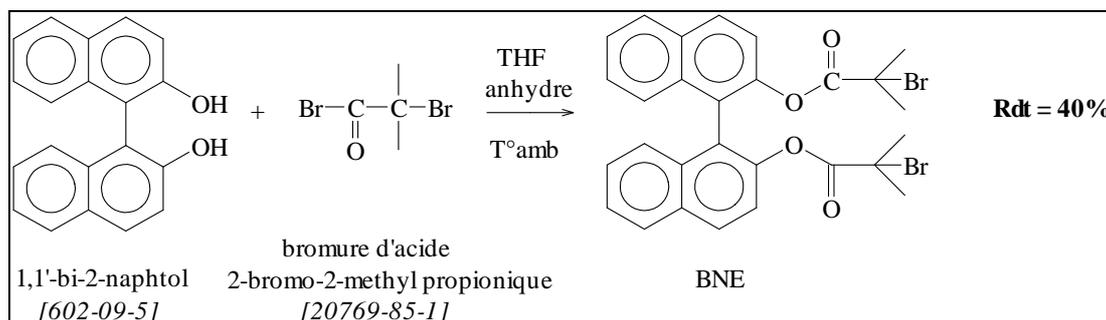


(R)-(+)-1,1'-bi-2-naphtol  
[18531-94-7]

- Le binaphthol possède deux fonctions phénol, qui après modification avec un bromure d'acide, conduisent à des fonctions ester facilement hydrolysables.
- Il s'agit d'une molécule d'intérêt en chimie organique, notamment en catalyse asymétrique<sup>2-5</sup>.
- Pour des raisons de coût nous avons essentiellement travaillé avec du binol racémique (Aldrich, 5g 1,1'-bi-2-naphtol : 33€ contre 240€ pour le R ou le S).

Le binol, par action du bromure d'acide 2-bromo-2-méthylpropionique<sup>6-8</sup> sur ses fonctions hydroxyle, devient un composé, ayant deux extrémités 2-bromo-2-méthylpropionate, qui peut jouer le rôle d'amorceur en ATRP.

L'estérification du binol a été effectuée suivant le mode opératoire décrit par Dhamodharan et al<sup>9</sup> (annexe 1). On obtient le 1,1-bi-2-naphtyl-2,2'-bis (2-bromo-2-méthylpropionate) (BNE) avec un rendement global de 40% après purification (figure II.2).



**Figure II.2** : synthèse du diester de binaphthol (BNE).

Le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit purifié est présenté dans la figure II.3.

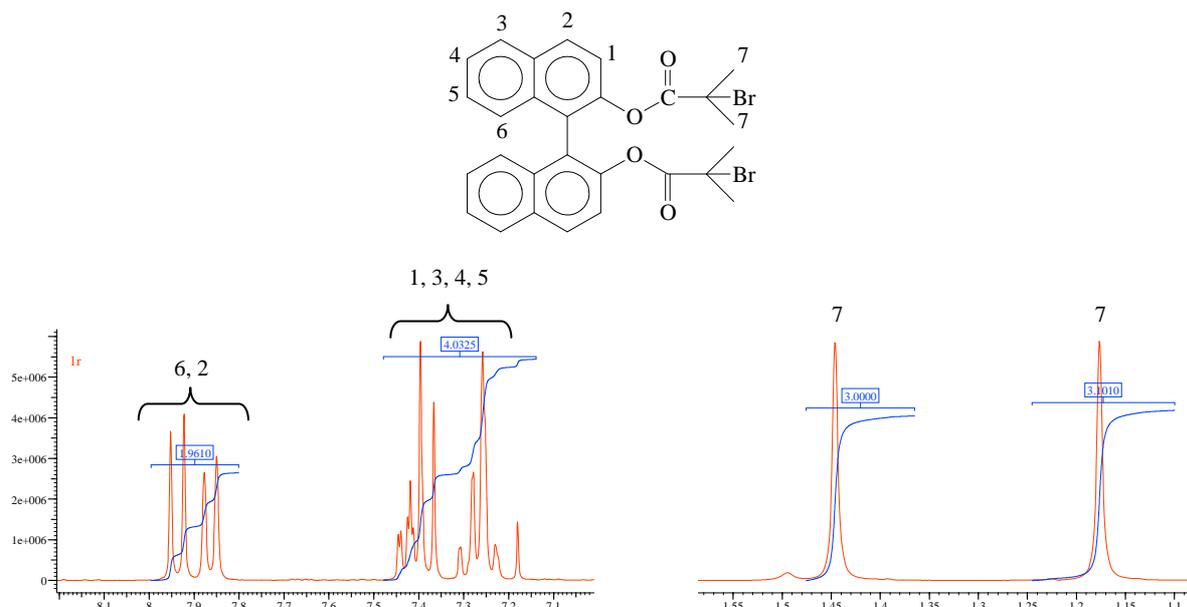


Figure II.3 : RMN  $^1\text{H}$  du BNE dans le  $\text{CDCl}_3$ .

## 2. ATRP du styrène en milieu dilué

Pour les polymérisations par ATRP, la littérature fait état de dilution avec un maximum de 50% en volume de solvant. Afin d'obtenir des objets de taille nanométrique, il paraît important que la réticulation soit contrôlée localement, et donc que les objets soient « éloignés » les uns des autres. C'est pourquoi nous avons choisi d'opérer en milieu dilué.

Notre premier objectif était donc de vérifier que le contrôle de la réaction soit conservé dans ces conditions diluées. Cette vérification a été effectuée avec le styrène, dont les cinétiques de polymérisation par ATRP ont largement été étudiées (chapitre 1).

### 2.1. Choix du système

#### 2.1.1. Couple métal-ligand

En ATRP, la grande majorité des polymérisations fait intervenir un complexe métal/ligand composé d'un sel de cuivre complexé avec une amine tertiaire telle que la pentaméthyl-diéthylène-triamine (PMDETA). Le cuivre est caractérisé par deux états d'oxydation stables (+I et +II) et va permettre l'échange de l'halogène et la formation du radical actif. Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'échange entre deux

halogènes de nature différente est plus rapide que lorsque qu'ils sont de même nature. Cela permet d'avoir un amorçage efficace et un meilleur contrôle de la réaction<sup>10,11</sup> en ATRP. Comme le BNE possède une extrémité bromée, l'halogénure de cuivre choisi sera le CuCl.

### 2.1.2. Solvant

Le solvant choisi est l'anisole (ou méthoxybenzène) car il solubilise le couple CuCl/PMDETA (métal/ligand), le BNE, le styrène et le polymère formé. Il s'agit d'un solvant classique d'ATRP, notamment pour les dérivés du styrène, qui permet de travailler à des températures élevées. Ce solvant a également été utilisé pour polymériser des (méth)acrylates à partir du BNE<sup>9,12</sup>.

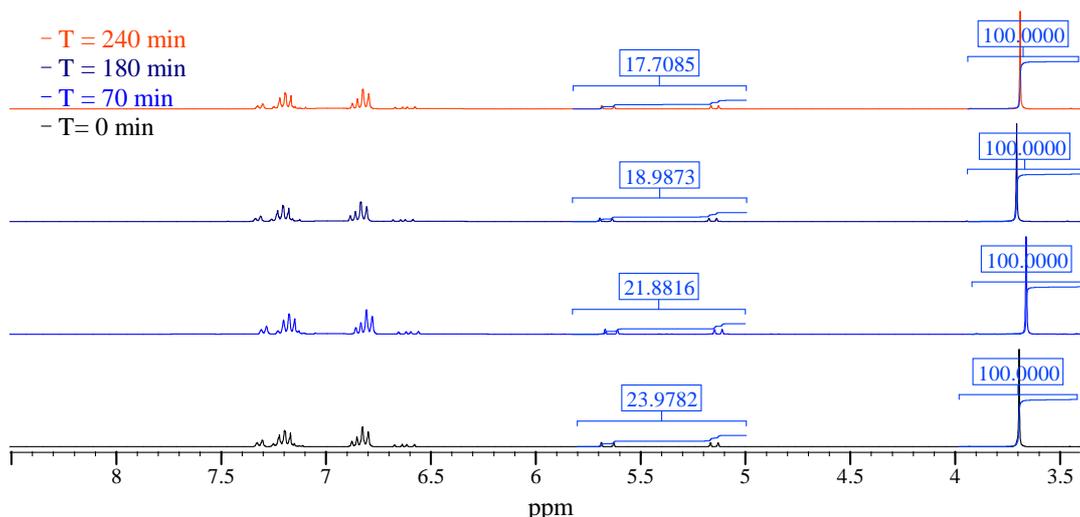
## 2.2. Etude de la polymérisation du styrène

Les conditions fixées sont un ratio BNE/CuCl/PMDETA de 1/2/2, les quantités en styrène et anisole étant variables. La réaction est menée dans un ballon Schlenk et sous atmosphère inerte à 110°C. Le détail des synthèses est décrit en annexe 2.

Au cours des réactions, des échantillons ont régulièrement été prélevés à l'aide d'une seringue dégazée. Une fraction du prélèvement a été utilisée pour une analyse RMN <sup>1</sup>H dans CDCl<sub>3</sub>, le reste a été filtré sur colonne de silice (pour éliminer le complexe), précipité dans du méthanol, séché, et enfin analysé par chromatographie d'exclusion stérique.

### 2.2.1. RMN <sup>1</sup>H

L'analyse RMN <sup>1</sup>H permet de suivre l'évolution de la concentration en styrène en fonction du temps. Pour cela, les pics caractéristiques de la double liaison du monomère (5-6 ppm) sont comparés avec un pic étalon comme le pic CH<sub>3</sub> du solvant (3,7 ppm) (figure II.4) et la conversion est déterminée selon l'équation II.1.



**Figure II.4 :** analyse RMN  $^1\text{H}$  au cours du temps d'une polymérisation (expérience 2, tableau II.1).

$$\%C = 100 - 100 \frac{[\text{M}]_t}{[\text{M}]_0} = 100 - \frac{I_{\text{CH}_2_t} / I_{\text{OCH}_3_t}}{I_{\text{CH}_2_0} / I_{\text{OCH}_3_0}} 100 \quad (\text{équation II.1})$$

Connaissant la conversion et les quantités initiales en monomère et amorceur, il est alors possible de déterminer le degré moyen de polymérisation en nombre théorique ( $\overline{Xn_{th}}$ ) suivant l'équation II.2 et en déduire les masses molaires correspondantes ( $\overline{Mn_{th}}$ ).

$$\overline{Xn_{th}} = \frac{\%C [\text{M}]_0}{100 [\text{BNE}]_0} \quad (\text{équation II.2})$$

### 2.2.2. Chromatographie d'exclusion stérique (SEC)

L'analyse par SEC permet de suivre l'évolution de l'indice de polymolécularité et de la masse molaire moyenne en nombre ( $\overline{Mn_{SEC}}$ ) au cours du temps. Le premier paramètre atteste du caractère contrôlé, ou non, de la réaction ; le second nous permet de déterminer l'efficacité de l'amorceur  $f$  selon l'équation II.3 :

$$f = \frac{\overline{Mn_{th}}}{\overline{Mn_{SEC}}} \quad (\text{équation II.3})$$

### 2.3. Etude cinétique en fonction de la concentration en doubles liaisons

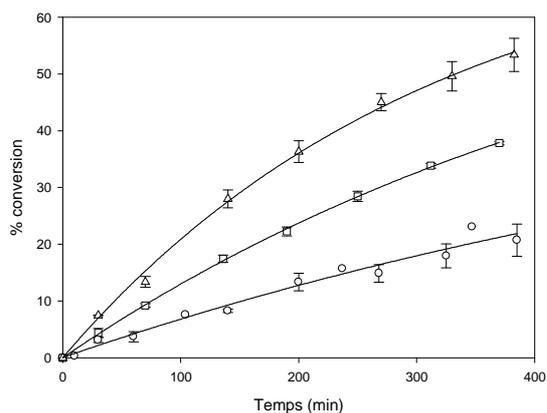
La concentration en chacun des réactifs est présentée dans le tableau II.1.

Exp	[BNE] (mol.L <sup>-1</sup> )	BNE	CuCl	PMDETA	Styrène	[M] (mol.L <sup>-1</sup> )	% solvant
1	$2,18.10^{-2}$	1	2	2	200	4.36	50
2	$1,45.10^{-2}$	1	2	2	200	2.90	66
3	$8,70.10^{-3}$	1	2	2	200	1.74	80
4	$1,45.10^{-1}$	1	2	2	30	4.36	50
5	$7,21.10^{-2}$	1	2	2	30	2.20	75
6	$5,76.10^{-2}$	1	2	2	30	1.74	80

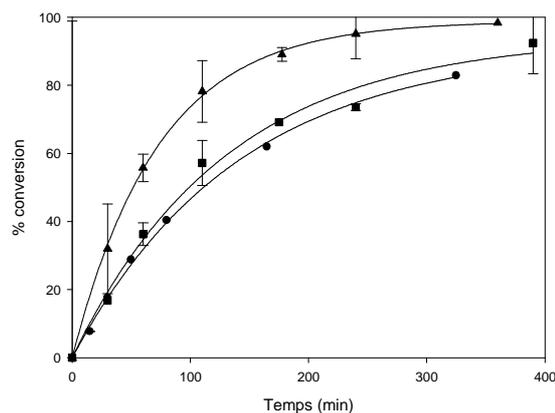
**Tableau II.1 :** conditions expérimentales des expériences 1 à 6.

#### 2.3.1. Conversion

Les courbes de conversion sont tracées figures II.5 et II.6 :



**Figure II.5 :** variation de la conversion en fonction du temps ( $\triangle$  exp 1,  $\square$  exp 2,  $\circ$  exp 3).



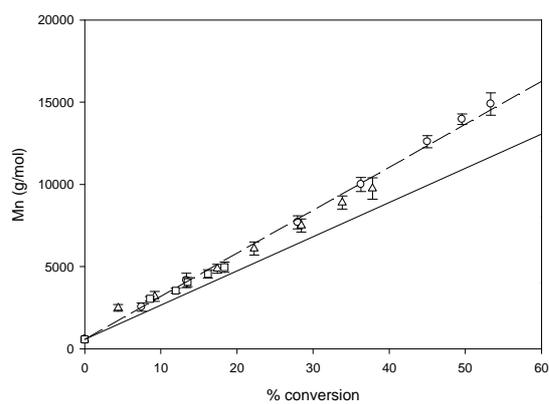
**Figure II.6 :** variation de la conversion en fonction du temps ( $\blacktriangle$  exp 4,  $\blacksquare$  exp 5,  $\bullet$  exp 6).

Les variations observées sont conformes à ce que nous attendions, à savoir une augmentation

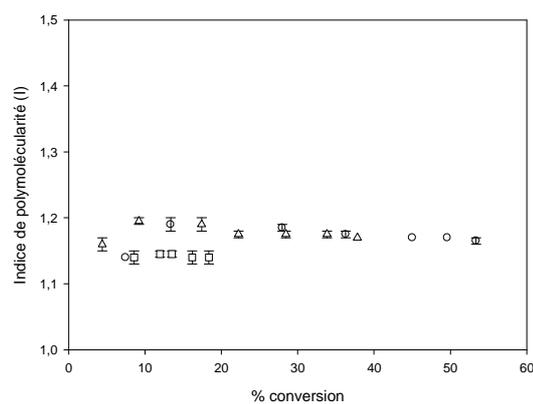
de la vitesse de réaction avec l'augmentation de la concentration en amorceur et en monomère.

### 2.3.2. Masses molaires

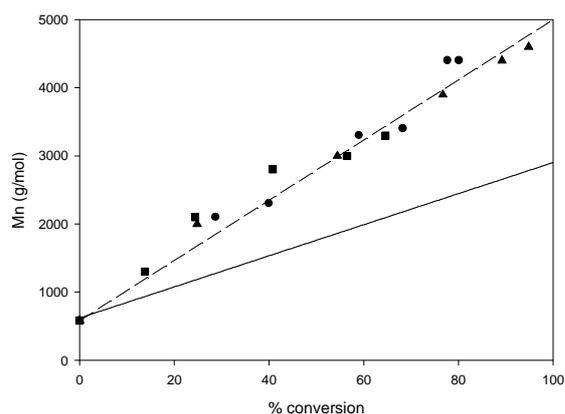
Les évolutions des masses molaires et de l'indice de polymolécularité en fonction de la conversion sont tracées respectivement dans les figures II.7, II.8, II.9 et II.10.



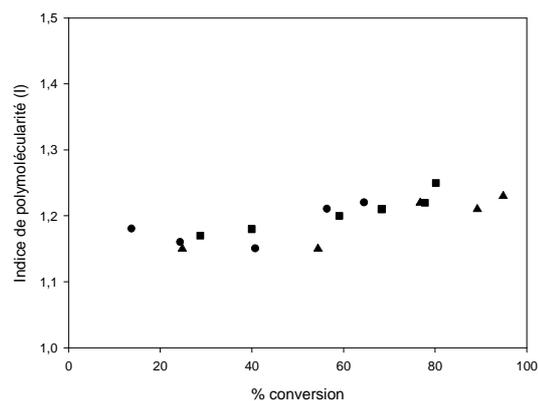
**Figure II.7 :** variation de  $\overline{M}_n$  en fonction de la conversion ( $\triangle$  exp 1,  $\square$  exp 2,  $\circ$  exp 3,  $\overline{M}_n$  théorique (droite en trait plein),  $\overline{M}_n$  mesurés par SEC (---)).



**Figure II.8 :** variation de  $I$  en fonction de la conversion ( $\triangle$  exp 1,  $\square$  exp 2,  $\circ$  exp 3).



**Figure II.9 :** variation de  $\overline{M}_n$  en fonction de la conversion ( $\blacktriangle$  exp 4,  $\blacksquare$  exp 5,  $\bullet$  exp 6,  $\overline{M}_n$  théorique (droite en trait plein),  $\overline{M}_n$  mesurés par SEC (---)).

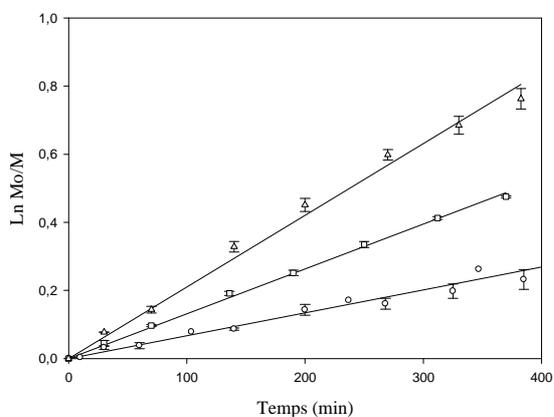


**Figure II.10 :** variation de  $I$  en fonction de la conversion ( $\blacktriangle$  exp 4,  $\blacksquare$  exp 5,  $\bullet$  exp 6).

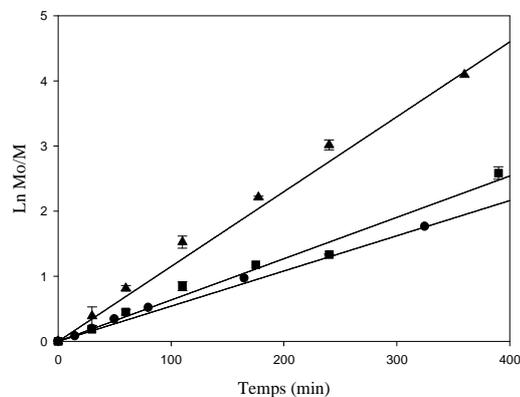
Quel que soit le rapport entre amorceur et monomère, on observe que les masses molaires obtenues évoluent linéairement avec la conversion en monomère (figures II.7 et II.9), ce qui traduit le caractère vivant de la polymérisation. Cependant, les  $\overline{Mn}_{SEC}$  sont supérieures aux  $\overline{Mn}_{th}$  (droite en trait plein), indiquant que le BNE n'a pas une efficacité totale. Son efficacité moyenne est de 0,80 pour les expériences 1 à 3 et 0,75 pour les expériences 4 à 6, ce qui est en accord avec la littérature<sup>9</sup>. Ces valeurs de  $f$  sont des valeurs minimales car les  $\overline{Mn}_{SEC}$  sont mesurées après précipitation et sont donc vraisemblablement supérieures aux  $\overline{Mn}$  réelles du milieu réactionnel. Les indices de polymolécularité compris entre 1,1 et 1,3 (figures II.8 et II.10) sont caractéristiques des polymérisations vivantes contrôlées, pour lesquelles les réactions de terminaison sont négligeables.

### 2.3.3. Cinétiques de réaction

L'influence de la dilution du milieu sur les cinétiques est présentée figures II.11 et II.12.



**Figure II.11 :**  $\triangle$  exp 1,  $\square$  exp 2,  $\circ$  exp 3  
pour les rapports 1/2/2/200.



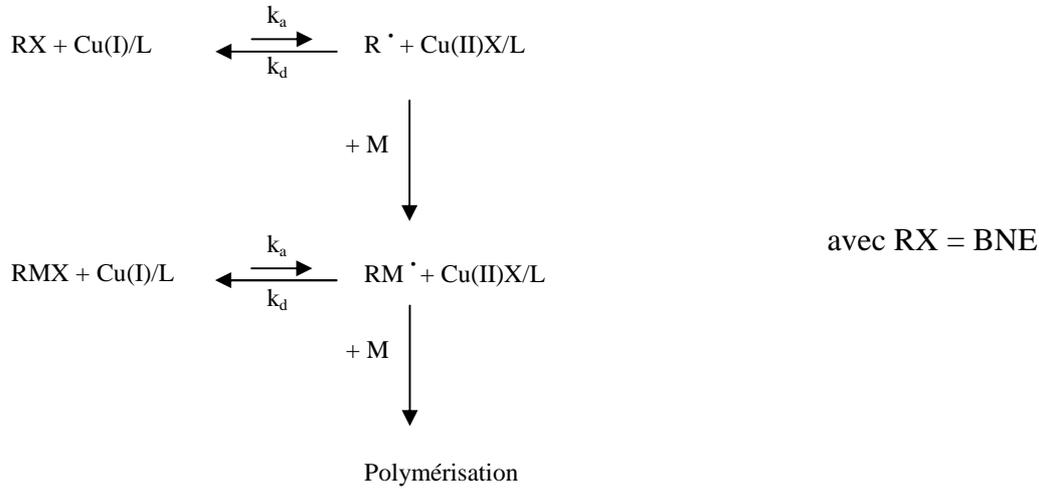
**Figure II.12 :**  $\blacktriangle$  exp 4,  $\blacksquare$  exp 5,  $\bullet$  exp 6  
pour les rapports 1/2/2/30.

On observe que quelle que soit l'expérience étudiée, les cinétiques obtenues sont d'ordre 1, indiquant que la polymérisation radicalaire est contrôlée dans nos conditions expérimentales.

Le processus de polymérisation obéit donc à la relation classique reportée dans le chapitre 1 :

$$Ln \frac{[M]_0}{[M]_t} = k_{app} t \text{ avec } k_{app} = k_p \frac{k_{act}}{k_{deact}} \frac{[BNE]_0 [Cu(I)/L]}{[Cu(II)/L]} \text{ (équation I.3)}$$

obtenue en considérant l'équilibre général :



l'équilibre s'écrit  $\frac{k_{act}}{k_{deact}} = K_{eq} = \frac{[M \cdot][Cu(II)/L]}{[BNE][Cu(I)/L]}$  avec  $[M \cdot] = [Cu(II)/L]$

soit  $K_{eq} = \frac{[Cu(II)/L]^2}{[BNE][Cu(I)/L]}$

L'équilibre étant fortement déplacé vers la désactivation,

$$[BNE] \sim [BNE]_0 \text{ et } [Cu(I)/L] \sim [Cu(I)/L]_0$$

$$\text{Et donc } [Cu(II)/L] = \sqrt{K_{eq} [BNE]_0 [Cu(I)/L]_0}$$

$$\frac{[Cu(I)/L]}{[Cu(II)/L]} = \sqrt{\frac{[Cu(I)/L]_0}{K_{eq} [BNE]_0}}$$

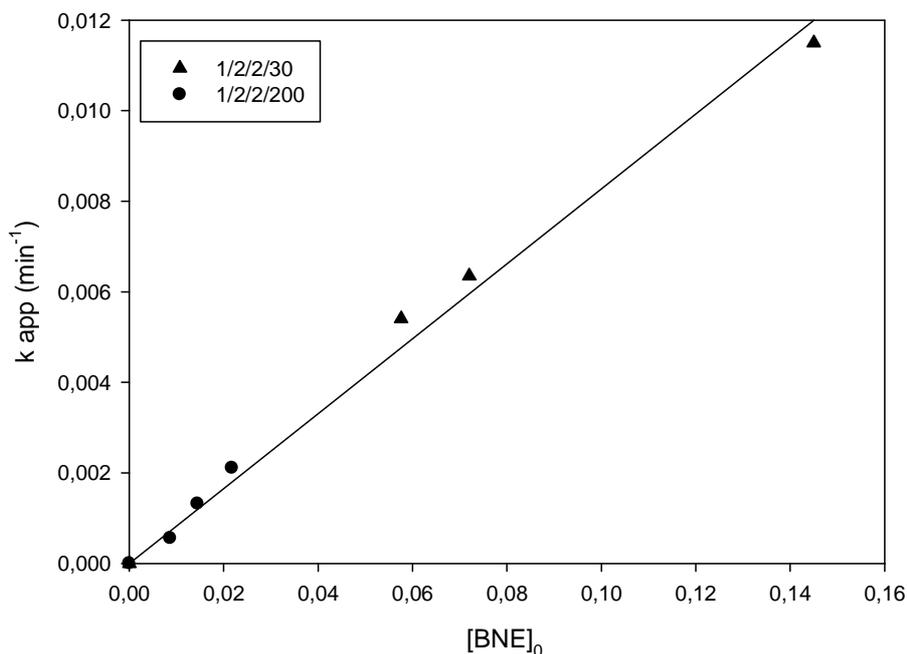
Dans nos conditions expérimentales, le rapport  $[CuCl]_0/[BNE]_0$  est constant et égal à

2. Le rapport  $\frac{[Cu(I)/L]}{[Cu(II)/L]}$  est donc également constant. Selon l'équation I.3, la constante

apparente de polymérisation  $k_{app}$  est donc directement reliée à la concentration initiale en amorceur  $[BNE]_0$ .

Ainsi, en portant les valeurs de  $k_{app}$  (pentes des droites des figures II.11 et II.12) en

fonction de  $[BNE]_0$ , nous devons obtenir une droite (figure II.13).



**Figure II.13** :  $k_{app}$  en fonction de la concentration en amorceur.

On observe effectivement une variation linéaire de  $k_{app}$  en fonction de  $[BNE]_0$  dont la pente

représente  $k_p \frac{k_{act}}{k_{deact}} \frac{[Cu(I)/L]}{[Cu(II)/L]} = 8,3 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ .

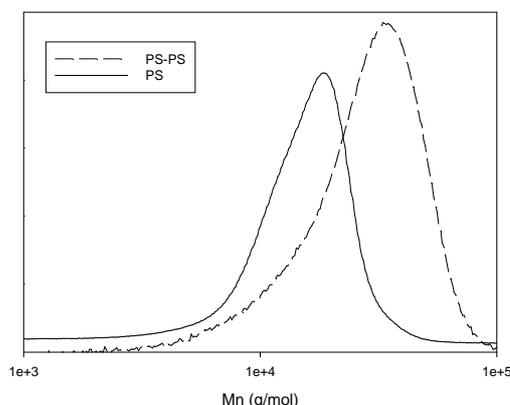
#### **2.4. Etude du caractère réamorçable**

La polymérisation par transfert d'atome, présente par définition un pourcentage de terminaison négligeable. Cela implique que lorsque tous les monomères ont réagi, le polymère est sous forme dormante  $R(M)_nX$ . De par la persistance des fonctions halogénées terminales, le polymère formé présente la particularité de pouvoir être utilisé à nouveau en tant que macroamorceur dans une autre réaction d'ATRP.

Nous avons voulu vérifier si cela était le cas pour nos synthèses en milieu dilué. L'expérience est effectuée à partir d'un macroamorceur (de masse molaire 15000 g/mol), et issu de l'expérience 3 (figure II.14).

Les paramètres de la réaction sont :  $[M]_0 = 4,35 \text{ mol.L}^{-1}$  et  $[\text{macroamorceur}]_0 = 2,67 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$  en équivalent BNE. La concentration en macro-amorceur a été calculée en

considérant que tout le BNE était incorporé dans le polymère formé, et donc que chaque chaîne est porteuse de deux fonctions actives capables d'amorcer la réaction.



**Figure II.14 :** chromatogramme du macroamorceur polystyrène (trait plein), et du polystyrène (--) obtenu après 24 heures de réaction.

Après 24 heures, le chromatogramme est monomodal, la masse molaire moyenne en nombre du polymère est de 33000 et son indice de polymolécularité est faible (1,39). Cela signifie que la réaction reste contrôlée et que toutes les chaînes possèdent des extrémités actives.

A partir de l'augmentation de masse molaire, il est possible de calculer le rendement de la réaction :

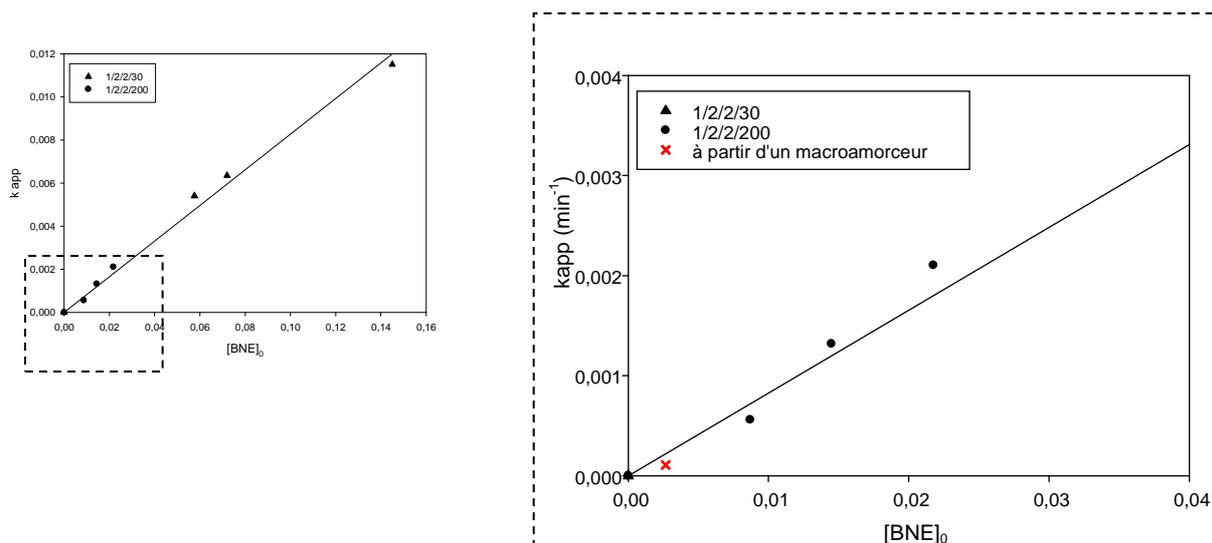
$$\text{Nombre de motifs par chaîne} = (33000 - 15000) / 104 = 173$$

$$\text{Nombre total de moles de motif} = 173 * 2,67 \cdot 10^{-3} = 0,46$$

$$\text{Rendement} = 0,46 / 4,35 = 0,11 = \frac{M_0 - M}{M_0} = 1 - \frac{M}{M_0}, \text{ d'où } \text{Ln} \frac{M_0}{M} = 0,116.$$

$$\text{Soit, } k_{\text{app}} = \frac{\text{Ln} \frac{M_0}{M}}{t} = \frac{0,116}{24 * 60} = 8,05 \cdot 10^{-5}, \text{ pour } [\text{macroamorceur}]_0 = 2,67 \cdot 10^{-3}.$$

Cette valeur est représentée par la croix de la figure II.15.



**Figure II.15 :**  $k_{app}$  en fonction de la concentration en amorceur pour la recroissance de polystyrène à partir d'un macroamorceur.

Ce résultat montre que la polymérisation du styrène à partir d'un macroamorceur suit la même cinétique de polymérisation que lorsque la réaction est faite à partir du BNE.

## 2.5. Conclusion

Les résultats obtenus pour la polymérisation par ATRP du polystyrène en milieu dilué nous permettent d'affirmer que les polymérisations restent contrôlées (linéarité de la cinétique, indices de polymolécularité  $< 1,5$ ) et vivantes (ré-amorçage possible). Ces observations permettent de valider nos conditions de travail.

## 3. Polymérisation du divinylbenzène

Le premier monomère multifonctionnel choisi pour préparer des réseaux tridimensionnels a été le divinylbenzène (DVB). Comme pour le styrène, les conditions fixées sont un ratio BNE/CuCl/PMDETA de 1/2/2. Les quantités en divinylbenzène par rapport au BNE ont été de 200/1 et 30/1. La quantité d'anisole a été ajustée de manière à avoir des concentrations en doubles liaisons [DL] identiques à celles du styrène dans les expériences précédentes (tableau II.2).

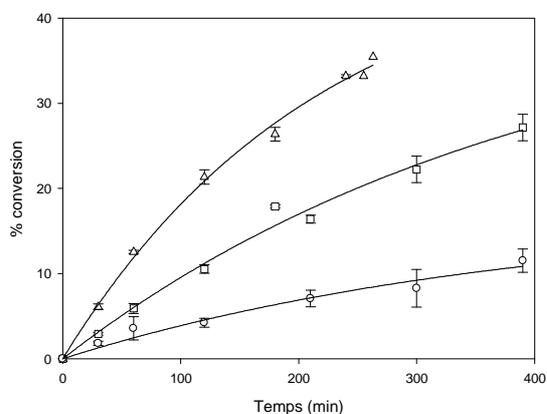
Exp	[BNE] (mol.L <sup>-1</sup> )	BNE	CuCl	PMDETA	DVB	[DL] (mol.L <sup>-1</sup> )	% solvant
7	1,09.10 <sup>-2</sup>	1	2	2	200	4.36	69
8	7,25.10 <sup>-3</sup>	1	2	2	200	2.90	79.3
9	4,35.10 <sup>-3</sup>	1	2	2	200	1.74	87.6
10	2,88.10 <sup>-2</sup>	1	2	2	30	1.74	87.6
11	1,32.10 <sup>-2</sup>	1	2	2	30	0.79	94.3

**Tableau II.2 :** conditions expérimentales des expériences 7 à 11.

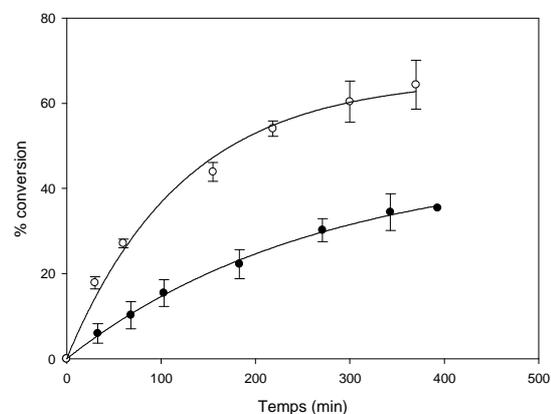
### 3.1. Suivi cinétique de la réaction de polymérisation

#### 3.1.1. Conversion

Les conversions mesurées pour les expériences 7 à 9 et 10 à 11 sont représentées respectivement figures II.16 et 17.



**Figure II.16 :** variation de la conversion en fonction du temps ( $\triangle$  exp 7,  $\square$  exp 8,  $\circ$  exp 9).



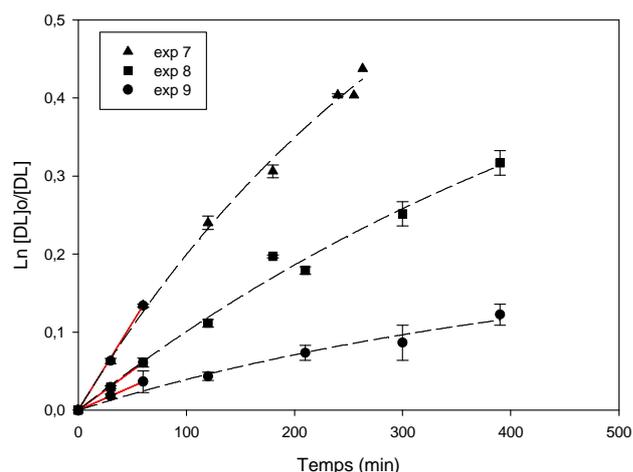
**Figure II.17 :** variation de la conversion en fonction du temps ( $\circ$  exp 10,  $\bullet$  exp 11).

Pour l'expérience 7, on observe une augmentation de la conversion jusqu'à 250 minutes. Au-delà, le milieu gélifie et il n'est plus possible de mesurer la conversion. Il en est de même pour l'expérience 8 mais après 24 heures de réaction. Aucun gel n'est observé après 24 heures de réaction pour l'expérience 9.

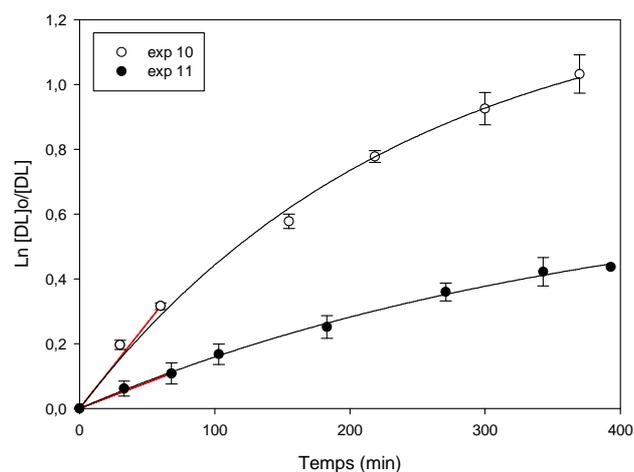
Pour l'expérience 10, un gel est formé vers 350 minutes, à l'inverse de l'expérience 11 pour laquelle aucun gel n'est observé après 24 heures de réaction.

### 3.1.2. Cinétique de la réaction

Le modèle cinétique d'ordre 1 a été testé (figures II.18 et II.19).

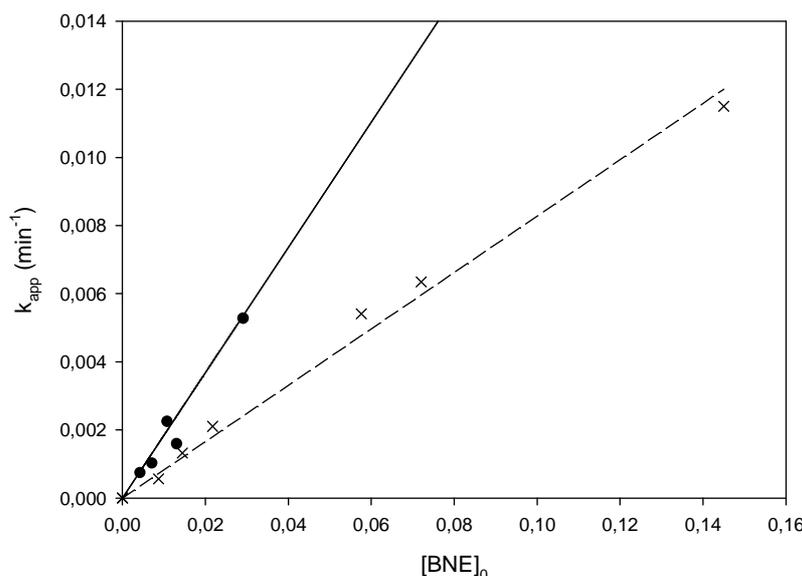


**Figure II.18 :** ▲ exp 7, ■ exp 8, ● exp 9  
pour les rapports 1/2/2/200.



**Figure II.19 :** ○ exp 10, ● exp 11 pour  
les rapports 1/2/2/30.

- Tout d'abord, on observe que les cinétiques de polymérisation du DVB ne sont pas d'ordre 1 avec un écart à la linéarité qui augmente avec la conversion.
- En considérant que cet écart est dû à la variation de  $k_{app}$  au cours du temps, la pente à l'origine nous donne  $k_{app}$  pour les concentrations initiales en espèces réactives. La variation de  $k_{app}$  initiale peut alors être tracée en fonction de la concentration en amorceur (figure II.20) et être comparée avec les résultats obtenus pour le styrène (figure II.13).



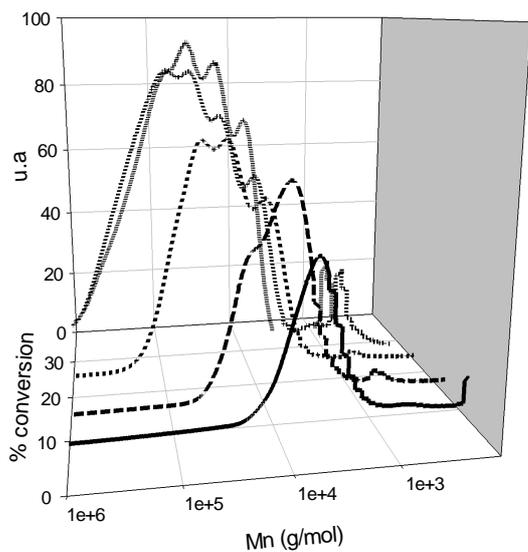
**Figure II.20 :** évolution de la constante apparente initiale de polymérisation en fonction de la concentration en amorceur pour le DVB (trait plein) comparée à celle du styrène (---).

On observe que la variation de la constante apparente initiale de polymérisation du DVB est proportionnelle à la concentration en amorceur :  $k_{app} = 1,84 \cdot 10^{-1} [BNE]_0$ . Cette valeur est quasiment deux fois supérieure à celle obtenue pour le styrène ( $8,3 \cdot 10^{-2}$ ). Dans un premier temps, cela nous indique qu'en début de polymérisation, non seulement les deux doubles liaisons du DVB réagissent mais qu'en plus la constante de vitesse de polymérisation de la double liaison pendante serait plus élevée que la première double liaison, qu'on peut assimiler à celle du styrène. Cette réactivité élevée pourrait être due à la proximité des doubles liaisons pendantes et du centre actif, cette concentration locale élevée compensant largement la plus faible mobilité de la chaîne en croissance.

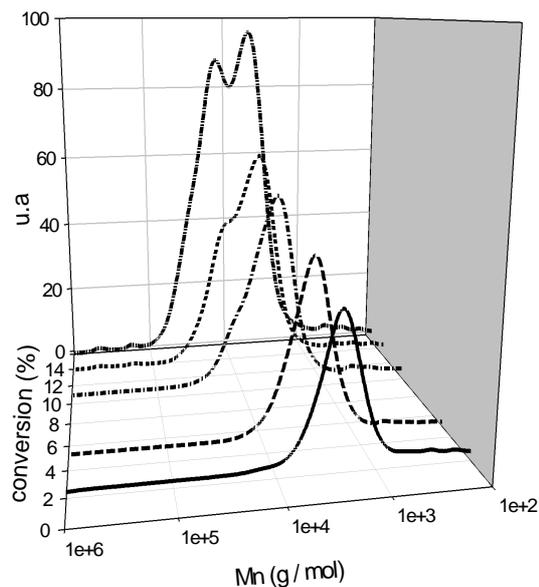
- Dans un second temps, en ce qui concerne l'écart à la linéarité, ce phénomène a déjà été observé par d'autres auteurs pour des systèmes mettant en jeu des monomères multifonctionnels<sup>13,14</sup>. Leur interprétation est associée au phénomène de réticulation qui d'une part affecterait la diffusion des espèces lors de la formation du réseau tridimensionnel, et d'autre part limiterait l'accès à certains sites de réaction par la présence de nœuds de réticulation. Dans ce dernier cas, il en résulterait une accumulation de Cu(II) dans le milieu déplaçant l'équilibre régissant l'ATRP vers l'espèce dormante, ce qui entraînerait une baisse de la réactivité.

### 3.2. Analyse des masses molaires

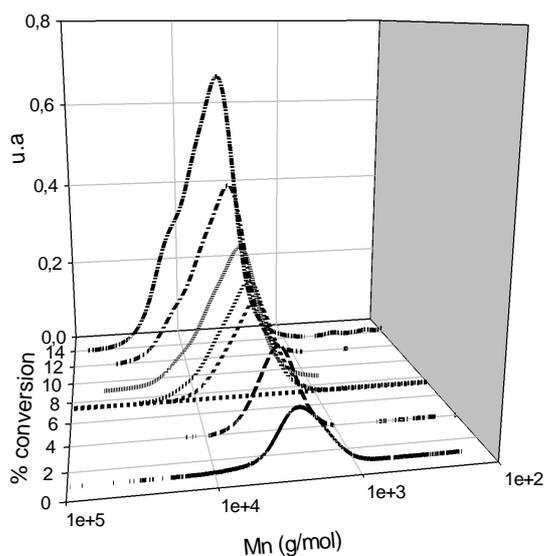
Les fractions solubles des expériences 7 à 11 ont été analysées par SEC après filtration (0,45 $\mu$ m) (figure II.21). Au début de la réaction, la population des systèmes obtenus est uniforme. Puis, avec l'augmentation de la conversion, on observe une distribution des tailles de plus en plus large, suivie de l'apparition de plusieurs populations attribuable au couplage intermoléculaire des systèmes en croissance.



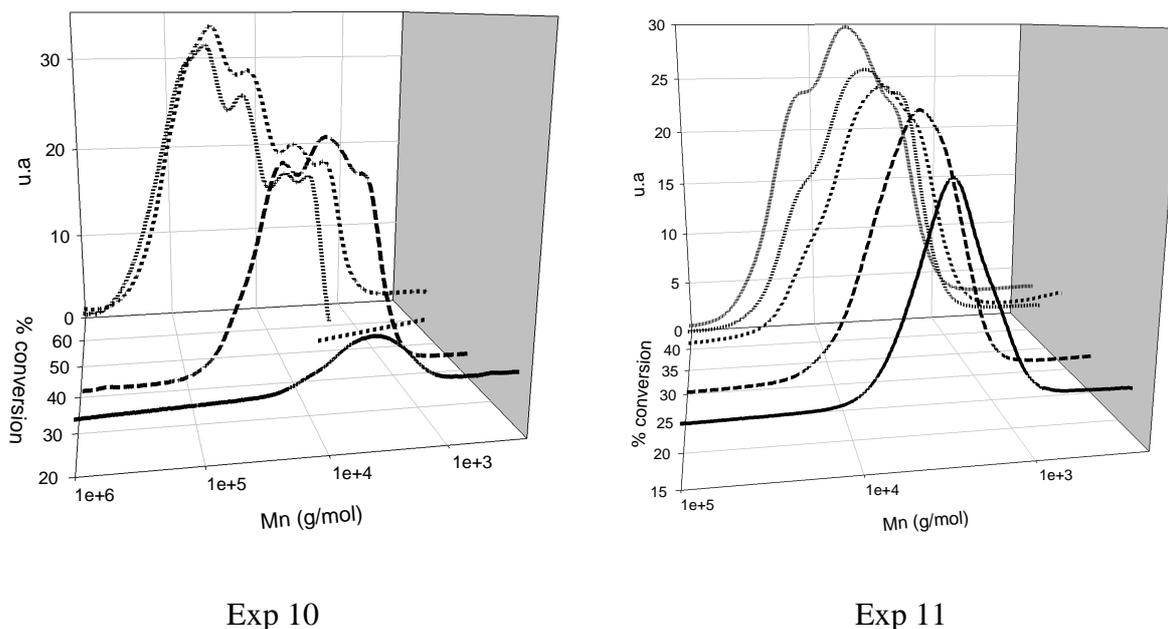
Exp 7



Exp 8

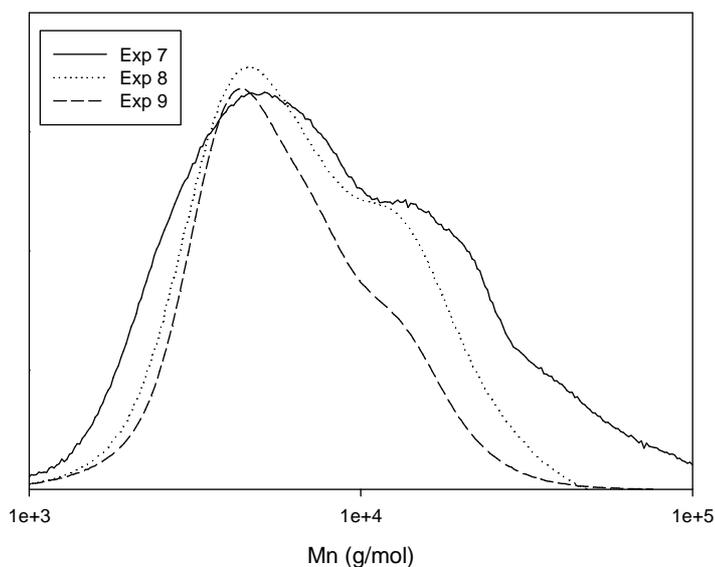


Exp9



**Figure II.21** : analyses SEC des expériences 7 à 11

Pour les expériences 7 à 9, on observe que quelle que soit la dilution, une deuxième population apparaît rapidement. Cependant, à conversion égale, la deuxième population est moins importante quand la dilution augmente (figure II.22).



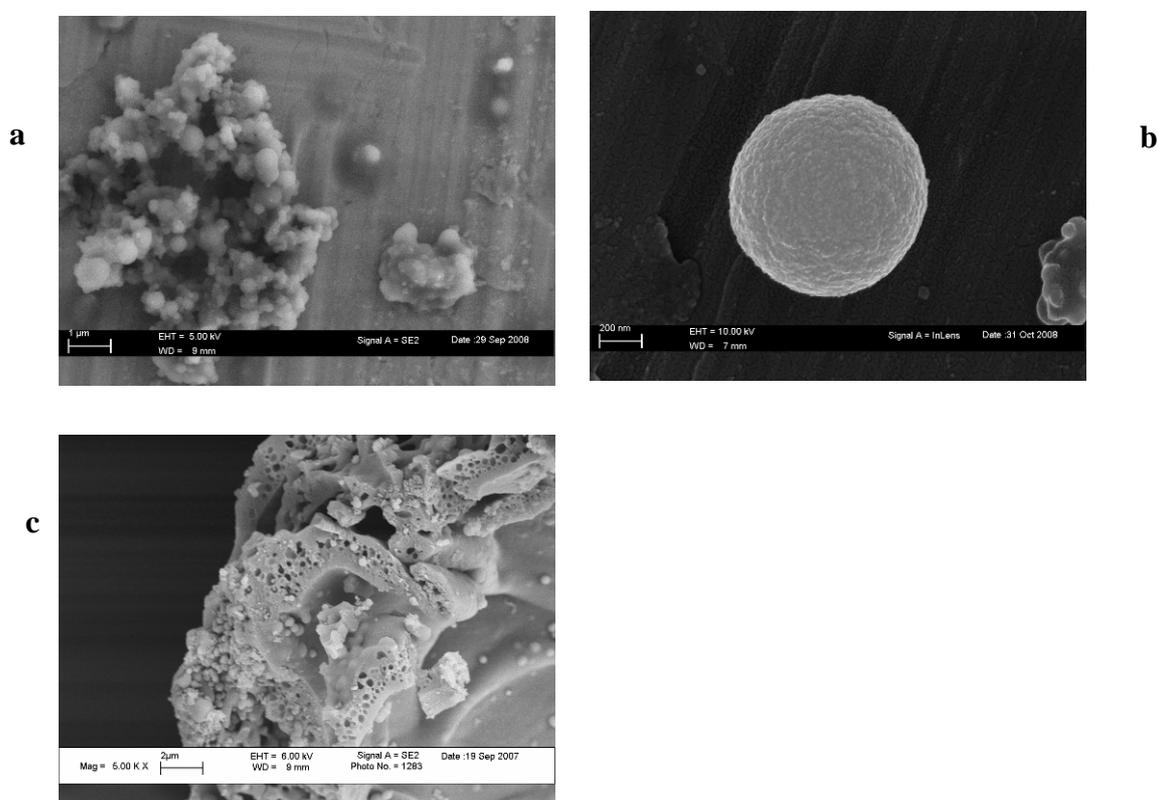
**Figure II.22** : allure des courbes de SEC correspondant à 14% de conversion pour les expériences 7 à 9.

De plus, à partir de certaines conversions, le préfiltre de porosité 0,45  $\mu\text{m}$  se colmate et les chromatogrammes ne sont plus représentatifs de l'ensemble de l'échantillon. Nous avons alors fait appel à la microscopie électronique à balayage (MEB) pour observer la morphologie générale des échantillons.

### 3.3. Microscopie électronique à balayage (MEB)

Les formes et tailles réelles des objets obtenus ont été déterminées par MEB.

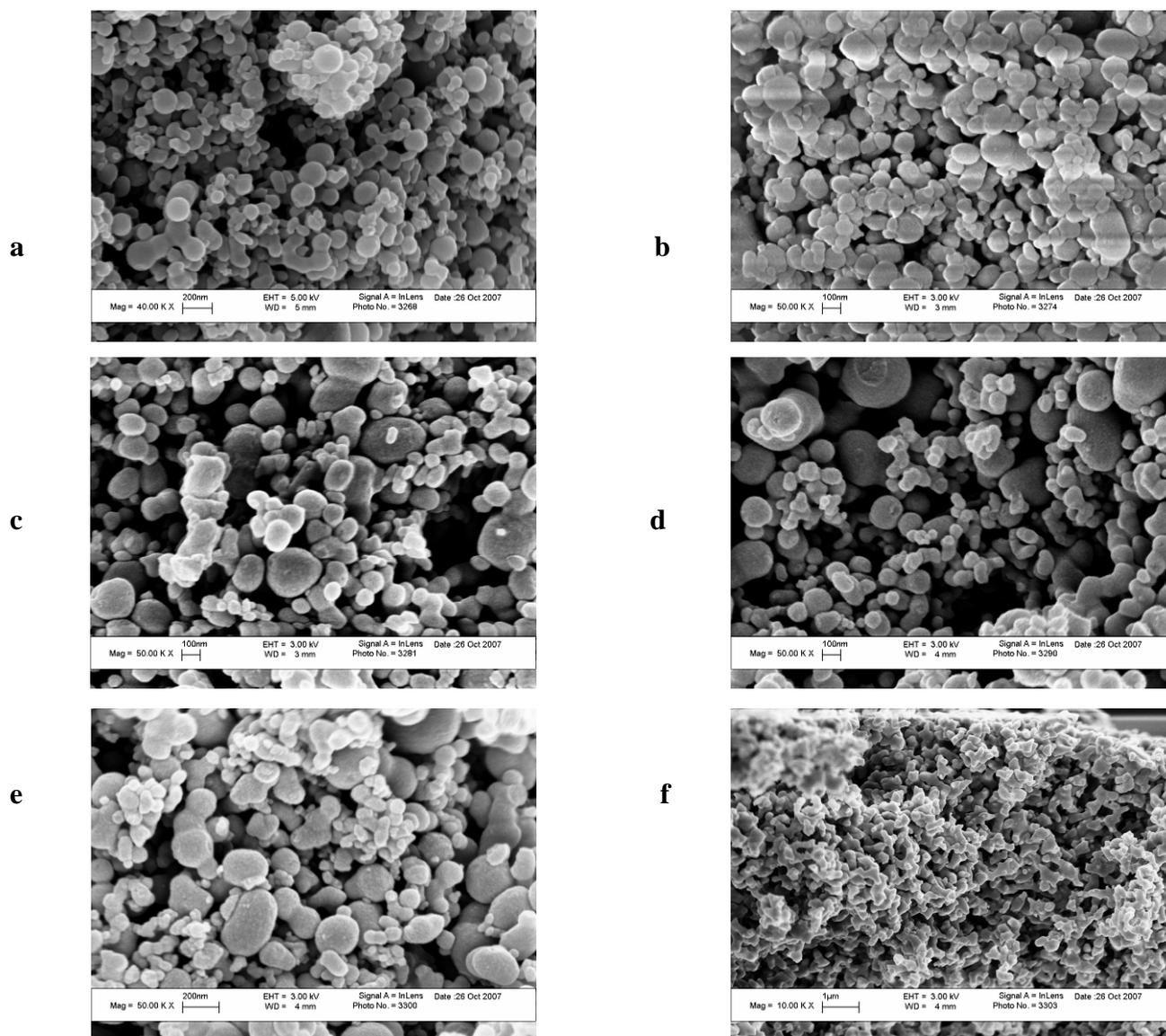
Pour l'expérience 7, l'analyse MEB donne les résultats présentés figure II.23.



**Figure II.23** : cliché MEB de l'expérience 7 en fonction de la conversion : (a) 6%, (b) 13%, (c) 27%.

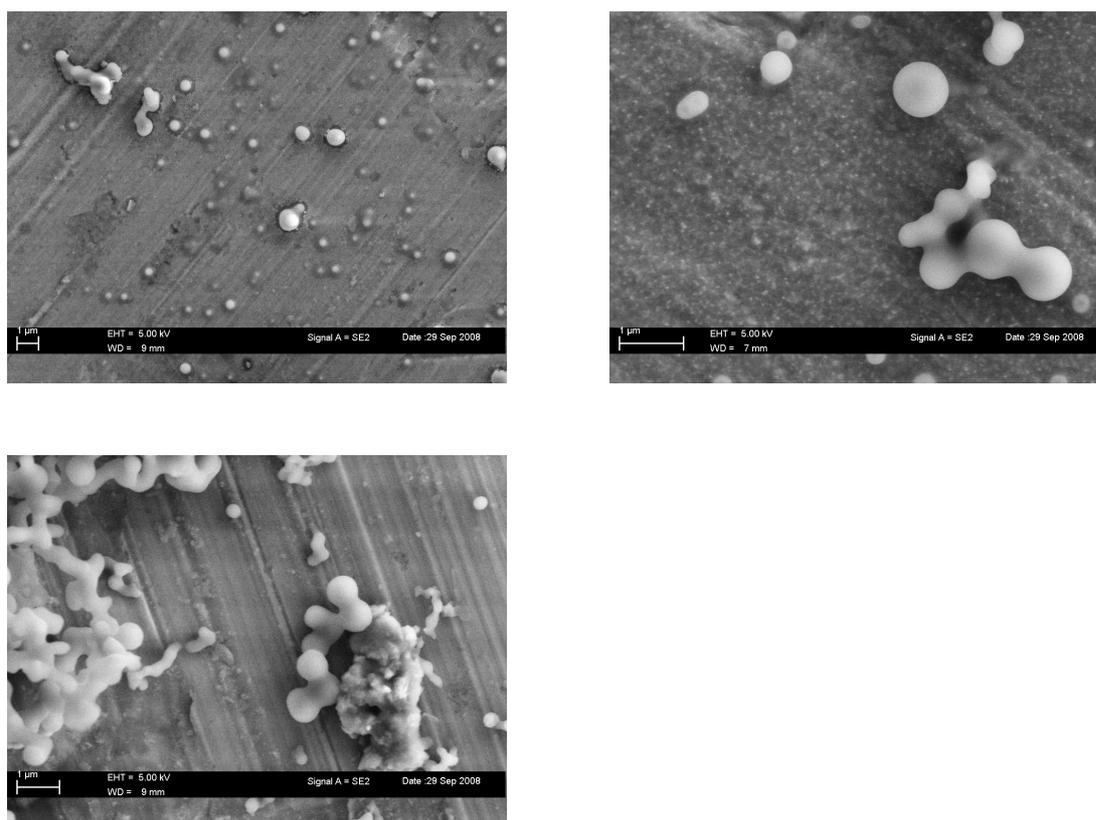
On observe clairement la présence de particules sphériques et de tailles nanométriques qui fusionnent quand la conversion augmente. Les particules ont un diamètre moyen compris entre 300 et 500 nm. La coupe du polymère (image c) montre une structure poreuse, résultant de la fusion de plusieurs nanoparticules.

Le suivi de l'expérience 8 (figure II.24) montre qu'aux faibles conversions, l'échantillon est relativement monodisperse avec des objets dont le diamètre est compris entre 50 et 100 nm (a et b). Au cours de la réaction l'échantillon devient polydisperse à cause du couplage intermoléculaire des systèmes en croissance (c à e) (diamètre compris entre 50 et 300 nm). Le cliché f correspond au système avant gélification et présente une structure de type corail.



**Figure II.24:** clichés MEB pour l'expérience 8 en fonction de la conversion : (a) 2%, (b) 5%, (c) 10%, (d) 12%, (e) 13% et (f) 15%.

L'expérience 9 (figure II.25) présente les mêmes caractéristiques :



**Figure II.25:** Cliché MEB de l'expérience 9 en fonction de la conversion : (a) 4%, (b) 7% et (c) 12%.

Des petites particules (a) fusionnent entre elles (b). Lorsque la conversion maximale est atteinte, un amas de particules (c) est observé.

Quelle que soit l'expérience étudiée, les particules obtenues fusionnent au cours du temps pour former une structure poreuse.

Cette fusion peut s'expliquer de différentes façons :

- La dilution du milieu n'est pas suffisante pour que les particules restent isolées.
- La quantité de doubles liaisons en périphérie des particules n'est pas suffisante pour que la répulsion électrostatique fasse son effet et évite la coalescence des particules.
- L'anisole est un bon solvant du polymère et le gonflement des particules de poly(DVB) favorise le rapprochement entre ces dernières et leur coalescence. De ce fait, il défavorise la formation de petits objets isolés. De plus, des réactions interparticulaires auront lieu, les extrémités réactives en périphérie se trouvant dans les conditions optimales pour réagir avec les doubles liaisons pendantes à proximité.

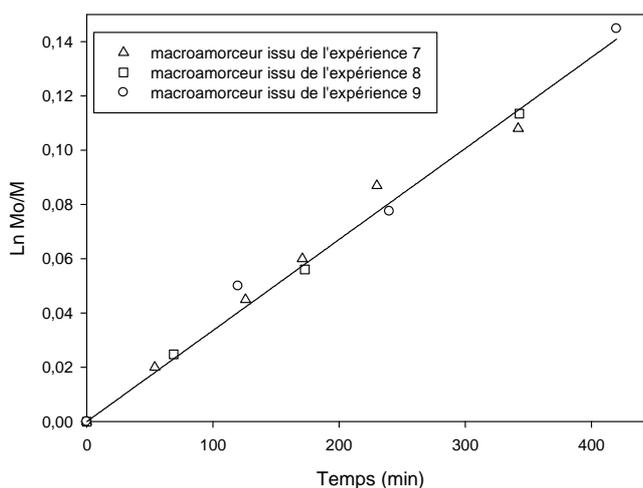
### 3.4. Etude du caractère réamorçable des réseaux.

De manière identique à ce que nous avons réalisé dans le cas du polystyrène, nous avons voulu vérifier que les billes de divinylbenzène pouvaient être utilisées comme macroamorceur d'ATRP. Nous avons donc essayé de faire croître des chaînes de polystyrène à partir des billes de poly(DVB). Les macroamorceurs choisis pour cette synthèse sont issus des expériences 7, 8 et 9. Les échantillons choisis pour la réaction sont de masses molaires voisines :

Macroamorceur	Expérience 7	Expérience 8	Expérience 9
$\overline{M}_n$ (g.mol <sup>-1</sup> ) (équivalent polystyrène)	4400	4800	4600

Ces valeurs de  $\overline{M}_n$  correspondent à environ 20% de conversion, qui est la conversion maximale obtenue pour l'expérience 9. Les manipulations se font dans l'anisole, à 110°C avec un rapport molaire macroamorceur (MI)/CuCl/PMDETA/Styrène de 1/30/30/3000 ( $[MI]_0 = 1,7 \cdot 10^{-3}$  mol.L<sup>-1</sup>,  $[DL] = 5,3$  mol.L<sup>-1</sup>).

Les cinétiques obtenues sont tracées dans la figure II.26.



**Figure II.26 :** cinétique de polymérisation du styrène à partir de différents macroamorceurs poly(divinylbenzène).

Les cinétiques de polymérisation sont d'ordre 1 et la même constante apparente de polymérisation  $k_{app}$  est obtenue. Après précipitation, lavage et séchage, les particules de poly(DVB) sont toujours actives pour l'amorçage d'une réaction d'ATRP.

Il est donc possible de faire croître des chaînes de taille contrôlée sur ces billes, qui pourraient éventuellement nous servir à les fixer sur des surfaces, afin d'être utilisées, par exemple, comme capteurs.

La constante apparente de polymérisation pour ces réactions est  $k_{app} = 3,44.10^{-4} \text{ mol.min}^{-1}$ . Si on suppose que la relation précédente obtenue pour la polymérisation du styrène,  $k_{app} = 8,3.10^{-2} [\text{BNE}]_0$  est vérifiée, il est possible d'estimer le nombre d'empreinte par macroamorceur. Soit  $3,44.10^{-4} = 8,3.10^{-2} [\text{BNE}]_0$ , ce qui donne  $[\text{BNE}]_0 = 4,1.10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ .

Pour  $[\text{MI}]_0 = 1,7.10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ , le nombre d'empreintes par macroamorceur est  $\frac{4,1.10^{-3}}{1,7.10^{-3}} = 2,4$ .

En prenant en compte le facteur d'efficacité (= 0,8), on trouve un nombre d'empreintes par macroamorceur égal à 3.

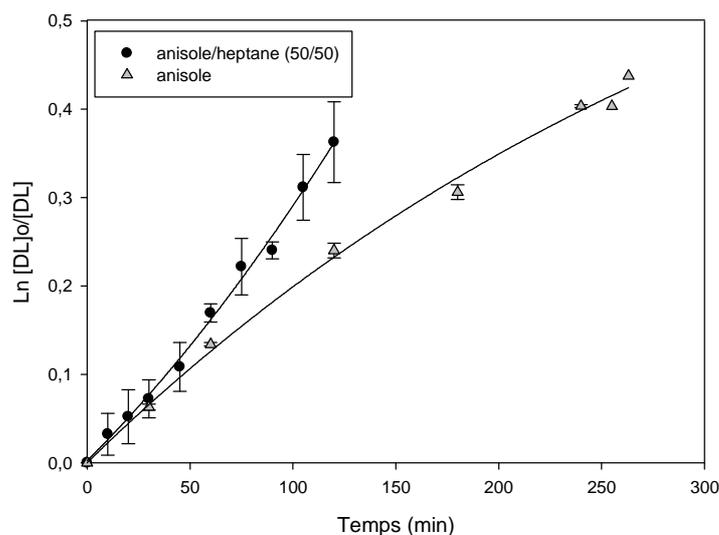
### **3.5. Autre condition expérimentale**

Comme nous l'avons vu précédemment, lorsque la polymérisation est faite dans un bon solvant, des réactions intermoléculaires ont lieu, provoquant la réaction entre deux particules voisines. Afin de défavoriser ce genre de réaction, la polymérisation a été étudiée dans un mélange de solvants.

La même expérience que l'expérience 7 a été réalisée, la différence étant la nature des solvants choisis. En effet, selon Cheng et ses collaborateurs<sup>15</sup>, la précipitation dans un mauvais solvant, lors de la polymérisation permet d'augmenter la concentration locale en réactif, et ainsi d'augmenter la réaction de la double liaison pendante. Dans ce cas, les réactions intramoléculaires sont favorisées. Notre choix s'est porté sur un mélange 50/50 en volume d'anisole et d'heptane. L'heptane est un non solvant du polystyrène. Les conditions expérimentales sont reportées dans le tableau II.5 et les cinétiques de réaction correspondantes sont tracées figure II.27.

Exp	[BNE] (mol.L <sup>-1</sup> )	[DL] (mol.L <sup>-1</sup> )	% solvant	Composition	T (°C)
7	$1,09.10^{-2}$	4,36	69	anisole	110
14	$1,09.10^{-2}$	4,36	69	anisole/heptane 50/50 v/v	90

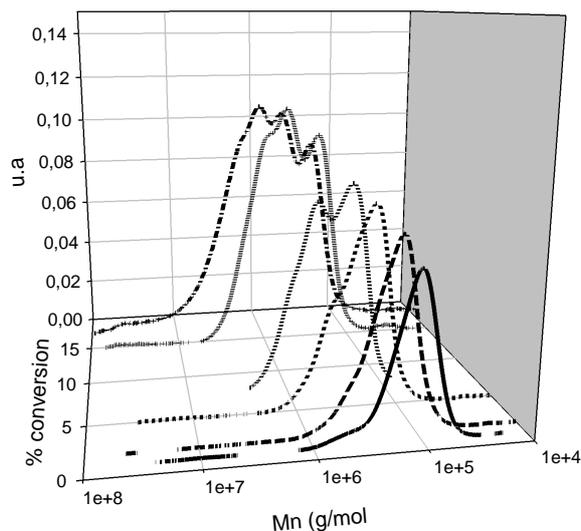
**Tableau II.5 : BNE/CuCl/PMDETA/DVB : 1/2/2/200.**



**Figure II.27** : cinétique de polymérisation pour les expériences 7 et 14.

En début de réaction, quel que soit le solvant, la proximité des sites de réaction est telle que l'effet du solvant est faible et les  $k_{app}$  initiales sont identiques. En revanche, au delà de 40 minutes de réaction, alors que les sites sont plus éloignés dans l'anisole (diminution de  $k_{app}$ ) dans le mélange de solvant, le polymère est moins soluble et adopte une conformation plus compacte. La concentration locale en double liaison qui reste alors très élevée explique le phénomène d'auto-accelération observé. Par ailleurs, la gélification du système intervient plus tôt (120 minutes) que pour le système dans l'anisole seul (250 minutes). Cela est en accord avec la littérature qui montre que la polymérisation d'un mélange styrène-DVB est plus rapide dans un mauvais solvant<sup>15</sup>.

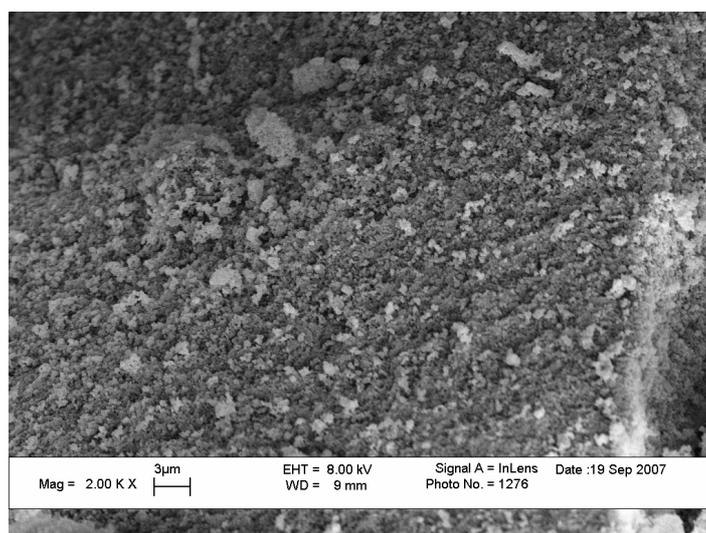
Malheureusement, la présence d'un non solvant favorise également les réactions intermoléculaires. Une seconde population apparaît pour 5 % de conversion, alors qu'il faut attendre 14 % de conversion dans les conditions de l'expérience 7 (figure II.28).



**Figure II.28** : analyse SEC des polymères issus de l'expérience 14, pour différentes conversions

On peut donc conclure que la présence de non-solvant favorise à la fois les interactions intramoléculaires et intermoléculaires.

L'analyse MEB du gel obtenu (figure II.29) montre un réseau tridimensionnel formé d'une multitude de petites billes.



**Figure II.29** : analyse MEB du gel issu de l'expérience 14.

### **3.6. Conclusion**

La polymérisation du divinylbenzène par ATRP présente une cinétique différente de celle du styrène. En effet, un écart à la linéarité, attribué à la formation d'un réseau tridimensionnel, est observé.

La structure du polymère évolue au cours du temps : en début de réaction, des nanoparticules relativement isométriques sont formées. Puis, quand la conversion augmente, ces particules fusionnent pour donner finalement un réseau tridimensionnel, plus ou moins poreux.

La dilution du milieu réactionnel ne permet pas d'obtenir des particules de conversion importante totalement indépendantes les unes des autres. Les réactions interparticulaires interviennent encore malgré des concentrations en amorceur et en monomère très faibles.

## **4. Polymérisation du triméthylolpropane triméthacrylate (TRIM)**

Nous avons analysé la polymérisation par ATRP d'un monomère trifonctionnel, le triméthylolpropane triméthacrylate (TRIM), amorcée par le BNE dans différents milieux solvants dans l'espoir que deux doubles liaisons pendantes favoriseraient les réactions intramoléculaires tout au long de la réaction. De plus, il est raisonnable de penser que lorsque le polymère atteindra une certaine taille, et tenant compte des taux de réticulation importants, la solubilité deviendra moindre, ce qui provoquera une précipitation du polymère formé dans le milieu réactionnel et limitera les réactions intermoléculaires.

Par ailleurs, d'après les précédents résultats sur le DVB, nous avons observé que la présence d'un non solvant favorisait les réactions intramoléculaires. Dans ces conditions, une série d'expériences a été réalisée dans un mélange anisole/méthanol, l'anisole étant un très bon solvant des méthacrylates alors que le méthanol est un précipitant.

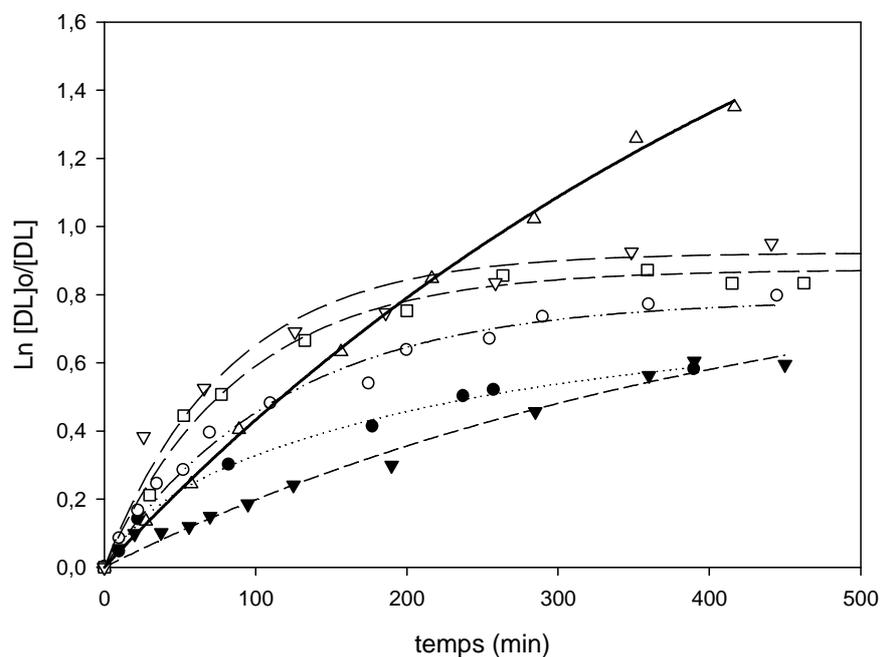
#### 4.1. Cinétique de réaction

Des mélanges contenant des proportions croissantes de méthanol dans l'anisole ont été testés. Les réactions étant très rapides, il est difficile d'obtenir des résultats reproductibles à 110°C. Pour pallier cet inconvénient, nous avons choisi de travailler à 70°C, température classiquement choisie pour la polymérisation par transfert d'atome des méthacrylates. Les conditions expérimentales sont résumées dans le tableau II.7 :

Exp	[BNE] (mol.L <sup>-1</sup> )	BNE	CuCl	Bipyridine	TRIM	[DL] (mol.L <sup>-1</sup> )	% solvant
15	5,31.10 <sup>-3</sup>	1	2	2	30	4,70.10 <sup>-1</sup>	95

**Tableau II.7 :** conditions expérimentales pour la polymérisation du TRIM.

On constate qu'il faut ajouter un pourcentage minimal de méthanol pour observer le phénomène de précipitation. Les résultats sont présentés dans la figure II.30.



**Figure II.30 :** cinétique de polymérisation du TRIM pour  $\triangle$ 0%,  $\blacktriangledown$ 10%,  $\bullet$  30%,  $\circ$  50%,  $\square$  65% et  $\nabla$ 79% en méthanol.

Pour la réaction ne contenant pas de méthanol, nous observons la gélification du système après 400 minutes de réaction. Aucune gélification n'est observée quand on ajoute du méthanol dans le milieu.

Lorsque le pourcentage en méthanol est égal à 10%, la cinétique de polymérisation est plus lente. Nous attribuons ce phénomène à une meilleure solubilité du complexe métal/ligand dans un mélange de solvants plus polaire. Cela conduit à un échange des halogènes plus efficace entre l'amorceur et le complexe, donc à un système encore mieux contrôlé, qui se traduit par une baisse de la vitesse de réaction<sup>16,17,18</sup>.

En revanche, quand le pourcentage en méthanol est supérieur à 30%, la vitesse initiale de la polymérisation augmente. Dans ce cas, le milieu devient très polaire et le pouvoir solvant serait suffisant pour dissocier en partie le complexe métal-ligand. Il en résulterait une réaction de polymérisation plus rapide mais moins contrôlée. Le fait d'observer une conversion limite pour ces expériences corrobore cette hypothèse en raison de l'importance des réactions de terminaison.

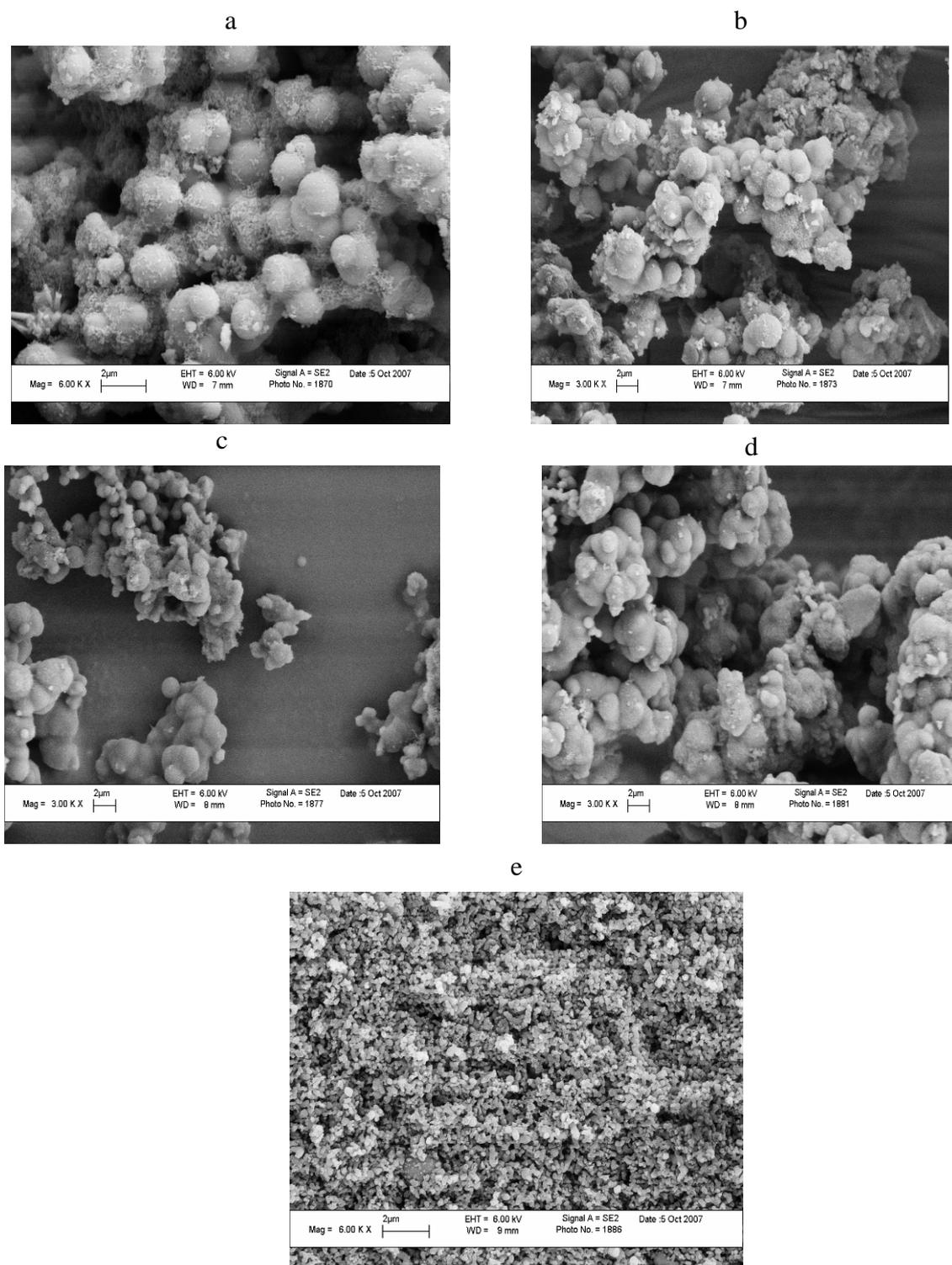
À partir de 50 % de méthanol dans le milieu, on observe une précipitation du polymère au cours de la réaction.

#### **4.2. Microscopie électronique à balayage**

L'analyse par MEB est réalisée sur un échantillon préparé avec 65 % de méthanol. Dans ce cas, le polymère précipite dans le milieu au cours de la réaction. C'est ce précipité qui a été analysé par MEB (figure II.31).

De même que pour le poly(DVB), on observe la formation de sphères (a) en début de réaction. Celles-ci fusionnent (b, c, d) avec l'avancement de la réaction, jusqu'à donner un réseau poreux (e).

Ce résultat n'est pas celui attendu puisque nous espérons conserver des particules libres après précipitation. En fait, celles-ci continuent à réagir et à fusionner, les centres actifs en surface d'une particule réagissant avec les doubles liaisons en périphérie d'une autre particule.



**Figure II.31** : Cliché MEB du polymère issu de la réaction contenant 65 % de méthanol en fonction de la conversion : (a) 34%,(b) 42%, (c) 56%, (d) 58% et (e) 62%

### **4.3. Conclusion**

La polymérisation d'un monomère trifonctionnel dans un non-solvant permet la précipitation du polymère dans le milieu. Cette précipitation intervient lorsque le polymère a atteint une certaine masse molaire, du fait de son insolubilité dans le solvant de réaction. Cependant, comme pour le DVB, nous n'obtenons pas de particules isolées.

## CONCLUSIONS

L'étude de la polymérisation du styrène par ATRP en milieu dilué montre que la réaction reste contrôlée. Les cinétiques de réaction sont d'ordre 1, les masses molaires évoluent linéairement en fonction de la conversion et l'indice de polymolécularité reste faible (<1,5).

Nous avons montré qu'il était possible de synthétiser un polymère du divinylbenzène à partir d'un ester de binol par ATRP. Cette synthèse est reproductible, mais la courbe  $\ln \frac{[M]_0}{[M]_t} = k_{app} t$  présente un écart à la linéarité qui indique une diminution de la constante apparente de propagation de polymérisation au cours du temps, attribuable au phénomène de réticulation.

L'analyse SEC en fonction de la conversion montre la formation d'espèces monomodales qui fusionnent au cours de la conversion, pour conduire à des espèces de volume hydrodynamique double ou triple.

L'analyse MEB montre une évolution similaire du système. Des particules sphériques et de tailles nanométriques sont obtenues. Avec la conversion, ces particules grossissent et fusionnent jusqu'à obtention d'un réseau poreux.

Les réseaux formés présentent toujours des fonctions réactives accessibles, capables de réamorcer une nouvelle réaction.

**REFERENCES**

- 
- <sup>1</sup> R. S. Cahn, C. K. Ingold and V. Prelog, *Angew. Chem.* 78, 413 (1966), *Angew. Chem. Internat. Ed. Eng.* 5, 385 (1966) ; et V. Prelog and G. Helmchen, *Angew. Chem.* 94, 614 (1982), *Angew. Chem. Internat. Ed. Eng.* 21, 567 (1982).
- <sup>2</sup> A. Soriente, M. De Rosa, R. Villano, A. Scettri, *Curr. Org. Chem.*, 8(11), 993, (2004).
- <sup>3</sup> Y. Chen, S. Yekta, A.K. Yudin, *Chem. Rev.*, 103(8), 3155, (2003).
- <sup>4</sup> J.M. Brunel, *Chem. Rev.* 105(3), 857, (2005).
- <sup>5</sup> S. Sagawa, H. Abe, Y. Hase, T. Inaba, *J. Org. Chem.*, 64, 4962, (1999).
- <sup>6</sup> K. Matyjaszewski, S.G. Gaynor, S. Coca, *PCT Int. Appl.* 230 WO 9840415, (1998).
- <sup>7</sup> T. von Werne, T.E. Patten, *JACS* 123(31), 7497, (2001).
- <sup>8</sup> J. Lindqvist, E. Malmstroem, *J. Appl. Polym. Sci.*, 100(5), 4155, (2006).
- <sup>9</sup> K. Dayananda, R. Dhamodharan, *J. Polym. Sci. Part A : Polym. Chem.*, 42(4), 902, (2004).
- <sup>10</sup> W.A. Braunecker, K. Matijaszewski, *Prog. Polym. Sci.*, 32, 93, (2007).
- <sup>11</sup> K. Matijaszewski, J. Xia, *Chem Rev*, 101, 2921, (2001).
- <sup>12</sup> K. Dayananda, A. Ramakrishnan, R. Dhamodharan, *J. Macromol. Sci., Pure & Applied Chem. A* 42(4), 471, (2005).
- <sup>13</sup> F. Gong, H. Tang, C. Liu, B. Jiang, Q. Ren, Y. Yang, *J. Appli. Polym. Sci.*, 101, 850, (2006).
- <sup>14</sup> W. Wang, Y. Zheng, E. Roberys, C.J. Duxbury, L. Ding, D.J. Irvine, S.M. Howdle, *Macromol.*, 40, 7184, (2007).
- <sup>15</sup> C.M. Chang, J.W. Vanderhoff, M.S. El-Aasser, *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 30, 245, (1992).
- <sup>16</sup> K. Matijaszewski, B. Göbelt, H.J. Paij, C.P. Horwitz, *Macromol.*, 34, 430, (2001).
- <sup>17</sup> W. Xu, X. Zhu, Z. Cheng, J. Chen, *J. Appli. Polym. Sci.*, 90, 1117, (2003).
- <sup>18</sup> J. Huang, T. Pintauer, K. Matijaszewski, *J. Polym. Sci.*, 42, 3285, (2004).

**CHAPITRE III : ETUDE DE LA  
POLYMERISATION PAR PRECIPITATION**

## INTRODUCTION

Toujours dans l'optique d'obtenir des petits objets à empreintes moléculaires, nous nous sommes intéressés aux techniques permettant l'obtention de billes de faibles dimensions. A notre connaissance, l'émulsion, la dispersion, la suspension et la précipitation sont les seuls types de polymérisation conduisant à la formation de particules sphériques. Le tableau ci-dessous présente les diamètres moyens des particules en fonction du mode de polymérisation (tableau III.1).

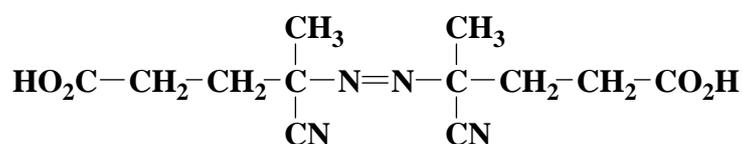
Méthode	Emulsion	Dispersion	Suspension	Précipitation
Diamètre (μm)	< 1	1-10	1-60	1-5

**Tableau III.1** : tailles des particules selon la méthode de synthèse.

Quelle que soit la technique de synthèse choisie, l'obtention de particules passe par une stabilisation de celles-ci dans le milieu. En polymérisation classique par émulsion, suspension ou dispersion, des agents externes, (ioniques ou non) sont nécessaires. La polymérisation par précipitation<sup>1,2,3</sup> n'en nécessite pas et s'avère de ce fait intéressante. Les particules obtenues ont ainsi une surface non polluée par des stabilisants, ce qui est pour nous un paramètre important pour la reconnaissance moléculaire. C'est pour cette dernière raison que nous avons choisi la polymérisation par précipitation.

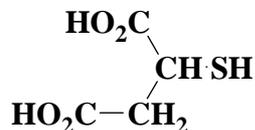
D'autre part, souhaitant toujours démarrer la formation de l'empreinte au plus près de la cible, nous avons opté pour deux nouvelles stratégies, qui n'ont à notre connaissance jamais été présentées dans la littérature :

- La première consiste à utiliser des amorceurs azoïques fonctionnels. La molécule cible sera ainsi complexée par l'amorceur et donc impliquée dès le début dans le processus de réticulation. Dans notre cas, nous nous sommes intéressés à l'acide 4,4'-azobis-4-cyanovalérique (AIBA) (figure III.1) possédant des fonctions carboxylique qui peuvent interagir avec les fonctions phénol du binol.



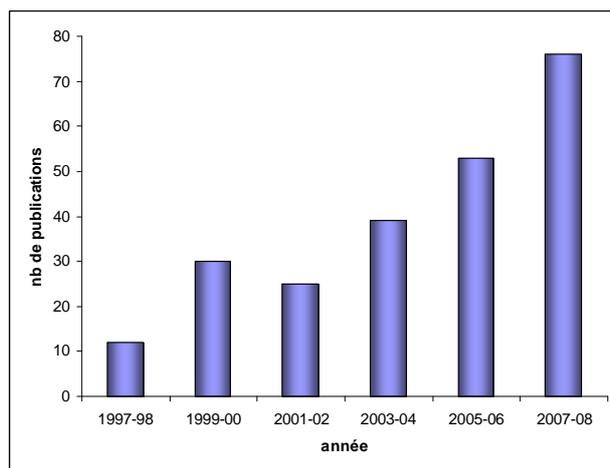
**Figure III.1** : Structure chimique de l'AIBA (CAS : 2638-94-0).

- La seconde fait intervenir un agent de transfert fonctionnel pouvant complexer la molécule cible. A chaque réaction de transfert, la formation d'une nouvelle chaîne en croissance se fera au niveau du complexe "cible-agent de transfert". Nous avons utilisé l'acide 2-mercapto succinique (figure III.2) :



**Figure III.2 :** Structure chimique de l'acide 2-mercapto succinique (CAS : 70-49-5).

Dans ce chapitre, nous présenterons dans un premier temps la technique de polymérisation par précipitation, dont l'intérêt ne cesse d'augmenter (figure III.3), puis nos résultats, sans binol, en fonction des paramètres étudiés (solvant, température, concentration en amorceur...). Enfin, nous analyserons l'effet de l'agent de transfert sur le procédé et sur les propriétés des particules obtenues.



**Figure III-3 :** résultats sur SciFinder Scholar pour « precipitation polymerization »

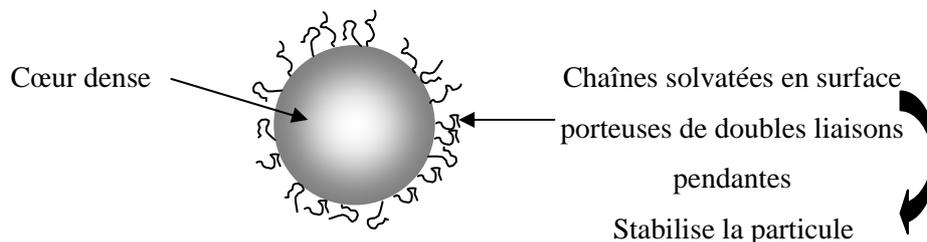
## **1. Généralités sur la polymérisation par précipitation**

La polymérisation par précipitation, développée initialement par Stöver et al<sup>1,2</sup>, fait intervenir au moins un monomère multifonctionnel (souvent le DVB) et un amorceur radicalaire. La polymérisation est réalisée dans un solvant qui est non-solvant du polymère formé (essentiellement l'acétonitrile). L'ensemble est savamment dosé pour conduire à des particules de faibles tailles et non à la prise en masse du milieu.

Selon les auteurs<sup>4</sup>, le principe de la polymérisation par précipitation repose sur plusieurs phénomènes :

- La nucléation des particules, phénomène enthalpique où le polymère en solution atteint une taille critique et précipite.
- La stabilisation des particules, assurée par leur fort taux de réticulation et par les chaînes pendantes porteuses d'insaturations solvatées en surface. C'est d'ailleurs grâce à la présence des doubles liaisons en périphérie que les particules tendent à se repousser et non à fusionner lorsqu'elles rentrent en contact, ce qui se traduit par une homogénéité en taille des particules.
- La croissance des particules, selon un mécanisme entropique faisant intervenir des réactions intermoléculaires entre les particules et les oligomères en solution.

Les particules obtenues par polymérisation par précipitation peuvent être schématisées par des sphères au cœur très réticulé, et porteuses de chaînes polymères solvatées en surface qui assurent la stabilité stérique de l'ensemble et permettent la croissance de la particule :



Plusieurs types de procédés de polymérisation par précipitation sont décrits dans la littérature :

- La polymérisation par précipitation classique, qui utilise des amorceurs à décomposition thermique, tel que l'AIBN est la plus usitée.
- La photopolymérisation par précipitation, qui utilise des amorceurs à décomposition photochimique<sup>5-8</sup>, présente l'avantage de travailler à basse température, mais nécessite des temps plus longs pour atteindre un rendement correct.
- La polymérisation par précipitation – distillation, pour laquelle la distillation du solvant est concomitante à la réaction de polymérisation<sup>9-13</sup> et qui d'après les auteurs permettrait l'obtention de particules de tailles encore plus homogènes.

Cependant quel que soit le procédé, l'obtention d'une dispersion stable de particules sphériques homogènes nécessite d'opérer dans des conditions parfaitement définies.

### **1.1. Influence du solvant**

Le solvant est l'élément primordial en polymérisation par précipitation. Il doit solubiliser les composés de départ (monomère, amorceur) et être mauvais solvant du réseau polymère. Il doit permettre la nucléation des particules et solvater les chaînes en surface des particules afin d'obtenir une dispersion stable et homogène. Selon Stöver et al<sup>1,2</sup>, le solvant de choix est un solvant  $\theta$  du futur matériau. Dans le cas du poly(DVB), l'acétonitrile est le solvant préconisé. D'autres solvants, répondant aux conditions citées précédemment, ont été testés. Cependant les résultats obtenus ne sont pas ceux escomptés<sup>13,14</sup> (tableau III-2).

La relation entre morphologie et pouvoir solvant, estimé par le paramètre de solubilité, est loin d'être évidente.

<b>Solvant</b>	<b><math>\delta^{15}</math> (cal/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup></b>	<b>Morphologie des particules</b>
acétonitrile (ACN)	11,9	sphérique
acétone	9,9	irrégulière
éthanol	12,7	irrégulière
méthanol	14,5	irrégulière
n-hexane	7,3	irrégulière
tetrahydrofurane	9,1	solution turbide
toluène	8,9	solution turbide
acétate d'éthyle	9,1	coagulation
méthyle éthyle	9,3	coagulation
cétone		coagulation
cyclohexane	8,2	coagulation
styrène	9,3	---

**Tableau III.2** : morphologie des particules en fonction du solvant de réaction utilisé<sup>13</sup> : DVB  
4% en masse / solvant, 4% photo-amorceur, 40°C, 24h.

L'utilisation de co-solvants (toluène, benzène, 2-propanol ou 2-méthoxyéthanol) en présence d'acétonitrile permet aussi l'obtention de particules régulières de poly(DVB)<sup>3</sup>.

### **1.2. Influence du monomère**

Que la polymérisation par précipitation ait lieu par voie thermique ou photochimique, il est nécessaire de travailler en présence d'un monomère multifonctionnel, et dans des conditions diluées pour obtenir des microparticules. Classiquement, il est conseillé d'opérer à des taux en monomère compris entre 2 et 10% en volume<sup>1,2,5</sup>, ce qui est très faible par rapport à la polymérisation en dispersion (40% en volume). Pour des concentrations supérieures, on obtient un gel inexploitable.

Idéalement, le DVB doit être utilisé seul, pour obtenir des microparticules homogènes, et de faible taille<sup>5</sup>. L'ajout d'un co-monomère (styrène, MMA, anhydride maléique,...) au mélange monomère initial est cependant possible mais a pour effet d'augmenter la taille des microparticules (qui sont moins poreuses), voire de conduire à des gels<sup>5</sup>. En absence de monomère multifonctionnel, on n'obtient pas de particules.

Enfin, plus la concentration initiale en monomère est élevée, plus la taille des particules est élevée, aussi bien par voie thermique que photochimique.

### **1.3. Influence de la concentration en amorceur et de la température de réaction**

Quel que soit le procédé choisi, il est montré<sup>1,2,5,13</sup> qu'une augmentation de la concentration initiale en amorceur augmente le rendement de la réaction au même titre qu'une élévation de la température.

Après l'analyse de l'influence de ces différents paramètres, nous avons choisi de travailler avec le DVB, à 5% en volume, comme décrit en annexe 3. Trois paramètres ont été étudiés :

- température de réaction,
- concentration en amorceur (AIBA),
- présence d'un agent de transfert (l'acide 2-mercapto succinique).

L'influence de ces paramètres sur le procédé a été évaluée par suivi des tailles de particules (Nanosizer), mesure du temps de trouble, SEC, détermination du rendement

massique final et morphologie des particules par MEB.

Pour la mise au point des paramètres de réaction, les particules ont été préparées sans binol dans le milieu réactionnel.

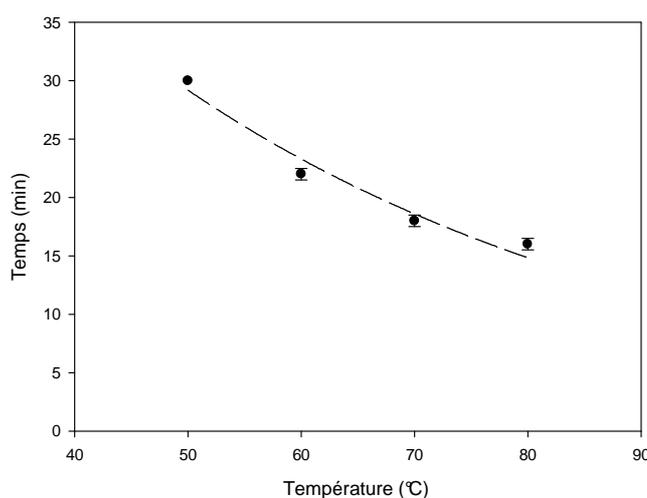
## **2. Influence de la température de réaction**

La réaction a été étudiée entre 50 et 80°C. Il s'agit de deux températures limites, d'une part pour la décomposition de l'AIBA<sup>16</sup> et d'autre part en raison de la température d'ébullition de l'acétonitrile ( $T_{\text{éb}} = 81^\circ\text{C}$ ).

Les résultats présentés ci-après ont été obtenus pour 4% d'AIBA (en mole / DVB) et 5% en volume de DVB par rapport au volume total.

### **2.1. Temps de trouble**

Le temps d'apparition d'un trouble, ou temps de nucléation, correspond à la durée nécessaire pour que le polymère formé ne soit plus soluble dans le solvant de réaction. On observe que l'augmentation de la température de polymérisation engendre une diminution du temps de nucléation (figure III.4) Ceci s'explique par l'augmentation de la vitesse de propagation et de décomposition de l'amorceur avec la température, qui se traduit par une concentration croissante en espèces amorçantes.



**Figure III.4 :** évolution de la durée d'apparition du trouble en fonction de la température :

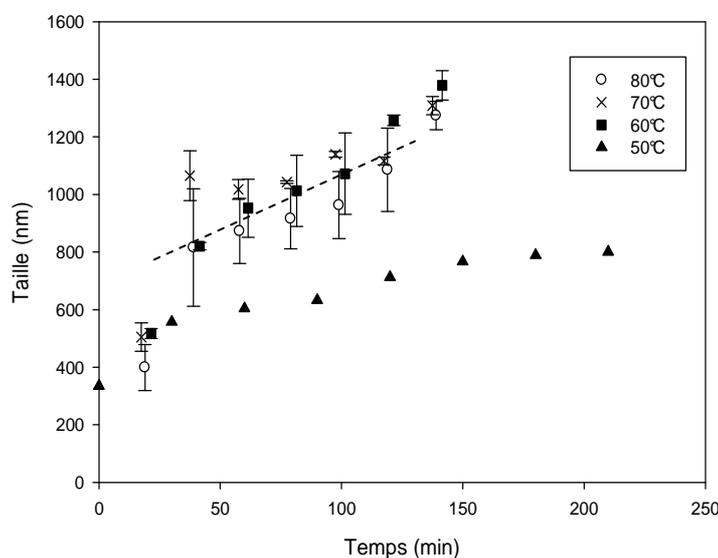
0,7 mmol AIBA (4%), 5 mL DVB, 95 mL ACN.

## 2.2. Taille des particules

Des échantillons du milieu réactionnel ont été prélevés au cours du temps et la taille des particules a été mesurée par le biais d'un Nanosizer (Malvern instrument, UK). Le nanosizer est un appareil de mesure basé sur la spectroscopie à corrélation de photons.

Sur la gamme de température étudiée, l'analyse des résultats montre que la taille des particules obtenues est inférieure à 2  $\mu\text{m}$  et que, quelle que soit la température de réaction, la nucléation a toujours lieu pour un même diamètre de particule estimé à 400nm (figure III.5).

Il est à noter que la réaction conduite à 50°C se comporte très différemment des autres. Ceci a été attribué à la faible décomposition de l'AIBA à cette température<sup>16</sup>.

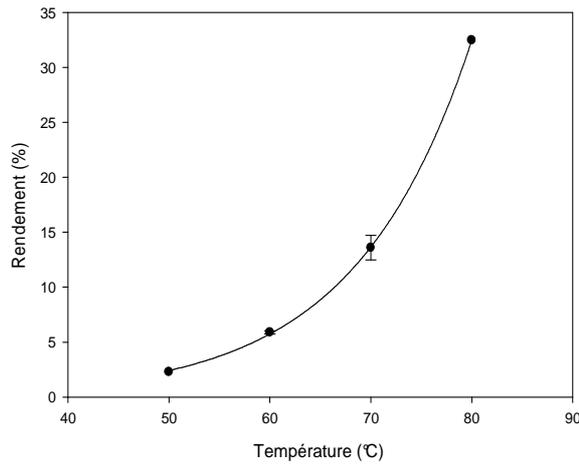


**Figure III.5 :** croissance des particules en fonction du temps et de la température après apparition du trouble : 0,7 mmol AIBA (4%), 5 mL DVB, 95 mL ACN.

On constate également que la croissance des particules continue malgré leur insolubilité, indiquant leur réactivité de surface.

## 2.3. Rendement

L'analyse du rendement, en particules précipitées, en fonction de la température de réaction, montre une évolution exponentielle (figure III.6).



**Figure III.6 :** rendement après 2 heures de réaction en fonction de la température :

0,7 mmol AIBA (4%), 5 mL DVB, 95 mL ACN.

En considérant les relations classiques de la cinétique radicalaire avec l'hypothèse d'un état quasi-stationnaire, la vitesse de polymérisation s'exprime selon :

$$-\frac{dM}{dt} = k_p \sqrt{f \frac{k_d}{k_t}} A [M] \quad \text{avec } [A] = [A]_0 e^{-kat}$$

En supposant qu'il existe un  $k_p$  unique dans le cas du DVB, l'intégration donne

$$\ln \frac{M_0}{M} = 2k_p \left( f \frac{[A]_0}{k_t k_d} \right)^{1/2} (1 - e^{-kat})$$

Pour  $k_d$  faible et aux temps courts,  $e^{-kat/2} \approx (1 - \frac{k_d}{2}t)$

$$\ln \frac{[M_0]}{[M]} \approx \frac{k_p k_d^{1/2}}{k_t^{1/2}} [f[A]_0]^{1/2}$$

En faisant apparaître le rendement  $p = 1 - \frac{[M]}{[M]_0}$

$$\ln \frac{1}{1-p} \approx \frac{k_p k_d^{1/2}}{k_t^{1/2}} [f[A]_0]^{1/2} \quad \text{équation III.1}$$

En appliquant la relation d'Arrhénius pour les constantes de vitesse :  $k = A \exp^{-E/RT}$

$$\ln \ln \frac{1}{1-p} = \ln(f[A]_0)^{1/2} + \ln \frac{A_p A_d^{1/2}}{A_t^{1/2}} - \left( \frac{2E_a + E_d - E_t}{2R} \right) \frac{1}{T}$$

La variation de  $\ln \ln \frac{1}{1-p}$  en fonction de  $\frac{1}{T}$  (figure III.7) est effectivement linéaire avec

une pente de  $-10,6$  kJ.

Les valeurs des énergies d'activation reportées dans la littérature pour le styrène et l'AIBN<sup>17</sup> :  $E_p = 30,5$  kJ/mol ;  $E_d = 123,3$  kJ/mol ;  $E_t = 7,9$  kJ/mol donneraient une pente de  $-10,6$  kJ, tout à fait en accord avec notre observation.

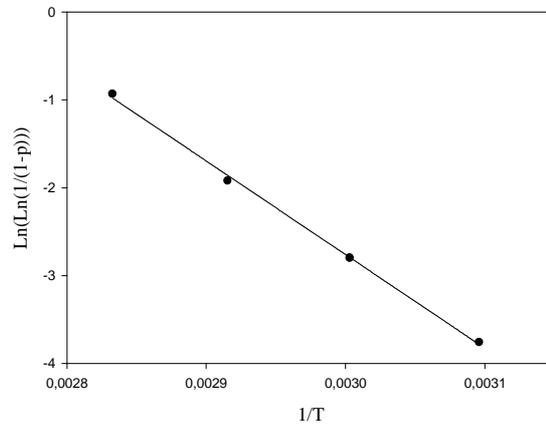


Figure III.7 : évolution de  $\ln \ln \frac{1}{1-p}$  en fonction de  $\frac{1}{T}$

#### 2.4. Chromatographie d'exclusion stérique

L'analyse du filtrat après deux heures de réaction montre que lorsque la température augmente, la quantité de monomère libre diminue jusqu'à devenir nulle à  $80^\circ\text{C}$ , et les oligomères formés sont de masses molaires et de distributions de plus en plus élevées (figure III.8).

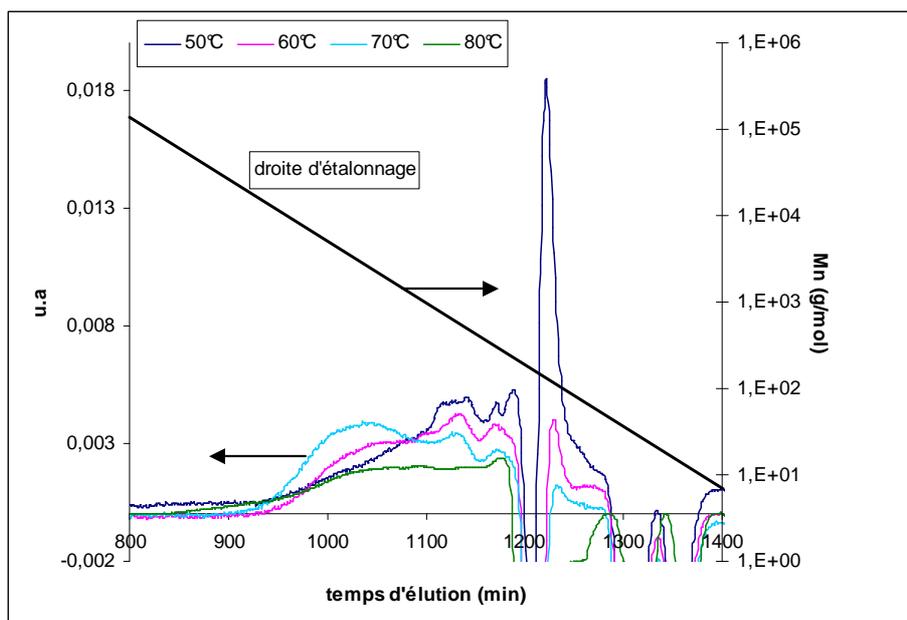


Figure III.8 : analyse SEC du filtrat après 2 heures de réaction.

Cette observation permet de justifier l'allure de la figure III.3 : la taille des oligomères qui se greffent est de plus en plus grande et justifie l'augmentation régulière du diamètre des particules en croissance.

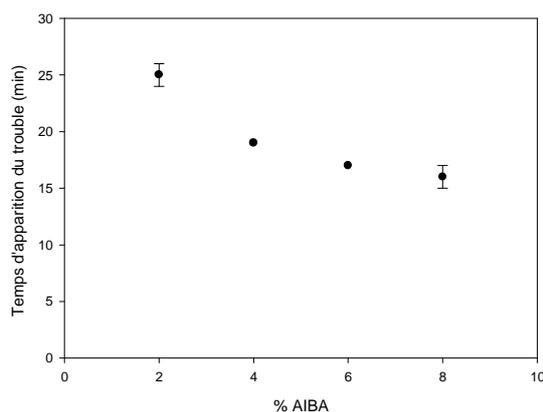
Pour conclure, la température joue un rôle important sur la cinétique de réaction. Par la suite, il a été choisi de travailler à 80°C pour obtenir des rendements suffisamment élevés dans un temps raisonnable.

### **3. Influence de la concentration en amorceur**

La concentration en amorceur influence la taille des particules, mais aussi le rendement par l'augmentation de la concentration en radicaux libres dans le milieu. Le choix d'une concentration appropriée en amorceur est essentiel pour obtenir des microsphères avec une faible polymolécularité. Une variation du pourcentage en masse d'AIBA de 2 à 8% a été étudiée. Les autres paramètres de la réaction sont constants : une température de 80°C et une quantité de DVB de 5% en volume par rapport au solvant.

#### **3.1. Influence sur le temps de trouble**

L'influence de la concentration en AIBA sur le temps de trouble est présentée ci-dessous (figure III.9).

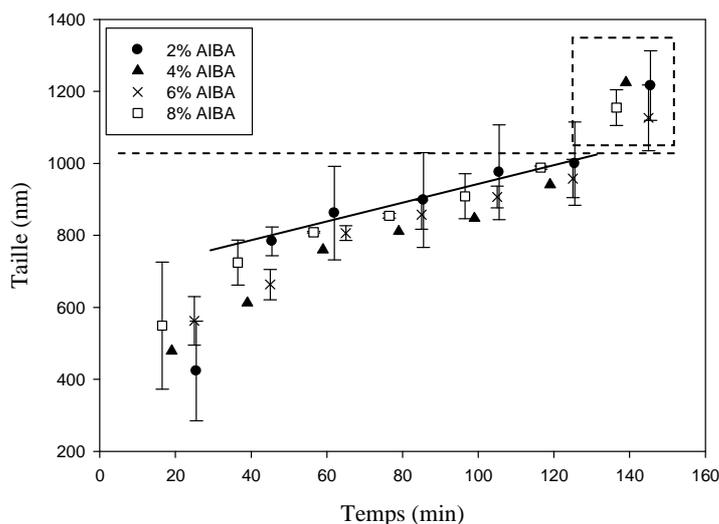


**Figure III.9 :** apparition du trouble en fonction de la quantité en AIBA : 80°C, 5 mL DVB, 95 mL ACN.

Comme pour l'influence de la température, nous observons qu'une concentration croissante en espèces amorçantes diminue le temps de nucléation.

### 3.2. Influence sur la taille des particules

A 80°C, l'évolution au cours de la réaction de la taille des microsphères est similaire quelle que soit la concentration initiale en amorceur. Après une étape de nucléation légèrement différente, on observe une croissance quasiment linéaire de la taille des particules (figure III.10).

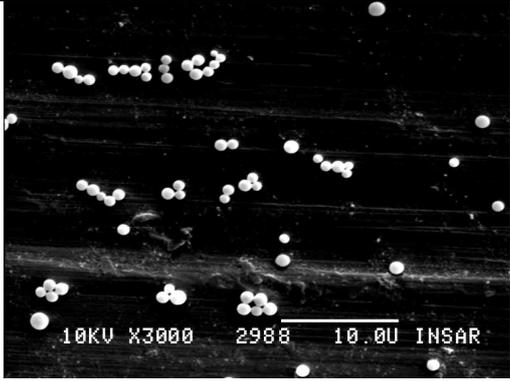
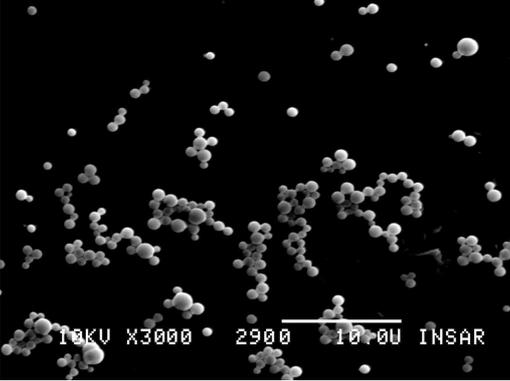
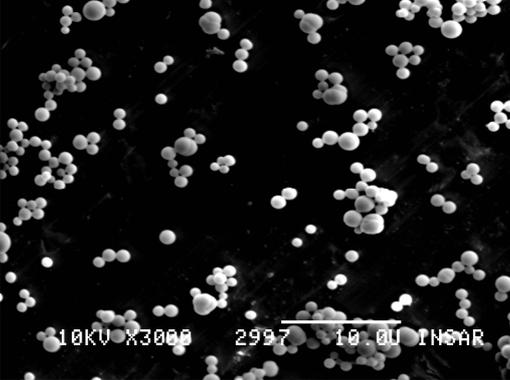
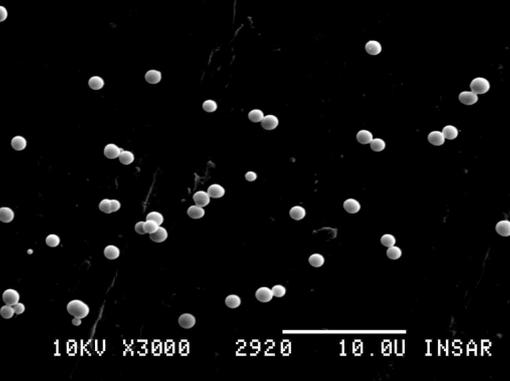


**Figure III.10 :** croissance des particules en fonction de la quantité en AIBA : 80°C, 5 mL DVB, 95 mL ACN.

Les tailles obtenues après 2 heures de réaction n'excèdent pas 1  $\mu\text{m}$ . Il est à noter que la dernière mesure n'est pas une mesure directe du milieu réactionnel, mais a eu lieu sur l'échantillon redissous dans l'acétonitrile après avoir été précipité, filtré et séché, ce qui pourrait expliquer la légère augmentation de taille observée.

### 3.3. Morphologie des particules

L'analyse par microscopie électronique à balayage (MEB) montre des échantillons homogènes dont les tailles de particules corroborent celles mesurées par nanosizer (tableau III.3).

% AIBA	Cliché MEB
2	
4	
6	
8	

*Tableau III.3 : morphologie des particules en fonction du pourcentage en AIBA.*

L'influence de la concentration en amorceur sur le taux de réticulation final des billes a été évaluée par étude de gonflement dans trois solvants de qualité différente (tableau III.4) :

% AIBA	acétonitrile $\delta=11,9(\text{cal/m}^3)^{1/2}$	dichlorométhane $\delta=9,9(\text{cal/m}^3)^{1/2}$	toluène $\delta=8,9(\text{cal/m}^3)^{1/2}$
2	1100	1350	1200
4	1000	1060	1030
6	1100	1160	1240
8	1300		1240

**Tableau III.4 :** Influence du solvant d'analyse sur la taille des billes en nm.

Quel que soit le solvant, bon ou mauvais, nous obtenons des tailles de particules similaires, ce qui est révélateur d'un degré de réticulation important.

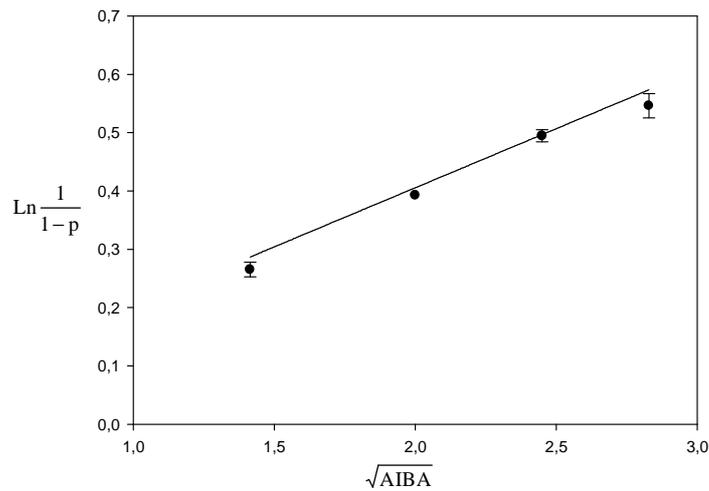
### **3.4. Influence sur le rendement**

En accord avec la littérature<sup>1,2,5,13</sup>, nous observons une augmentation du rendement en fonction de la concentration en amorceur (tableau III.5).

AIBA (%)	2	4	6	8
p (%)	23	32	39	42

**Tableau III.5 :** rendement en particules précipitées (p %) en fonction du pourcentage d'AIBA.

L'analyse des résultats montre que  $\ln \frac{1}{1-p}$  est proportionnel à  $\sqrt{[AIBA]_0}$  (figure III.11), ce qui est en accord avec les lois cinétiques de polymérisation radicalaire (équation III.1).



**Figure III.11:**  $\ln \frac{1}{1-p} = f(\sqrt{[AIBA]_0})$  : 80°C, 5% DVB, 2 heures de réaction.

### 3.5. Analyse par chromatographie d'exclusion stérique

Dans le but de mieux comprendre le phénomène de polymérisation par précipitation, le filtrat (partie soluble) du milieu réactionnel a systématiquement été analysé par SEC en fin de réaction. Les résultats (tableau III.5) montrent que la taille des chaînes de polyDVB non réticulées est de  $\overline{Mn} \sim 5000$ , quelles que soient les conditions opératoires.

Echantillons	$\overline{Mn}$ (g.mol <sup>-1</sup> )
2% AIBA	4600
4% AIBA	5200
6% AIBA	5000
8% AIBA	5400

**Tableau III.5 :** masse molaire de la partie soluble du polymère.

Cette masse molaire doit correspondre à la taille des oligomères qui se greffent sur les particules et qui contribuent à leur croissance au cours du temps.

#### **4. Influence de la présence d'un agent de transfert**

En polymérisation par précipitation, l'ajout d'un agent de transfert n'a jamais été étudié. Dans le cas de la polymérisation radicalaire, il a été montré qu'il était possible d'empêcher le phénomène de réticulation et d'obtenir des polymères hyperbranchés, en utilisant des monomères difonctionnels tel que le DVB<sup>18,19</sup> avec l'ajout d'un agent de transfert. On s'attend donc à un effet non négligeable de l'agent de transfert sur le procédé de polymérisation par précipitation. Les agents de transfert les plus efficaces étant les mercaptans, l'étude a été effectuée à 80°C dans l'acétonitrile avec 4 ou 8% d'AIBA (respectivement 1,4 et 2,8 mmol) en présence d'acide 2-mercapto succinique (0 à 2,5 mmol).

En fin de réaction, le filtrat a été systématiquement dosé afin de mettre en évidence la présence de thiol résiduel et d'en déduire la quantité de thiol incorporée au polymère. La quantité de thiol résiduel a été déterminée par dosage iodométrique du filtrat. L'équation bilan du dosage est donnée ci-dessous :

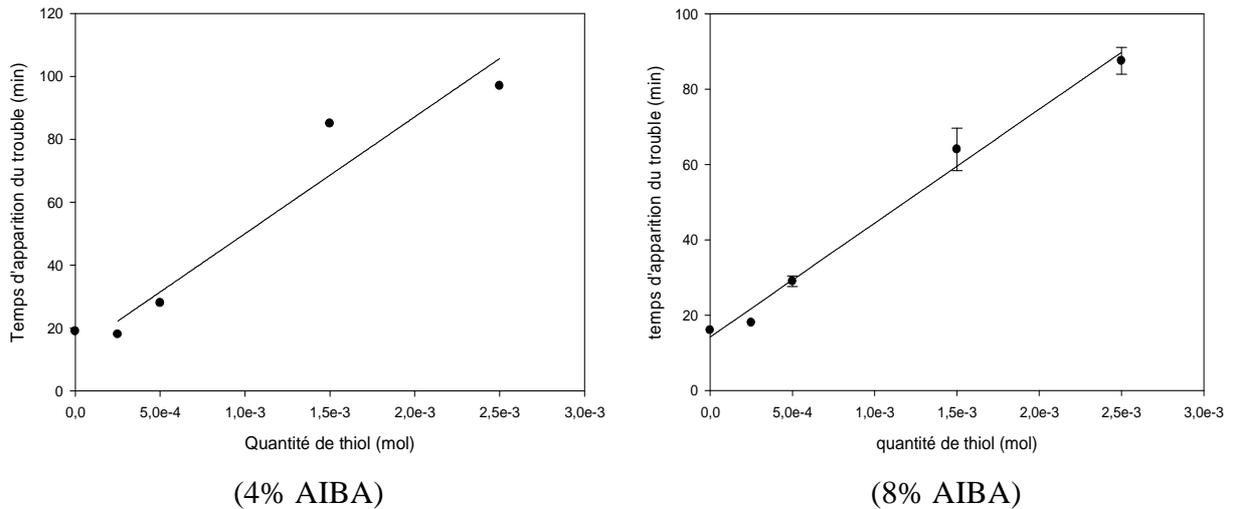


Le détail de la préparation des solutions d'iode et du dosage est décrit en annexe 4.

Quelle que soit la quantité d'agent de transfert introduite initialement, les dosages effectués deux heures après l'apparition d'un trouble ne montrent pas la présence de thiol dans le filtrat. Nous avons donc considéré qu'en fin de réaction, tout le thiol avait été incorporé dans les microsphères.

##### **4.1. Influence sur le temps de trouble**

L'évolution du temps de trouble en fonction de la concentration initiale en acide 2-mercapto succinique est présentée figure III.12. Le temps de nucléation est directement affecté par la présence de l'agent de transfert dans le milieu réactionnel.



**Figure III.12** : apparition du trouble en fonction de la quantité de thiol : 80°C, 5 mL DVB, 95 mL ACN pour 4 et 8% d'AIBA.

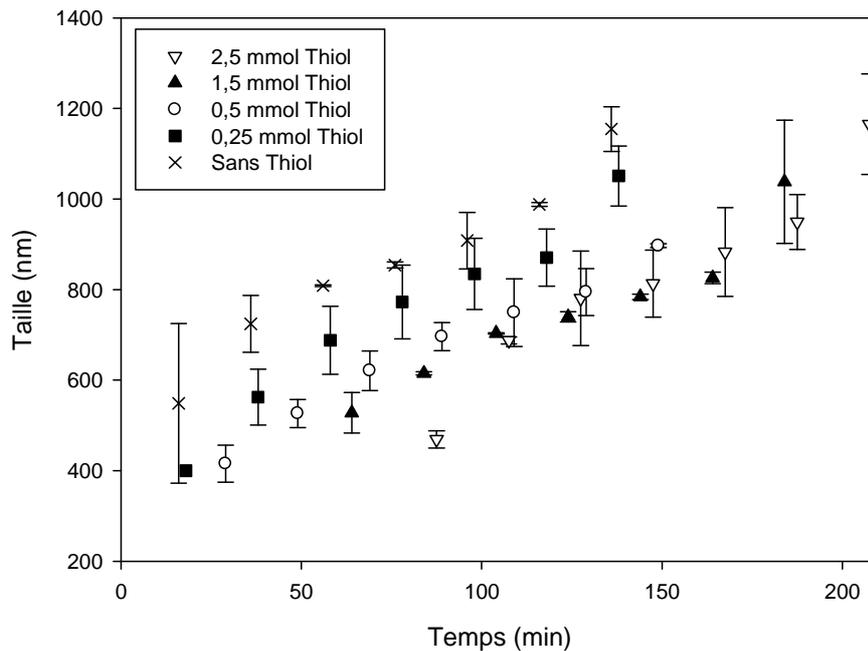
L'effet de l'agent de transfert est largement prépondérant par rapport à l'effet de la concentration initiale en amorceur sur le temps de trouble.

Cette variation de temps de nucléation se justifie par :

- un retard du phénomène de réticulation,
- la création de chaînes polymères en solution plus courtes mais probablement plus ramifiées.

#### **4.2. Influence sur la taille des particules**

L'évolution du milieu réactionnel a été suivie au cours du temps (figure III.13) et montre sans équivoque que la présence de thiols dans le milieu affecte la taille initiale des particules formées et le temps de nucléation ( $t_n$ ) (tableau III.6).



**Figure III.13 :** croissance des particules en fonction du temps et de la quantité de thiol :  
80°C, 5 mL DVB, 95 mL ACN pour 8% AIBA (1,4 mmol).

n thiol (mmol)	0	0,25	0,5	1,5	2,5
temps de nucléation $t_n$ (min)	16	18	29	64	90
taille à la nucléation (nm)	548	400	415	527	469

**Tableau III.6 :** taille des particules au temps de nucléation en fonction des quantités de thiol.

On observe que l'ajout d'une faible quantité de thiol fait diminuer la taille à  $t_n$ . En revanche, lorsque la quantité de thiol augmente, la taille nécessaire pour voir l'apparition du trouble, augmente. Nous attribuons cela à un fort gonflement des particules nucléantes en début de réaction, qui ne permettrait pas d'observer correctement le trouble. Après l'apparition du trouble, la croissance se fait sensiblement à la même vitesse.

#### **4.3. Influence sur le rendement en particules précipitées**

Le tableau III.7 présente le rendement en particules à  $t = 2 \text{ h}$  et à  $t = 2 \text{ h} + t_n$ .

Quantité de thiol	Rendement à $t = 2 \text{ h}$	Rendement à $t = 2 \text{ h} + t_n$
2,5 mmol	0%	41%
1,5 mmol	20%	39%
0,5 mmol	29%	36%
0,25 mmol	36%	37%

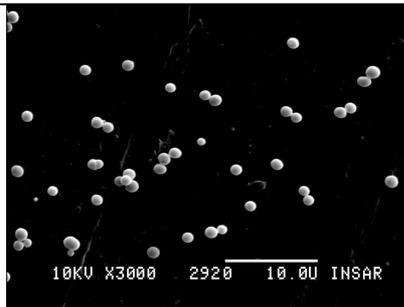
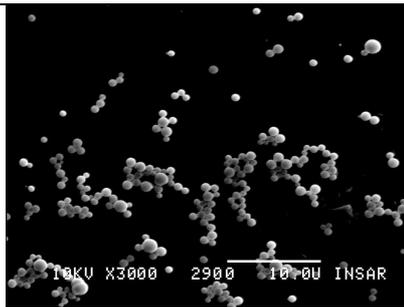
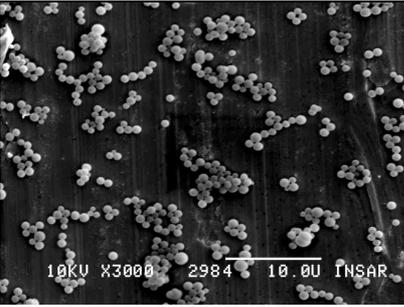
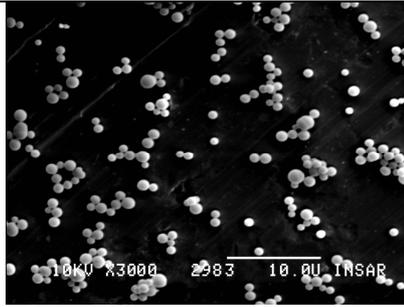
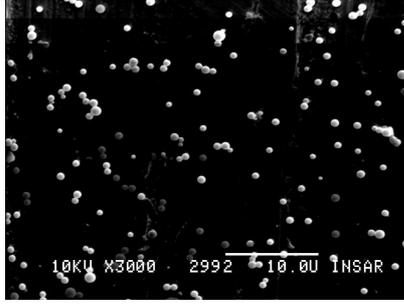
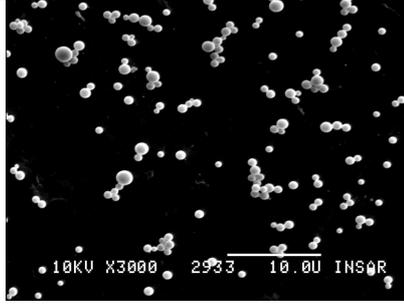
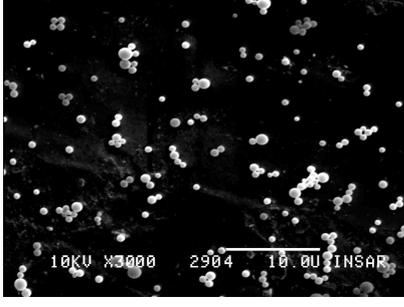
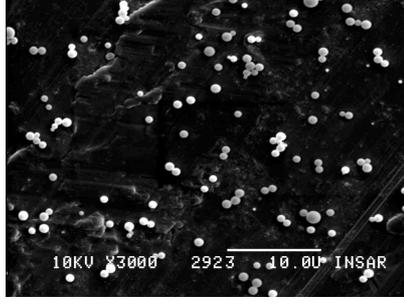
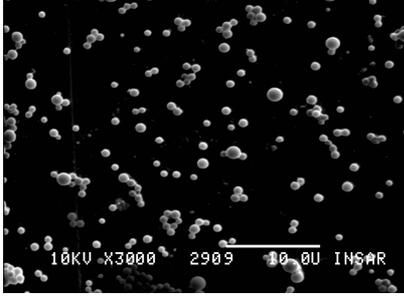
**Tableau III.7 :** rendement en particules précipitées en fonction du nombre de moles de thiol (8% AIBA).

Il apparaît logiquement qu'après deux heures de réaction, le rendement en particules précipitées est affecté par le retard dû au temps de trouble émanant du thiol incorporé dans le milieu. Par contre, en fixant un temps de deux heures après nucléation, on remarque que les rendements sont très similaires indiquant comme précédemment, que la cinétique de croissance ne dépend pas de la quantité d'agent de transfert dans le milieu, probablement parce que celui-ci est majoritairement consommé avant nucléation.

#### **4.4. Analyse au microscope électronique à balayage**

Des clichés MEB ont été réalisés pour vérifier si la présence d'agent de transfert dans le milieu n'affectait pas la sphéricité et l'isomorphisme des particules (tableau III.8).

L'analyse des photos MEB montre que quelles que soient les conditions de réaction, les particules sont sphériques et relativement de même taille. Ce résultat est inattendu, car d'après la littérature<sup>5</sup>, la présence d'un co-monomère fonctionnel, permettant la complexation d'une molécule cible, affecte la taille et la morphologie des particules.

Quantité de thiol (mmol)	Pour 8 % d'AIBA, 80°C	Pour 4 % d'AIBA, 80°C
0		
0,25		
0,5		
1,5		
2,5		

**Tableau III.8** : morphologie des particules en fonction de la quantité d'AIBA (temps final de réaction =  $2 h + t_n$ ).

L'étude de gonflement des billes a été effectuée dans différents solvants afin d'analyser l'influence de l'agent de transfert sur leur taux de réticulation. Les résultats sont présentés dans le tableau III.9.

AIBA (%)	n thiol (mmol)	Taille des particules (nm)		
		acetonitrile $\delta=11,9(\text{cal/m}^3)^{1/2}$	dichlorométhane $\delta=9,9(\text{cal/m}^3)^{1/2}$	toluène $\delta=8,9(\text{cal/m}^3)^{1/2}$
8	0	1154	n.m.	1240
	0,25	830	2290	760
	0,5	830	4000	910
	1,5	830	4690	3220
	2,5	990	5480	3230
4	0	960	1060	1030
	0,5	910	1660	4400
	1,5	960	1900	2030
	2,5	1170	1210	1200

**Tableau III.9** : mesure de la taille des particules dans différents solvants (80°C, 2 h +  $t_n$ ).

L'analyse des résultats montre que l'incorporation d'agent de transfert dans le milieu affecte grandement le taux de réticulation des billes. Ceci est d'autant mieux observé que le solvant est bon.

### **5. Application du système de polymérisation par précipitation à une réaction d'ATRP.**

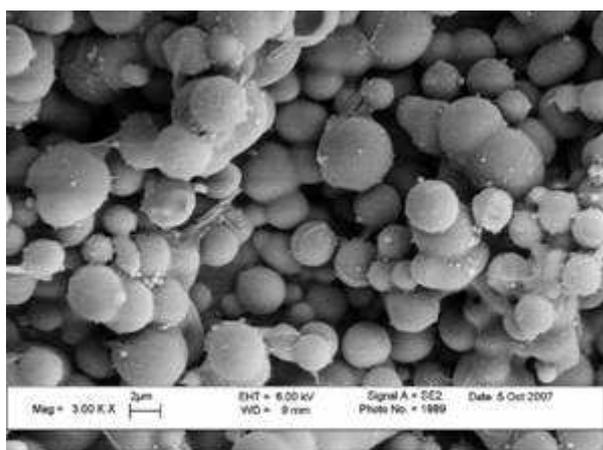
Les différents paramètres influant sur la réaction étant connus, nous nous sommes demandés si les réactions d'ATRP, précédemment étudiées dans le chapitre 2, pouvaient avoir lieu dans des conditions de dilution et de solvant identiques à celles de la polymérisation par précipitation (tableau III.10).

Exp	[BNE] (mol.L <sup>-1</sup> )	BNE	CuCl	PMDETA	DVB	[DL] (mol.L <sup>-1</sup> )	% solvant
A	$8,63 \cdot 10^{-4}$ M	1	2	2	200	$3,43 \cdot 10^{-4}$	97,5
B	$3,18 \cdot 10^{-3}$ M	1	2	2	200	$1,28 \cdot 10^{-3}$	90

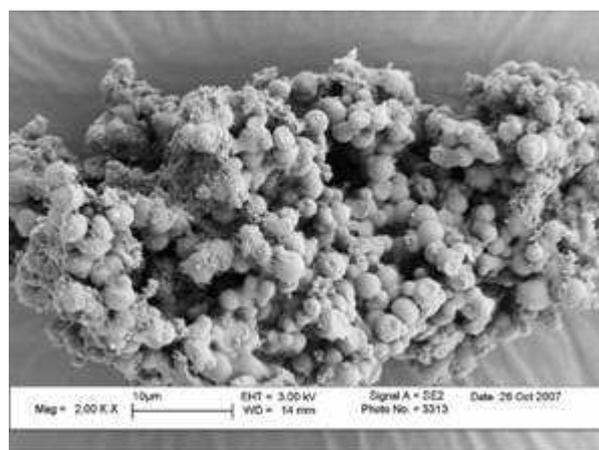
**Tableau III.10** : rapport des réactifs pour les expériences A et B

Les expériences A et B se font dans un mélange acétonitrile / toluène (90 / 10) à 80°C. Le toluène est utilisé en tant que co-solvant afin de solubiliser l'amorceur (BNE), insoluble dans l'acétonitrile.

Les images obtenues par MEB pour ces deux expériences (respectivement 9 et 11% de conversion obtenue pour 10 et 5 jours de réaction) sont reportées dans les figures III.14 et III.15.



**Figure III.14** : Cliché MEB de l'expérience A



**Figure III.15** : Cliché MEB de l'expérience B

Dans ces conditions, les particules ont un diamètre moyen de 2  $\mu\text{m}$ . Même en augmentant la dilution, on n'arrive pas à obtenir des billes parfaitement séparées les unes des autres.

Lorsque les billes précipitent dans le milieu, elles se retrouvent en contact, et restent réactives en surface, ce qui explique leur agglomération. De plus, dans ce cas, les dilutions sont très importantes et la température de réaction est plus faible que lorsqu'on utilise l'anisole comme solvant de réaction. Par conséquent, la cinétique est beaucoup plus lente et les rendements de réaction très faibles. Ces polymères ne seront donc pas étudiés pour l'application comme MIP.

## **CONCLUSIONS**

Par ces différentes expériences, nous avons réussi à identifier l'influence de chacun des paramètres de réaction (température, concentration en amorceur et présence d'un agent de transfert) sur la morphologie des particules obtenues. Les différentes expériences ont montré que la polymérisation par précipitation suit les lois cinétiques de la polymérisation radicalaire classique. Une quantité non négligeable de fonctions acide a pu être intégrée dans le polymère par le biais de réactions de transfert, en utilisant un agent de transfert fonctionnel. Dans ce type de polymérisation, les fonctions acide sont habituellement apportées par un comonomère, dont la quantité doit rester faible pour pouvoir continuer à former des particules sphériques et isométriques. Grâce à cet agent de transfert, le taux de réticulation du polymère est plus faible. Nous espérons que cela va permettre une meilleure accessibilité aux sites de reconnaissance situés à l'intérieur des particules.

L'étape la plus importante consiste à déterminer si la molécule cible va pouvoir être complexée efficacement par les fonctions acide apportées. Cela fera l'objet du chapitre suivant.

## **REFERENCES**

---

- <sup>1</sup> H.D.H. Stöver, K. Li, W.H. Li, US Patent 5 599 889 (1997).
- <sup>2</sup> K. Li, H.D.H. Stöver, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 31, 3257, (1993).
- <sup>3</sup> S.E. Shim, S. Yang, M.J. Jin, Y.H. Chang, S. Choe, *Colloid. Polym. Sci.*, 283, 41, (2004).
- <sup>4</sup> J.S. Downey, R.S. Frank, W.H. Li, H.D.H. Stöver, *Macromol.*, 32, 2838, (1999).
- <sup>5</sup> F. Lime, K. Irgum, *Macromol.*, 40(6), 1962, (2007).
- <sup>6</sup> Y. Yan; L.Y. Liu, W.T. Yang, *Beijing Huagong Daxue Xuebao, Ziran Kexueban*, 34(4), 393, (2007).
- <sup>7</sup> Y. Jin, M. Jiang, Y. Shi, Y. Lin, Y. Peng, K. Dai, B. Lu, *Anal. Chim. Acta*, 612(1), 105, (2008).
- <sup>8</sup> K. Irgum, F. Lime, *PCT Int. Appl.* 53pp., CODEN: PIXXD2 WO 2007144118, (2007).
- <sup>9</sup> F. Bai, X. Yang, W. Huang, *Macromol.*, 37(26), 9746, (2004).
- <sup>10</sup> F. Bai, B. Huang, X. Yang, W. Huang, *Eur. Polym. J.*, 43(9), 3923, (2007).
- <sup>11</sup> F. Bai, B. Huang, X. Yang, W. Huang, *Polymer*, 48(13), 3641, (2007).
- <sup>12</sup> G. Liu, X. Yang, Y. Wang, *Polym. Int.*, 56(7), 905, (2007).
- <sup>13</sup> R. Joso, E.H. Pan, M.H. Stenzel, T.P. Davis, C. Barner-Kowollik, L. Barner, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 45(15), 3482, (2007).
- <sup>14</sup> S.E. Shim, S. Yang, M.J. Jin, Y.H. Chang, S. Choe, *Colloid. Polym. Sci.*, 283(1), 41, (2004).
- <sup>15</sup> J. Brandrup, E.H. Immergut, E.A. Grulke, A. Abe, D.R. Bloch, *Polymer Handbook 4th Ed.*, Eds. Wiley-Interscience : New York, Solubility parameters VII, 688, (1999).
- <sup>16</sup> Water-soluble, primarily linear, high-molecular-weight polymers (Hercules Inc., USA). *Neth. Appl.* (1977), 25 pp. CODEN: NAXXAN NL 7514279 19770610 Patent.
- <sup>17</sup> G. Odian, *Principles of polymerization*, Mc GRAW-Hill, Inc. (1970).
- <sup>18</sup> W. Wang, Y. Zheng, E. Roberts, C.J. Duxbury, L. Ding, D.J. Irvine, S.M. Howdle, *Macromol.*, 40, 7184, (2007).
- <sup>19</sup> F. Isaure, P.A.G. Cormack, S. Graham, D.C. Sherrington, S.P. Armes, V. Butun, *Chem. Commun.*, 9, 1138, (2004).

## **CHAPITRE IV : ETUDE DE LA RECONNAISSANCE**

## INTRODUCTION

Plusieurs MIPs du binol ou de ses dérivés ont été décrits dans la littérature<sup>1,2,3</sup>, et dans chaque cas, la voie utilisée était de type non covalent. Les agents réticulant et complexant utilisés par les auteurs ainsi que le mode opératoire sont résumés dans le tableau IV-1.

Auteur	Agent complexant	Agent réticulant	Solvant porogène
Liu <sup>1</sup>	acide méthacrylique	EDMA	toluène / isooctane
Luo <sup>2</sup>	acrylamide	EDMA	acétonitrile
	vinyl-pyridine	EDMA	acétonitrile
Ou <sup>3</sup>	4-vinylpyridine	EDMA	toluène / dodécanol

*Tableau IV.1 : réactifs utilisés pour la préparation de MIPs du binol selon différents auteurs.*

Tous ces MIPs ont été testés en HPLC et montre une sélectivité vis-à-vis des deux atropoisomères, par contre aucune valeur de capacité ( $\mu\text{mol.g}^{-1}$ ) n'est signalée dans leurs études.

Très peu d'exemples faisant intervenir des techniques de polymérisation radicalaire contrôlée dans le domaine des MIPs sont décrits dans la littérature. Wei et al<sup>4</sup> ont utilisé l'ATRP par voie non covalente des dérivés de la cystine et de la lysine, mais ne donnent pas d'informations sur l'amélioration éventuelle des propriétés du MIP.

Boonpangrak et al<sup>5</sup> ont utilisé la NMP selon une voie semi-covalente pour l'impression du cholestérol. Une amélioration de la reconnaissance (+60%) du cholestérol par les MIPs obtenus par NMP par rapport aux MIPs obtenus par voie thermique est observée. Les auteurs attribuent ces résultats à une plus grande homogénéité des mailles du réseau et des sites de reconnaissance due au contrôle de la propagation.

Enfin, Sellergren et al<sup>6</sup> ainsi que Vaughan et al<sup>7</sup> ont utilisé la technique iniferter pour préparer des MIPs. Dans le dernier cas, les auteurs utilisent la voie non covalente pour imprimer l'éthyladénine-9-acétate et observent une amélioration de la reconnaissance (+63%) par rapport au MIP classique. Ils l'attribuent également à une plus grande homogénéité de leur réseau poly(MAA-co-EGDMA) et à des empreintes mieux définies.

Notons cependant que dans l'ensemble de ces cas, l'empreinte reste aléatoirement placée dans un réseau formé de manière contrôlée.

Par notre approche faisant intervenir la molécule cible à l'origine de la création du réseau (voie semi-covalente), nous pensons apporter un degré supplémentaire de contrôle et améliorer encore les propriétés des MIPs.

Dans ce chapitre, nous présenterons dans un premier temps les conditions expérimentales idéales pour avoir une extraction et une reconnaissance optimale, puis nous analyserons les résultats obtenus en fonction des conditions de synthèse.

## **1. Extraction de la molécule empreinte**

L'étape d'extraction est une étape clé dans la préparation des MIPs et il est nécessaire d'optimiser les conditions opératoires afin d'obtenir idéalement des taux d'extraction quantitatifs<sup>8,9</sup>. Dans le cas des MIPs préparés par voie covalente et semi-covalente, deux étapes sont nécessaires pour l'extraction de la molécule cible (annexe 5):

- l'hydrolyse des liaisons qui relient la cible au réseau polymère (dans notre cas, liaison ester),
- l'extraction de la cible.

Ces étapes ne doivent cependant pas affecter la structure du matériau tridimensionnel. On obtient alors un MIP possédant des cavités dont la géométrie et la position des groupements fonctionnels sont complémentaires de celles de la molécule invitée.

### **1.1. Hydrolyse de la fonction ester**

Dans le domaine des MIPs à base de DVB, l'hydrolyse des fonctions ester se fait en milieu basique à reflux en utilisant très souvent la soude méthanolique à une concentration de 1 mol.L<sup>-1</sup> pendant un temps variant de 24 à 48 heures<sup>10</sup>. Le suivi de l'hydrolyse du BNE dans ces conditions, par infra-rouge et dosage en retour de la soude en excès (annexe 6), nous a permis d'adopter ce protocole et fixer un temps de 24 heures.

## 1.2. Lavage du polymère.

L'étape d'extraction par un solvant approprié (ou mélange de solvants) s'avère souvent longue (parfois plus d'une semaine). Dans tous les cas, sa mise en œuvre dépend étroitement du système étudié. En effet, le système solvant choisi doit permettre de rompre les interactions entre le polymère et la cible, et selon la nature des interactions, plusieurs choix de solvants sont possibles. Notons cependant que très souvent, les interactions mises en jeu sont de type hydrogène et les solvants utilisés pour l'extraction sont polaires (tableau IV.2).

<b>Solvant</b>	$\delta$ (MPa <sup>1/2</sup> )	$\delta_h$ <i>composante due aux liaisons hydrogène</i>	$\delta_p$ <i>composante due aux interactions dipôle- dipôle</i>	$\delta_d$ <i>composante due aux interactions de dispersion</i>
<b>acétonitrile</b>	24.6	6.1	<b>18</b>	15.3
<b>méthanol</b>	29.7	<b>29.3</b>	12.3	15.1
<b>acide acétique</b>	21.3	<b>13.5</b>	8	<b>14.5</b>
<b>eau</b>	47.9	<b>42.4</b>	16	15.5

*Tableau IV.2 : paramètres de solubilité selon Hildebrand et Hansen pour différents solvants<sup>11</sup>.*

Les systèmes solvants les plus rencontrés sont ainsi des mélanges acétonitrile / acide acétique, ou méthanol / acide acétique<sup>12,13</sup>. Le rôle de l'acide acétique est de masquer les fonctions acide du MIP et favoriser des interactions acide acétique / cible afin de faciliter l'extraction de la cible du réseau polymère.

Dans le cas des MIPs du binol, les auteurs ont utilisé les systèmes solvants suivants :

- acétonitrile ou acétonitrile + électrolyte,
- méthanol / acide acétique 9/1 (v/v),
- méthanol / acide acétique 4/1 (v/v).

Notons cependant que les auteurs ont directement placé le MIP dans des colonnes et ont arrêté le lavage à partir du moment où le signal du binol n'était plus détectable par HPLC. Aucune valeur quantitative d'extraction n'est de ce fait mentionnée.

Dans notre cas, pour la phase d'extraction, nous avons placé le MIP dans un Soxhlet et opéré en deux étapes successives:

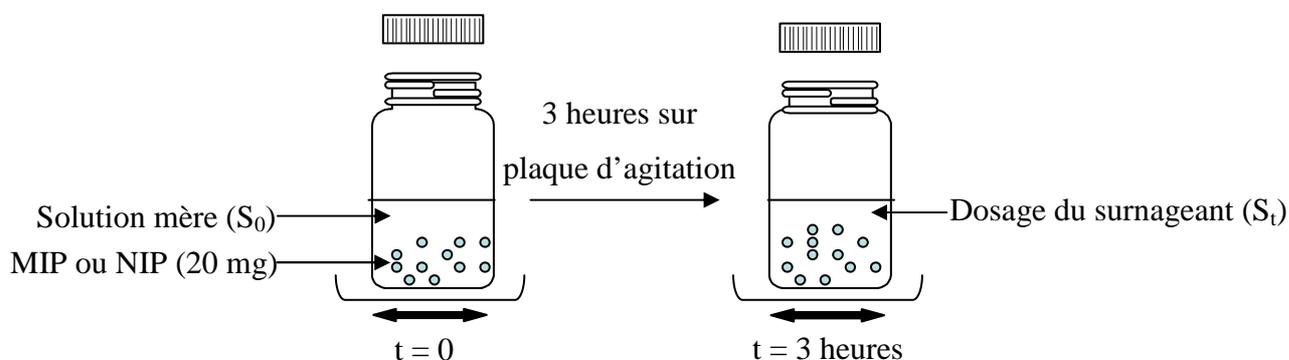
- mélange acétonitrile / acide acétique 1/1 (v/v) dans un premier temps,
- puis acétonitrile seul afin d'éliminer l'acide acétique du MIP.

Les polymères étudiés ont été lavés jusqu'à ce que le taux d'extraction, mesuré par spectroscopie UV, soit supérieur à 90%. Le MIP obtenu est récupéré par filtration et séché à l'étuve sous vide à 50°C.

Le NIP, polymère ne contenant pas d'empreintes complémentaires de la cible, subit lui aussi cette phase d'extraction afin d'extraire toutes molécules non liées au réseau polymère.

## **2. Réinsertion de la molécule invitée**

L'analyse par batch est une des techniques permettant d'évaluer la capacité des matériaux imprimés dans des conditions statiques, c'est à dire en l'absence de tout flux continu de solvant. Elle consiste à placer le polymère imprimé (20 mg) dans une solution de concentrations croissantes et connues en molécule cible (binol). Après un temps fixé, le surnageant est prélevé et sa concentration ( $S_t$ ) est déterminée. Elle est comparée à celle de la solution mère ( $S_0$ ) avant sa mise en contact avec le matériau. La différence permet d'évaluer la quantité absorbée et donc la capacité du MIP. La même expérience est réalisée avec un polymère non imprimé (figure IV.1).



*Figure IV.1 : schéma du dispositif utilisé pour la reconnaissance moléculaire.*

On trace alors les isothermes de sorption (quantité de molécule cible absorbée par gramme de polymère ( $\mu\text{mol.g}^{-1}$ ) en fonction de la concentration en binol de la solution mère ( $\text{mol.L}^{-1}$ )). Si l'isotherme du MIP croit plus rapidement que celle du NIP, on peut alors affirmer qu'il y a eu formation de sites de reconnaissance spécifique dans le MIP.

La concentration des différentes solutions est mesurée par chromatographie liquide, le détail de la procédure est décrit en annexe 6.

## **2.1. Choix des conditions expérimentales**

### **2.1.1. Choix du solvant**

Il a été observé que les MIPs montrent une meilleure reconnaissance lorsque les tests de reconnaissance sont faits dans le même solvant que celui de synthèse<sup>14,15,16</sup> (solvant porogène). Le polymère reprendrait la même structure microscopique, du fait de la même solvation que celle adoptée en cours de la synthèse et ainsi, les interactions établies entre la molécule cible et les monomères au cours de la synthèse du MIP se reproduiraient à l'identique. Certains auteurs parlent d'effet d'impression du solvant porogène<sup>17</sup> pour exprimer son influence sur le comportement du polymère.

Dans notre cas, la technique pour évaluer la reconnaissance du MIP sera l'HPLC par détection UV (annexe 7). L'éluant ne devra donc pas absorber dans les longueurs d'onde comprises entre 200 et 400nm, ce qui exclut l'utilisation de l'anisole. Nous avons donc testé les solvants décrits dans la littérature pour les MIPs de binol ainsi que le dichlorométhane, car il présente des paramètres de solubilité proche de ceux de l'anisole (tableau IV.3).

<b>Solvant</b>	$\delta$ ( $\text{MPa}^{1/2}$ )	$\delta_h$	$\delta_n$	$\delta_d$
<b>anisole</b>	19.4	4.1	6.8	<b>17.8</b>
<b>dichlorométhane</b>	20.3	6.1	6.3	<b>18.2</b>

*Tableau IV.3 : paramètres de solubilité selon Hildebrand et Hansen pour différents solvants*

Dans le tableau IV.4 sont reportés les résultats obtenus avec le MIP réalisé dans les mêmes conditions expérimentales que l'expérience 8 (tableau II.2, page 49), pour une conversion de 45%.

Solvant	Capacité ( $\mu\text{mol.g}^{-1}$ )	
	MIP	NIP
dichlorométhane	3,12	2,75
méthanol	0,6	0
acétonitrile	5,41	0
acétonitrile / eau (70/30 v/v)	22,6	6,40

**Tableau IV.4 :** analyse de la capacité du MIP issu de l'expérience 8 dans différents solvants (20 mg dans 2 mL [binol] =  $3.10^{-3}$  mol.L<sup>-1</sup> sous agitation pendant 3 heures)

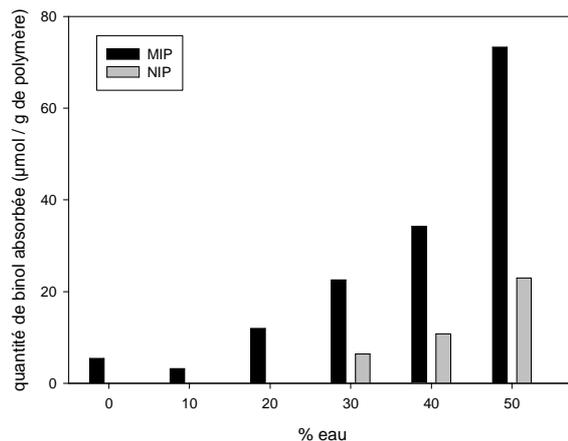
Le dichlorométhane, qui doit a priori permettre une solvataion du réseau similaire à l'anisole et ainsi favoriser l'accès de la molécule cible au cœur des particules, ne conduit pas aux résultats espérés.

Le méthanol est un autre solvant classiquement utilisé pour la reconnaissance moléculaire. Nos expériences dans ce solvant ne sont pas concluantes, du fait de la très faible absorption.

L'acétonitrile, pourtant utilisé par Liu et al<sup>18</sup> et Ou et al<sup>3</sup> pour observer la séparation des énantiomères du binol en mode dynamique (MIP incorporé dans des colonnes HPLC), ne nous paraît pas très satisfaisant non plus. Par contre, un mélange approprié acétonitrile / eau permet la mise en évidence de la création d'empreintes de reconnaissance spécifique.

Comme Ou et al<sup>3</sup> l'ont montré, la présence d'eau dans le mélange de solvants affecte la reconnaissance. A de faible concentration (<10%), ils ont observé que la reconnaissance diminuait et l'attribuent à l'établissement d'interactions hydrogène entre l'eau et une partie des fonctions présentes dans les empreintes du MIP. Par contre, à de plus fortes concentrations en eau (>10%), ils observent une meilleure séparation due à l'établissement d'interactions hydrophobes entre le MIP et la cible.

Nous avons donc fait varier la composition du mélange acétonitrile / eau et analysé l'influence de l'eau sur la reconnaissance du binol (figure IV.2).



**Figure IV.2** : évolution de l'absorption du binol en fonction de la composition acétonitrile/eau (v/v).  $[binol] = 3.10^{-3} mol.L^{-1}$ .

Comme les auteurs cités précédemment, nous avons observé une diminution de la reconnaissance pour des faibles quantités en eau (10%), et une augmentation de la reconnaissance lorsque la proportion en eau augmente (20-50%) par rapport à la reconnaissance dans l'acétonitrile. Au-delà de 50% en eau, le binol n'est plus soluble dans le milieu.

Si nous sommes d'accord avec l'interprétation de ces auteurs pour des taux en eau inférieurs à 10%, nous proposons une interprétation complémentaire lorsque le taux est supérieur à 10%.

En effet, à notre avis, le test de reconnaissance par batch s'exprimerait plutôt en terme de coefficient de partage de la cible entre le solvant et le MIP. Aussi, l'utilisation d'un bon solvant de la cible ne favoriserait pas son insertion dans le MIP et vice versa. Ainsi, sachant que le binol n'est pas soluble dans l'eau lorsque la composition du milieu solvant s'enrichit en eau, le coefficient de partage varie en faveur du MIP. Dans ces conditions, les interactions entre le MIP et la cible sont favorisées et la mise en évidence des sites spécifiques est améliorée.

Cependant, une augmentation des interactions entre le MIP et la cible favorise aussi les interactions non spécifiques.

Afin de choisir les conditions idéales pour les études de reconnaissance, nous avons utilisé la notion de paramètre d'impression (I). Ce paramètre représente l'écart relatif d'absorption du soluté sur le MIP par rapport au NIP et permet d'évaluer la sélectivité du MIP par rapport au NIP (équation IV.1).

$$I = \frac{Q_{MIP} - Q_{NIP}}{Q_{NIP}} \quad \text{équation IV.1}$$

avec  $Q_{MIP}$  et  $Q_{NIP}$  les quantités respectivement absorbées par le MIP et le NIP. Les facteurs d'impression sont calculés dans le tableau IV.5.

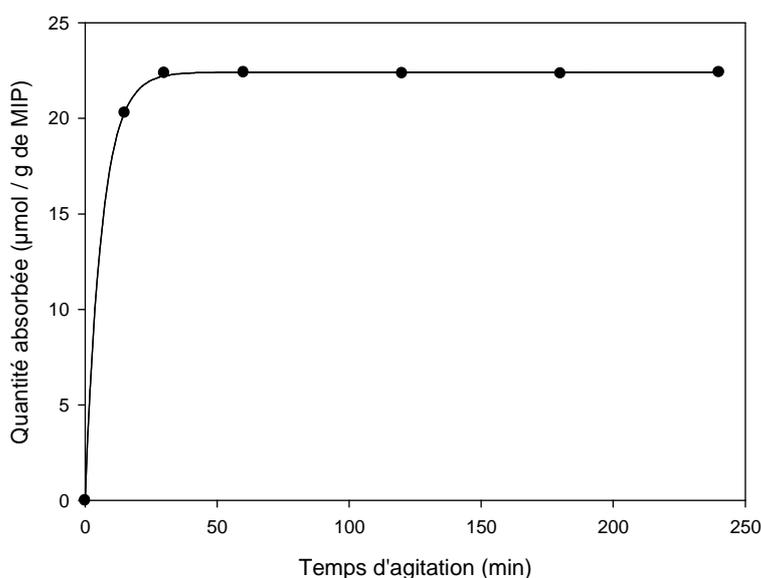
v/v % eau	0	10	20	30	40	50
<b>I</b>	-	-	-	2,5	2,2	2,2

**Tableau IV.5 :** évolution du facteur d'impression en fonction du pourcentage en eau dans le mélange acétonitrile/eau.

L'analyse des résultats montre que le facteur d'impression reste relativement constant. Dans la suite du travail, nous avons choisi de travailler avec un mélange acétonitrile / eau 70/30 (v/v).

### 2.1.2. Temps d'équilibre

Lors de l'analyse par batch, il convient de vérifier que l'équilibre de reconnaissance est bien atteint (figure IV.3).



**Figure IV.3 :** détermination du temps d'agitation nécessaire pour atteindre l'équilibre (acétonitrile / eau 70/ 30 v/v).

Le temps pour atteindre l'équilibre (en mode statique) est de 30 minutes de contact entre le MIP et la solution de molécule cible. Néanmoins, nous avons conservé nos conditions expérimentales et un temps d'agitation de 3 heures pour tous les échantillons.

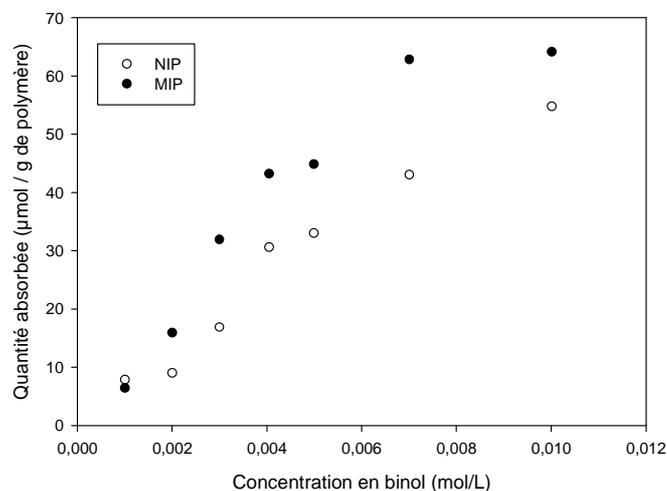
## **2.2. Analyse par batch**

De nombreux auteurs se sont intéressés à la préparation de MIPs du binol. Cependant, dans tous les cas, l'étude consiste à séparer les deux énantiomères. Pour cela, le polymère imprimé est placé dans une colonne de chromatographie en phase liquide et la sélectivité (rapport du temps de rétention des deux composés) est mesurée. Dans ce travail, nous n'avons pas effectué de mesures de ce type. Nous partons du postulat suivant : si le MIP montre une reconnaissance en mode statique, la sélectivité sera présente en mode dynamique.

Afin de comparer notre méthodologie, nous avons préparé des MIPs classiques (non covalents) d'après les procédés de synthèse décrits dans la littérature.

- Tout d'abord, nous avons utilisé les travaux de Liu et al<sup>1</sup> qui préparent des MIPs du binol et dont le protocole est décrit en annexe 8. Ces MIPs sont formés à partir d'acide méthacrylique (MAA) et d'éthylène glycol diméthacrylate. Lorsqu'ils sont placés dans des conditions de reconnaissance en mode statique, ces MIPs ne montrent pas de reconnaissance significative.
- Afin de favoriser la reconnaissance, des MIPs sont préparés par polymérisation radicalaire sous rayonnement UV<sup>19,20,21</sup>. En effet, il a été montré que la diminution de la température de polymérisation permettait d'augmenter la capacité. Malheureusement, ces MIPs préparés à partir de MAA et de DVB (annexe 9) montrent des résultats décevants. En effet, tout comme les MIPs préparés par voie thermique, les valeurs d'absorption sont nulles, aux erreurs de mesure près.
- Enfin, les travaux de Wei et al<sup>22</sup>, dont le protocole de synthèse est décrit en annexe 10, ont été utilisés. Lors de cette réaction, la cible, 17 $\beta$ -estradiol, est complexée par l'acide méthacrylique et est réticulée par le DVB. Le tout est polymérisé par précipitation formant des particules sphériques. Il a été montré que la sphéricité

permettait d'obtenir des MIPs de plus forte capacité que lorsque les polymères étaient broyés, comme c'était le cas lors des polymérisations radicalaires classiques. Le résultat de cette synthèse appliquée au binol est présenté figure IV.4.



**Figure IV.4 :** isotherme de sorption du MIP et du NIP préparés par la méthode de Wei<sup>22</sup>.

Le pourcentage de reconnaissance spécifique (R%) est défini comme le rapport entre la quantité spécifique absorbée ( $Q_{MIP} - Q_{NIP}$ ) et la quantité d'empreinte  $N_e$  (tableau IV.6).

	$N_e$ (µmol/g)	$Q_{MIP}$ (µmol/g)	$Q_{MIP} - Q_{NIP}$ (µmol/g)	R%
MIP	192	64,1	6,7	3,5

**Tableau IV.6 :** calcul du pourcentage de reconnaissance spécifique pour une concentration en binol de 0,01 mol/L.

Nous attribuons ces résultats au mode de synthèse utilisé : en effet, l'un des inconvénients majeurs attribués aux MIPs non covalents est la faiblesse du nombre de sites de reconnaissance accessibles. Cela est dû en partie à l'étape d'extraction qui fait que 90% des sites formés sont inutilisables. Pour les interactions non covalentes, du fait de l'introduction excédentaire de monomères fonctionnalisés, la majorité des fonctions complémentaires sont situées hors des cavités. Lorsque la molécule cible n'est plus présente, tout gonflement du réseau lié à la présence de solvant, conduit alors à une déformation irréversible des sites de reconnaissance qui peut empêcher la réinsertion des molécules.

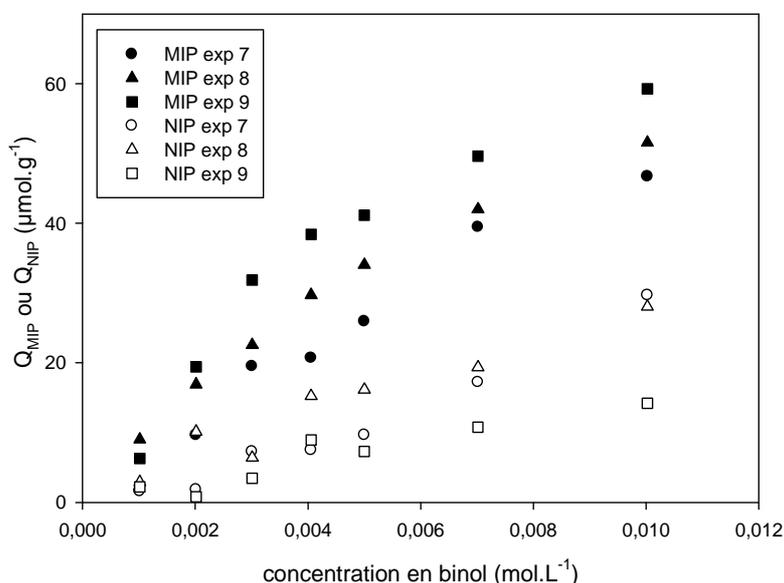
### 2.2.1. Reconnaissance des MIPs préparés par ATRP

Même si les morphologies des polymères du TRIM semblent intéressantes, ils n'ont pas été utilisés pour l'application comme MIP. En effet, nous avons observé que l'étape d'hydrolyse nécessaire pour libérer l'empreinte affecte aussi le réseau poly(TRIM), dont les motifs sont également liés par des fonctions ester.

La reconnaissance des polymères préparés par ATRP a été testée. Les MIPs concernés sont ceux réalisés dans les conditions des expériences 7, 8, 9 et 14 (tableaux II.2 page 49 et II.5 page 58) pour des conversions finales après de 24 heures de réaction respectivement de 56, 45, 19% et 80%. Dans le cas des polymères préparés par voie covalente, c'est à dire par ATRP, le polymère dit non-imprimé est un polymère dont la molécule cible n'a pas été éliminée. Il ne présente donc pas de cavités complémentaires ni en fonctions ni en formes, à la molécule cible.

Les polymères ayant gélifiés (expériences 7, 8 et 14) sont broyés et tous sont tamisés pour obtenir des particules de tailles comprises entre 38 et 53  $\mu\text{m}$ .

Les isothermes de sorption sont représentées figure IV.5.



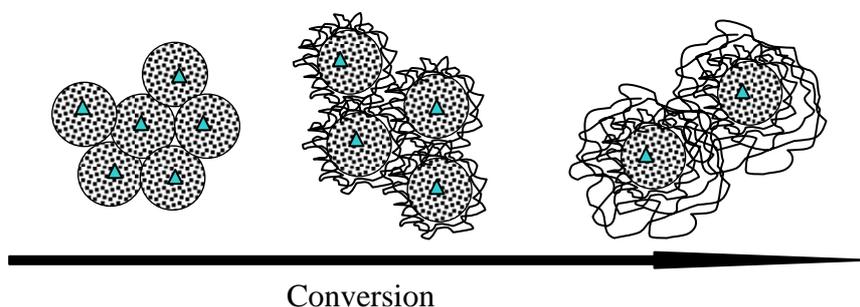
**Figure IV.5 :** isothermes de sorption pour les polymères (MIP et NIP) issus des expériences 7 à 9.

Cette figure permet d'observer la différence de profil entre les isothermes d'absorption du MIP et du NIP qui prouve la présence d'empreintes dans le MIP. Quelle que soit la

concentration en solution mère, la quantité de binol retenue par le MIP est toujours supérieure à celle retenue par le NIP.

L'absorption du binol par le NIP est due aux interactions non spécifiques. Ces interactions sont en partie de même nature que celles mises en jeu dans les empreintes en ce qui concerne les interactions  $\pi$ - $\pi$ . La répartition aléatoire de ces interactions dans la matrice polymère du NIP ne tient pas compte de la structure de la molécule imprimée et rend la recapture moins efficace que dans le cas du MIP.

Pour  $[\text{binol}] = 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ , plus la conversion du polymère est importante, plus les interactions non spécifiques (NIP) sont élevées. Pour interpréter nos résultats, nous devons considérer deux échelles d'observation. La première se situe au niveau de la morphologie des particules isolées, déjà décrite chapitre 2 : aux faibles conversions, la réticulation est très importante, du fait d'un  $k_{\text{app}}$  élevé. Puis, quand la conversion augmente,  $k_{\text{app}}$  diminue, du fait de l'éloignement des sites actifs et des doubles liaisons pendantes, induisant la formation d'un réseau plus lâche en périphérie de la particule. Ce gradient de densité du réseau est schématisé figure IV.6.

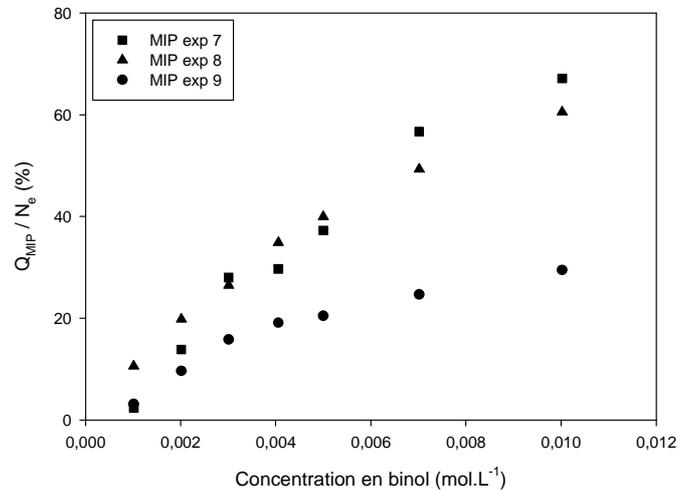


**Figure IV.6 :** représentation schématique de l'évolution de la morphologie des polymères en fonction de la conversion.

La deuxième échelle est celle du MIP, qui est en fait un agglomérat de particules. Lorsque les conversions sont faibles, le réseau des particules est plus dense et la diffusion de la cible au sein de l'agglomérat est plus lente. Les interactions hydrophobes vont avoir lieu principalement en périphérie des agglomérats. En revanche, quand la conversion est plus grande, la diffusion est facilitée vers l'intérieur et les interactions non spécifiques seront plus nombreuses.

Pour les MIPs, cette représentation classique (figure IV. 5) n'est pas satisfaisante. En effet, elle ne tient compte que de la quantité de MIP sans considérer le nombre d'empreintes

(Ne) potentiellement accessibles. Pour pouvoir comparer les isothermes de sorption des MIP entre elles, nous avons tracé le pourcentage de reconnaissance  $\frac{Q_{MIP}}{N_e}(\%)$  en fonction de la concentration en binol (figure IV.7).

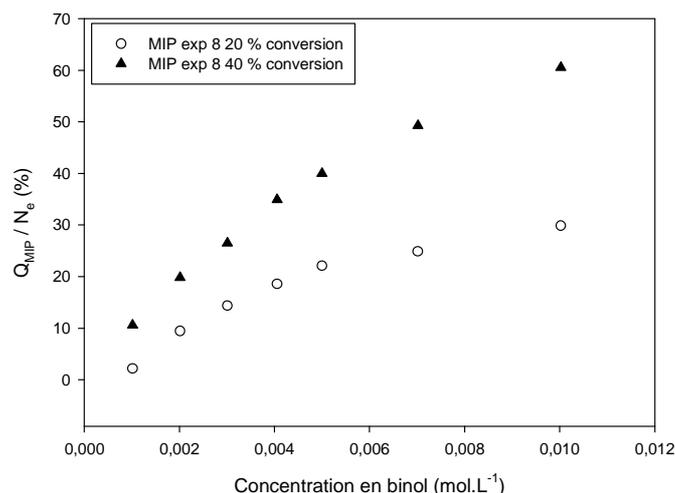


**Figure IV.7 :** isothermes de sorption en fonction de la concentration de binol pour des MIPs issus des expériences 7, 8 et 9.

Il est clair que dans ce cas, ce sont les MIPs qui possèdent le gradient de réticulation le plus grand (conversion la plus importante) qui font preuve d'une reconnaissance plus élevée. Comme pour les NIPs, c'est l'accessibilité de la cible vers l'intérieur de l'agglomérat qui est la cause d'une meilleure reconnaissance.

Des résultats similaires sont obtenus lorsqu'on compare les capacités de reconnaissance de deux MIPs issus de la même expérience, mais utilisés à des conversions différentes.

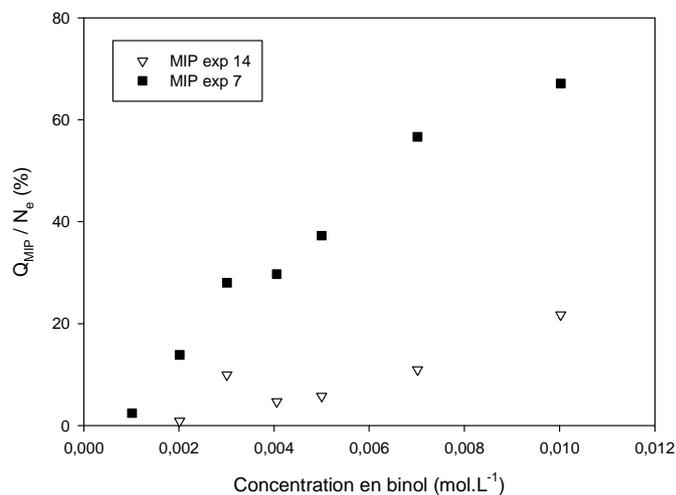
Les isothermes de sorption, pour deux MIPs issus de l'expérience 8, à des conversions respectives de 45% et 20%, sont comparées figure IV.8.



**Figure IV.8 :** isothermes de sorption en fonction de la concentration de binol pour des MIPs issus de l'expérience 8, correspondant à 45 et 20% de conversion.

Il est à noter que les valeurs de l'expérience 8 à 20 % de conversion sont très similaires à celles obtenues précédemment pour l'expérience 9 à la même conversion. Cela confirme que la capacité d'absorption du MIP est directement liée à son taux de réticulation.

La comparaison des capacités d'absorption des MIPs issus des expériences 14 et 7 (figure IV.9) semble être contradictoire avec cette interprétation en terme de conversion.



**Figure IV.9 :** isothermes de sorption en fonction de la concentration de binol pour des MIPs issus des expériences 7 et 14 correspondant à 55 et 80% de conversion.

En effet, dans le cas de l'expérience 14, la conversion est plus élevée (80%). Cependant, si ces deux MIPs ont été préparés dans les mêmes conditions de dilution, les solvants sont différents. La présence d'un non solvant dans le cas de l'expérience 14 a montré que la constante de polymérisation  $k_{app}$  était supérieure tout au long de la réaction, ce qui se traduit par une augmentation des réactions intra et intermoléculaires et conduit donc à la formation d'un réseau plus réticulé. La reconnaissance, liée à la diffusion de la cible au sein du réseau, sera évidemment plus faible.

Les pourcentages de reconnaissance spécifique sont reportés dans le tableau IV.7.

	% conversion	$N_e$ ( $\mu\text{mol/g}$ )	$Q_{MIP}$ ( $\mu\text{mol/g}$ )	$Q_{MIP}-Q_{NIP}$ ( $\mu\text{mol/g}$ )	R %
MIP exp 14	80	48	10	8	16,6
MIP exp 7	55	69,6	46,3	29,7	42,7
MIP exp 8	45	85,2	51,5	28	32,8
MIP exp 9	19	201	59,2	45	22,4

**Tableau IV.7 :** pourcentage de reconnaissance spécifique pour une concentration en binol de 0,01 mol/L.

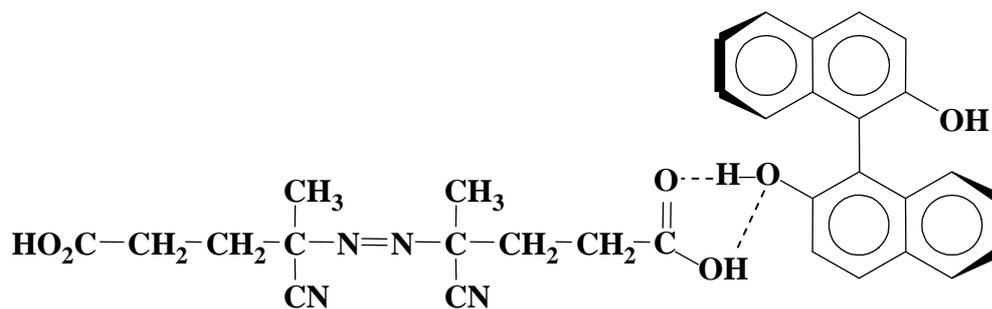
La détermination du pourcentage de reconnaissance spécifique nous apporte une information importante, à savoir que, dans la mesure où les particules ne sont pas isolées, une conversion élevée génère un gradient de densité qui facilite la diffusion de la cible vers toutes les empreintes permettant un taux de reconnaissance important.

### 2.2.2. Reconnaissance des MIPs préparés par polymérisation par précipitation

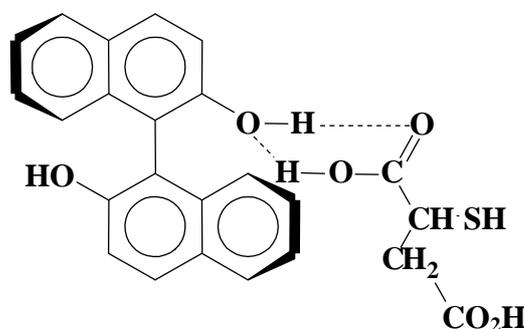
Des MIPs ont été préparés par polymérisation par précipitation. Pour cela, les expériences décrites dans le chapitre 3 ont été reprises mais en présence de binol. Celui-ci est introduit en défaut (deux fois moins) par rapport à l'AIBA, afin que toutes les cibles puissent être complexées efficacement. En présence d'agent de transfert fonctionnel, celui-ci participera également à la complexation.

La complexation va pouvoir être de deux types (figure IV.10) :

➤ binol / AIBA

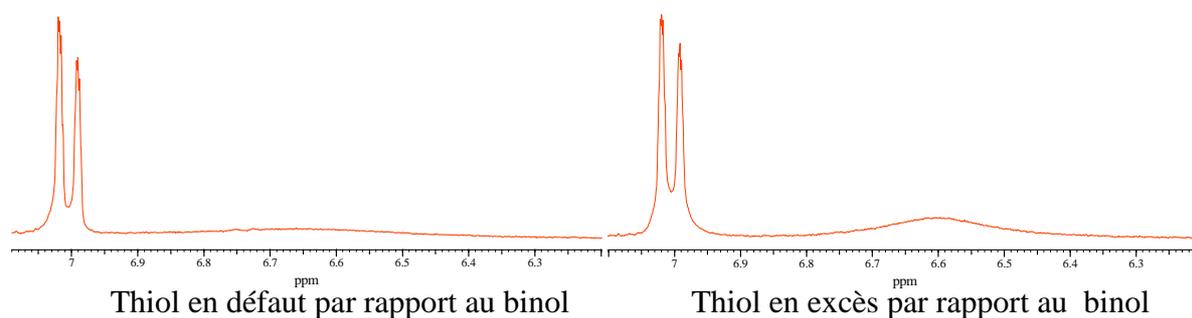


➤ et binol / thiol



**Figure IV.10** : possibilités d'interactions binol / AIBA et binol / thiol.

L'analyse RMN  $^1\text{H}$  (figure IV.11) montre que lorsque le thiol est en défaut, la quasi-totalité de ses fonctions acide carboxylique est complexée. Il faut que le thiol soit en excès pour que le pic caractéristique de la fonction acide du thiol à 6,6 ppm réapparaisse.



**Figure IV.11** : spectres RMN du thiol seul et complexé avec le binol.

Les NIPs sont préparés de la même façon que les MIPs, mais sans binol dans le mélange réactionnel.

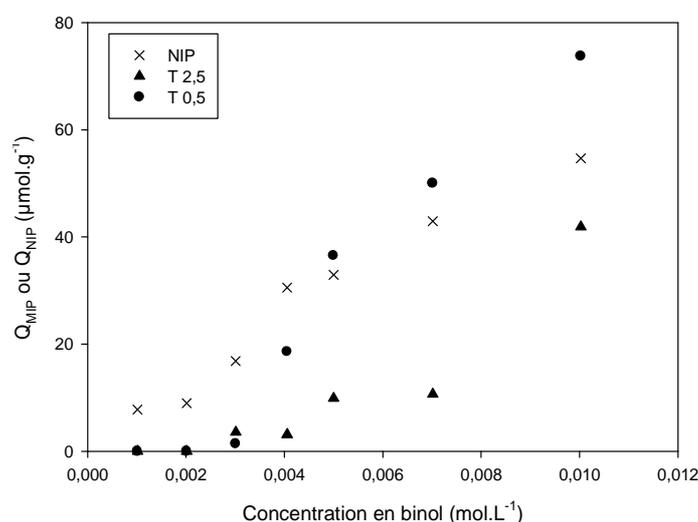
L'influence de la présence de thiol apportant des fonctions acide complémentaires du binol a été étudiée.

Les capacités de reconnaissance pour des microsphères contenant différentes quantités de thiol (tableau IV.8) ont été déterminées (figure IV.12).

	NIP	T0,5	T2,5
AIBA (mmol)	0 *	1,4 (8 %)	1,4 (8 %)
thiol (mmol)	0	0,5	2,5
binol (mmol)	0	0,62	0,62

\* 1,4 (8%) d'AIBN

**Tableau IV.8 :** quantité d'AIBA, de thiol et de binol contenue dans les différentes microsphères.



**Figure IV.12 :** isothermes de sorption pour les microsphères contenant du thiol

On observe que pour les fortes concentrations en binol, l'absorption du MIP T 0,5 devient supérieure à celle du NIP. Pour cette quantité de thiol, la complexation joue bien son rôle, puisqu'on observe une absorption spécifique. Ce n'est pas le cas pour le T 2,5. Globalement, le pourcentage de reconnaissance spécifique est très faible, du même ordre de grandeur que celui obtenu pour le MIP préparé par la méthode de Wei (tableau IV.9).

Dans un premier temps, nous attribuons cela à la trop faible réticulation lorsque les proportions en thiol sont trop importantes. De plus, même si l'AIBA est capable de jouer le rôle de complexant au même titre qu'un monomère comme l'acide méthacrylique, son efficacité pour la formation d'une empreinte reste faible. Il en est de même quant à la

présence de thiol qui ne semble pas permettre la création de sites de reconnaissance spécifique. En revanche, l'existence d'une forte concentration en fonctions acide carboxylique dans la particule en dehors de celles qui devraient former l'empreinte (e.g. pour T2,5 : 7,8 CO<sub>2</sub>H pour 1,24 OH), entraîne une hydrophilie importante du milieu. La pénétration des molécules d'eau dans le réseau va non seulement favoriser la formation de liaisons hydrogène avec les fonctions acide carboxylique libres, mais également avec celles des sites de reconnaissance.

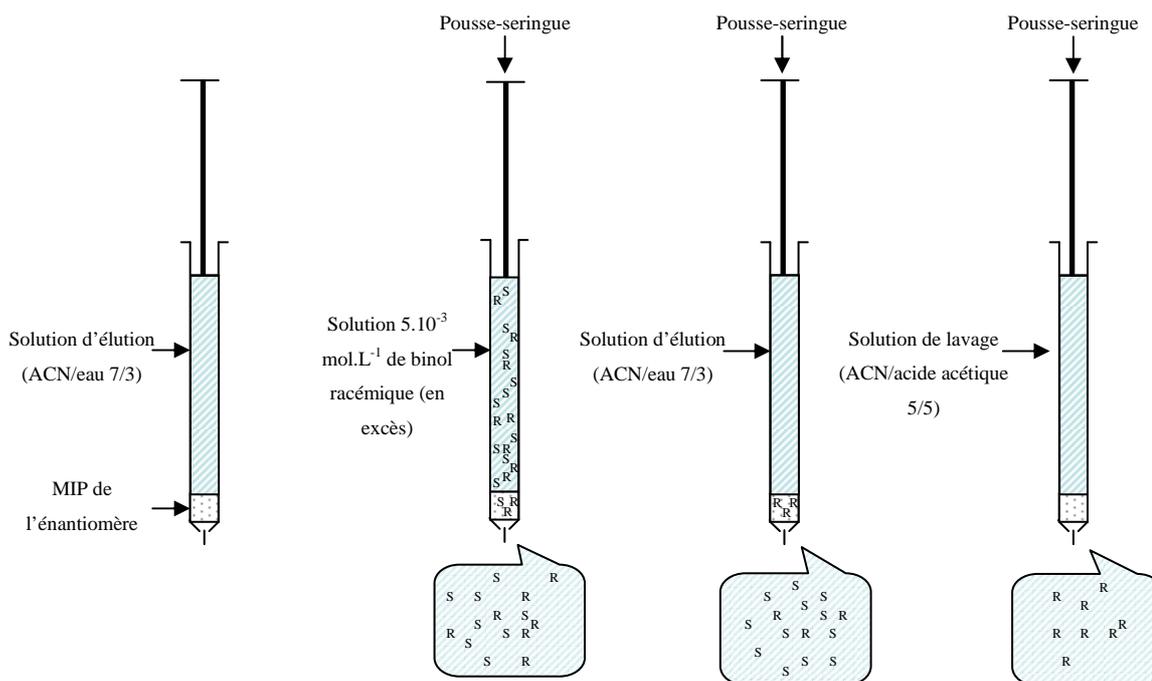
	N <sub>e</sub> (μmol/g)	Q <sub>MIP</sub> (μmol/g)	Q <sub>MIP</sub> -Q <sub>NIP</sub> (μmol/g)	R %
T0,5	449	73,7	19	4,2
T2,5	449	41,9	-	-

*Tableau IV.9 : pourcentage de reconnaissance spécifique.*

### 2.3. Séparation d'énantiomères

Au vu des résultats obtenus lors de l'analyse par batch, seuls les MIPs présentant des capacités de reconnaissance significatives (expériences 7, 8 et 9) ont été choisis pour étudier la sélectivité. En effet, un autre objectif de cette thèse est de préparer des MIPs énantiométriques. Pour cela, les polymères sont préparés avec le diastéréoisomère R du binol. Celui-ci a été séparé du mélange racémique par le biais du protocole détaillé en annexe 11.

L'analyse par batch n'ayant pas montré de sélectivité pour ces MIPs, une autre technique a été utilisée. Elle est inspirée de la technique d'extraction en phase solide (SPE), qui consiste à faire passer un flux continu de solvant sur le MIP (figure IV.13).



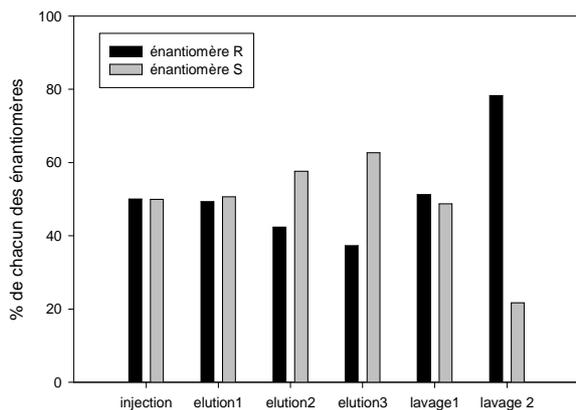
**Figure IV.13 :** mode opératoire pour la séparation des énantiomères.

- 20 mg de MIP de l'énantiomère R sont placés dans une seringue de 1mL, puis conditionnés par une solution acétonitrile / eau (70/30).
- Une solution de binol racémique de concentration  $5 \cdot 10^{-3}$  mol.L<sup>-1</sup> est d'abord éluee.
- Puis, une solution acétonitrile / eau (70/30) est de nouveau utilisée afin d'éluer le binol en excès. Cette étape est réalisée plusieurs fois, en passant 1 mL à chaque fois.
- Enfin, une solution acétonitrile / acide acétique (50/50) est choisie pour le lavage du MIP.

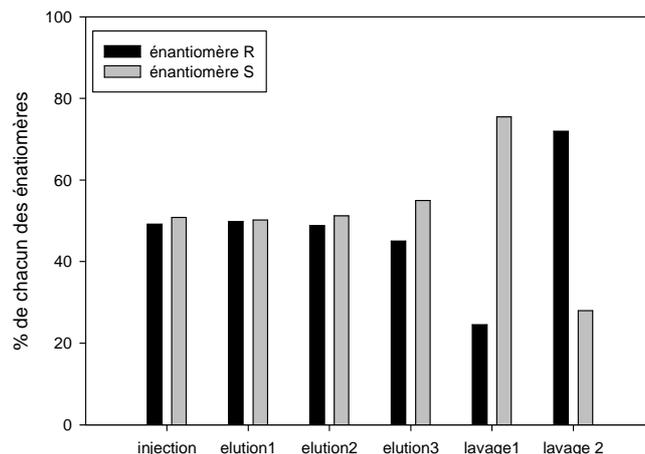
Afin d'avoir une vitesse d'élution constante, un pousse-seringue est utilisé.

Cette expérience a uniquement un but comparatif, c'est à dire qu'elle va pouvoir nous renseigner uniquement sur la proportion de chacun des énantiomères dans ce qui a été extrait du MIP.

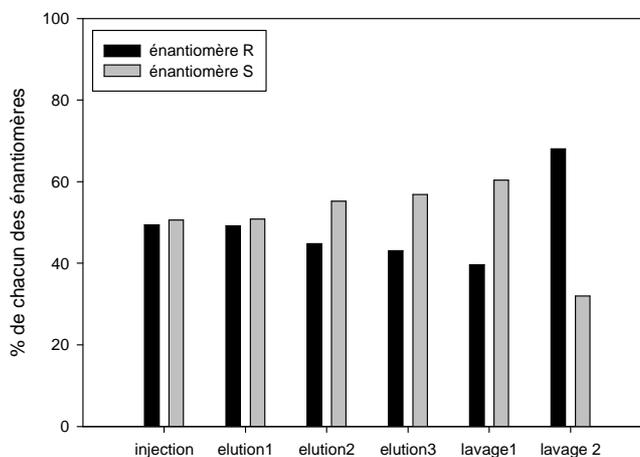
La proportion de chacun des énantiomères est dosée en sortie de « colonne ». Les résultats obtenus pour les trois MIPs issus des expériences 7 à 9 sont reportés dans la figure IV.14.



MIP issu de l'expérience 7



MIP issu de l'expérience 8



MIP issu de l'expérience 9

**Figure IV.14** : étude de la sélectivité des MIPs préparés par ATRP (expériences 7,8 et 9)

- Tout d'abord, on ne voit pas de différence entre les quantités d'énantiomères R et S sortant de la colonne après l'injection. La quantité injectée est tellement importante par rapport au nombre d'empreintes que la différence de concentration entre les deux énantiomères est difficilement détectable.
- Puis, la série d'élutions successives a pour objectif d'extraire les molécules retenues au sein des MIPs par des interactions non spécifiques. Au cours des élutions, la concentration en binol extrait diminue et un enrichissement en énantiomère S est observé dans la solution extraite. Ce résultat montre que quantitativement, les sites de reconnaissance se sont chargés en molécule complémentaire : l'énantiomère R.

- Enfin, le lavage à l'acide acétique permet de rompre les interactions entre le polymère et la molécule empreinte. Lors du premier lavage, ce sont les interactions les plus faibles qui sont supprimées, à savoir celles entre le MIP et l'énantiomère S justifiant l'augmentation du pourcentage en S dans la première solution extraite. Puis, lors du second lavage, c'est l'énantiomère R qui est élué, du fait de la disparition des interactions spécifiques avec le polymère imprimé.

Globalement, les trois MIPs étudiés présentent une sélectivité vis à vis de l'énantiomère R. Pour connaître plus précisément les valeurs de cette sélectivité, une première solution serait d'introduire dans le milieu un étalon interne qui n'a aucune interaction avec le polymère. Cependant, la meilleure solution serait l'utilisation des MIPs comme phase stationnaire dans une colonne d'HPLC.

## **CONCLUSIONS**

Les MIPs préparés par polymérisation par précipitation montrent des résultats similaires à ceux de Wei et ses collaborateurs pour le  $\beta$ -œstradiol<sup>22</sup>. Dans notre cas, la différence est la présence d'un amorceur fonctionnel de réactions radicalaires, qui joue le rôle de monomère complexant. Ainsi, la polymérisation débute obligatoirement par l'amorceur, lui-même complexé à la cible. Par ailleurs, la présence d'un agent de transfert dans la préparation du polymère conduit à des MIPs moins bien réticulés. De plus, le mode opératoire choisi impose une concentration en fonctions acide carboxylique qui est incompatible avec l'emploi de l'eau comme co-solvant. Cela induit une capacité de reconnaissance moins importante lorsque la quantité de thiol est trop élevée.

Les résultats obtenus pour la reconnaissance des MIPs par ATRP sont plus qu'encourageants. En effet, ils montrent une capacité importante, même lorsque l'étude est faite par batch, contrairement aux MIPs préparés de manière classique (polymérisation par précipitation, thermique ou photochimique). Cela laisse présager une reconnaissance bien meilleure dans les conditions utilisées par les auteurs ayant travaillé sur les MIPs du binol. De même, la sélectivité a pu être démontrée en plaçant le MIP dans une colonne de type SPE. Les perspectives pour ce genre de matériaux sont donc envisageables, que ce soit pour l'application en tant que phase stationnaire en HPLC, ou pour la purification de mélange de molécules de structures proches.

## **REFERENCES**

---

- <sup>1</sup> Z.S. Liu, Y.L. X, C. Yan, R.Y. Gao, *J. Chromatogr. A*, 1087, 2, (2005).
- <sup>2</sup> Y. Luo, L. Liu, Q. Deng, *Chromatographia*, 64, 393, (2006).
- <sup>3</sup> J. Ou, S. Tang, H. Zou, *J. Sep. Sci.*, 28, 2282, (2005).
- <sup>4</sup> X. Wei, X. Li, S.M. Husson, *Biomacromol.*, 6, 1113, (2005).
- <sup>5</sup> S. Boonpangrak, M.J. Whitcombe, V. Prachayasittikul, K. Mosbach, L. Ye, *Biosens. Bioelectron.*, 22, 3, 349, (2006).
- <sup>6</sup> F.G. Tamayo, M.M. Titirici, A. Martin-Esteban, B. Sellergren, *Anal. Chim. Acta.*, 542, 38, (2005).
- <sup>7</sup> D. Asa, S. Vaughan, P. Sizemore, M.E. Byrne, *Polymer*, 48, 74, (2007).
- <sup>8</sup> R. Müller, L.I. Andersson, K. Mosbach, *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, 14, 637, (1993).
- <sup>9</sup> L.I. Andersson, D.J. O'Shannessy, K. Mosbach, *J. Chromatogr.*, 516, 167, (1990).
- <sup>10</sup> S. Boonpangrak, V. Prachayasittikul, L. Bülow, L. Ye, *J. App. Polym. Sci.*, 99, 1390, (2005).
- <sup>11</sup> J. Brandrup, E.H. Immergut, E.A. Grulke, A. Abe, D.R. Bloch, *Polymer Handbook 4th Ed.*, Eds. Wiley-Interscience : New York, Solubility parameters VII, 688, (1999).
- <sup>12</sup> X. Kan, Q. Zhao, Z. Zhang, Z. Wang, J.J. Zhu., *Talanta*, 75(1), 22, (2008).
- <sup>13</sup> L. Ye, R. Weiss, K. Mosbach, *Macromol.*, 33(22), 8239, (2000).
- <sup>14</sup> D. Spivak, M.A. Gilmore, K.J. Shea, *JACS*, 119, 4388, (1997).
- <sup>15</sup> M.T. Muldoon, L.H. Stanker. *Anal. Chem.*, 69, 803, (1997).
- <sup>16</sup> A.C. Sharma, A.S. Borovik, *JACS*, 122, 8946, (2000).
- <sup>17</sup> M. Nomachi, T. Kubo, K. Hosoya, K. Kaya, *Anal. Bioanal. Chem.*, 384, 1291, (2006).
- <sup>18</sup> Z.S. Liu, Y.L. Xi, H. Wang, C. Yan, R.Y. Gao, *Anal. Sci.*, 20, 673, (2004).
- <sup>19</sup> T. Ikegami, T. Mukawa, H. Nariai, T. Takeuchi, *Anal. Chim. Acta*, 504(1), 131, (2004).
- <sup>20</sup> S. Li, K. Tong, D. Zhang, X. Huang, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, 18(2), (2008).
- <sup>21</sup> R.H. Schmidt, A.S. Belmont, K. Haupt, *Anal. Chim. Acta*, 542(1), 118, (2005).
- <sup>22</sup> S. Wei, A. Molinelli, B. Mizaikoff, *Biosens. Bioelectron.*, 21(10), 1943, (2006).

## **CONCLUSION GENERALE**

Le travail mené pendant ces trois années avait pour objectif de proposer une nouvelle approche pour l'élaboration de polymères à empreintes moléculaires (MIPs). Contrairement à ce qui est décrit dans la littérature, où l'empreinte se retrouve aléatoirement noyée dans une masse de polymère réticulé, nous avons choisi d'amorcer la formation du réseau polymère au plus près ou à partir de la molécule cible, afin de permettre la création de cavités plus fidèles vis-à-vis de celle-ci dès l'échelle nanométrique.

Notre choix s'est porté sur le binol comme molécule cible et deux procédés d'élaboration ont été étudiés :

Un premier système a mis en jeu la voie (semi)covalente et une technique de polymérisation radicalaire contrôlée. Dans ce cas, la molécule cible a été modifiée afin d'obtenir une cible amorceur et la croissance du réseau contrôlée par ATRP.

Afin d'atteindre notre objectif, nous avons choisi de travailler en milieu dilué. Le contrôle de la polymérisation dans ces conditions a d'abord été vérifié par un suivi cinétique de la polymérisation du styrène. Puis les cinétiques des réactions d'ATRP sur des monomères multifonctionnels (DVB et TRIM) ont été menées, qui montrent que la réaction des doubles liaisons pendantes est très rapide en début de polymérisation. L'analyse par MEB a permis de montrer que les particules formées étaient de morphologie sphérique, relativement isomorphe et de taille nanométrique en début de réaction. Ces particules réagissent entre elles quand la conversion augmente, jusqu'à la formation d'un gel.

Un second système mettant en jeu la voie non covalente et une technique de polymérisation par précipitation a également été étudié. Afin de commencer la polymérisation au plus proche de la molécule cible, un amorceur radicalaire fonctionnel, capable de complexer le binol, a été choisi. Des agents de transfert, également fonctionnels, ont été ajoutés dans le but d'apporter des fonctions complexantes supplémentaires.

Ce système conduit à des particules sphériques de taille micrométrique dont le taux de réticulation est directement affecté par la concentration en agent de transfert.

Cette technique a déjà prouvé son efficacité pour la formation de microsphères de polymolécularité faible. Son efficacité pour la formation de MIP a été décrite dans la littérature, montrant une meilleure capacité que lors de la synthèse par voie radicalaire classique, du fait de l'absence d'étape de broyage.

Les différents paramètres de réaction ont été étudiés et leurs influences sur la morphologie (taille et réticulation) ont été mises en évidence.

Enfin, les différents polymères ont été testés. Les MIPs préparés par polymérisation par précipitation font preuve d'un pourcentage de reconnaissance proche de ceux préparés par d'autres auteurs. La présence de thiols, même si elle permet l'ajout de fonctions potentiellement capables de complexer le binol, est surtout responsable de coupures de chaînes, entraînant la formation d'empreintes moléculaires mal définies. Par ailleurs, la présence d'une quantité importante de fonctions acide rend le polymère plus hydrophile et permet la pénétration de l'eau dans le réseau, ce qui favorise la formation de liaisons hydrogène avec toutes les fonctions acide carboxylique dont celles des sites de reconnaissance.

En revanche, les MIP préparés par ATRP montrent une capacité de reconnaissance très importante. Les pourcentages de binol réintroduits varient avec la conversion, et donc avec la réticulation des systèmes. Si une réticulation est nécessaire pour conserver l'empreinte, le réseau formé doit également être capable de laisser diffuser la cible. Dans notre cas, des agglomérats de particules sont obtenus et un gradient de densité de réticulation autour de l'empreinte permet la diffusion de la cible vers un maximum d'empreintes. Ce gradient, qui augmente avec la conversion, est le facteur prépondérant dans le contrôle de la reconnaissance dans nos systèmes.

De plus, les MIPs préparés avec l'énantiomère R du binol ont montré une efficacité prometteuse. Cette voie de synthèse paraît donc très adaptée pour préparer des MIPs de très grande sélectivité et ouvre des perspectives importantes pour des applications dans le domaine de la chromatographie.

En conclusion, il apparaît clairement que le système le plus efficace devrait être obtenu à partir de particules isolées parfaitement réticulées et préparées par ATRP, à faible conversion. C'est dans ce sens qu'il conviendrait de poursuivre ces travaux.

Les étapes délicates seront alors la séparation de ces particules du milieu réactionnel contenant les réactifs et leur greffage sur un support, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un bras polymère, en utilisant les fonctions halogénées toujours réactives en surface.

# **ANNEXES**

## ANNEXE 1 : Synthèse du BNE<sup>1</sup>

Le THF utilisé comme solvant de réaction est distillé sur sodium/benzophénone. Le 1,1'-bi-2-naphtol (99%, Acros), le bromure de 2-bromo-2-méthylpropionyle (98%, Acros), la pyridine et les solvants de rinçage sont utilisés sans traitement préalable.

3,5 g (24 mmol) de 1,1'-bi-2-naphtol racémique (binol) sont introduits dans 50 mL de THF anhydre et dégazé. On introduit 2,1 mL de pyridine (26,5 mmol). 3,1 mL de bromure de 2-bromo-2-méthylpropionyle (25 mmol) sont alors ajoutés goutte à goutte sur une période d'environ 5 minutes. La solution est maintenue sous agitation à température ambiante pendant la nuit. On ajoute alors 100 mL de cyclohexane, puis on lave avec une solution d'acide chlorhydrique 2N et deux fois à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Après filtration et concentration (évaporateur rotatif), la solution organique est précipitée dans le méthanol, puis filtrée. On récupère un solide blanc correspondant au 1,1-bi-2-naphtyl-2,2'-bis(2-bromo-2-méthylpropionate) (BNE) avec un rendement de 30%. Le spectre RMN <sup>1</sup>H est présenté ci-dessous (figure A.1).

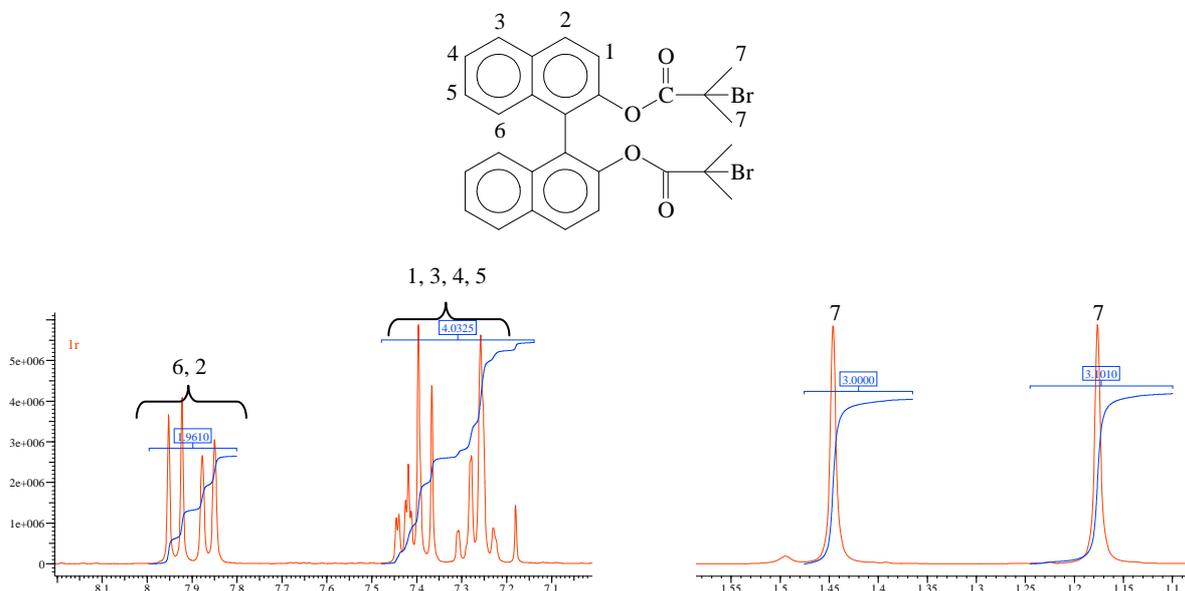


Figure A.1 : spectre <sup>1</sup>H RMN du BNE dans le CDCl<sub>3</sub>.

<sup>1</sup> K. Dayananda, R. Dhamodharan, J. Polym. Sci. Part A : Polym. Chem., 42(4), 902, (2004).

## Remarques

- La pyridine sert à piéger l'acide bromhydrique en formant un sel de pyridinium  $[(C_4H_5N)^+, Br^-]$ .
- Les rinçages permettent d'éliminer la pyridine restante (rinçage à l'acide chlorhydrique), les sels de pyridinium (bromure et chlorure) et les éventuels acides carboxyliques résultant d'une rupture de liaison ester (rinçages à l'eau). Les deux rinçages à l'eau permettent aussi de neutraliser la solution rendue acide par le premier rinçage.

## ANNEXE 2 : Synthèse des polymères par ATRP

Les monomères sont purifiés par distillation sous vide pour le styrène et par filtration sur alumine basique pour le divinylbenzène (80% tech, Aldrich). On y fait passer un courant d'azote pendant au moins 15 minutes avant utilisation. Le CuCl (99%, Acros), la PMDETA (1,1,4,7,7-pentaméthyl-diéthylène-triamine, 99%, Acros) sont utilisés sans purification préalable. Tous les solvants utilisés sont dégazés par trois cycles {solidification / fusion} sous vide et stockés sous atmosphère inerte (N<sub>2</sub>). Les solvants sont dégazés avec un bullage d'azote pendant 15 minutes avant utilisation.

Dans un ballon schlenk, on introduit la quantité désirée de CuCl et un barreau magnétique. On ferme le ballon avec un septum et on procède à trois cycles vide/azote pour éliminer l'oxygène. Une partie du solvant est ajoutée avec une seringue dégazée. On obtient une solution jaune pâle contenant une fine dispersion. Le tout est agité pendant au moins 15 minutes puis on ajoute le ligand : la solution devient vert pâle et semble être homogène. Le mélange est agité pendant environ 15 minutes sous un courant d'azote. On ajoute alors le monomère. La solution est laissée 15 minutes sous agitation à la température de la réaction pour s'assurer d'une bonne homogénéisation.

Finalement, la quantité voulue d'amorceur (1,1-bi-2-naphtyl-2,2'-bis(2-bromo-2-méthylpropionate)) dissoute dans le reste de solvant est ajoutée. La solution s'assombrit.

### ○ Mesure de la conversion :

Les spectres ont été réalisés dans CDCl<sub>3</sub> (99,8% D, Acros) à 298 K, sur un spectromètre Bruker DPX-300 (300 MHz pour <sup>1</sup>H) et analysés avec le logiciel KnowItAll(R) 5.0 Informatics System.

### ○ Mesure des masses molaires :

Les polymères sont précipités dans le méthanol afin d'être purifiés.

Les masses molaires expérimentales du polymère sont mesurées par chromatographie d'exclusion stérique (SEC) équipée d'une colonne PLgel 5 µm MIXED-C (60 \* 1,1cm), d'une pré-colonne PLgel 5 µm (5 \* 2,5 cm), d'une pompe SpectraSeries P100, d'un réfractomètre Shimadzu RID-10A et d'un dégazeur DEGASYS DG1310. L'étalonnage a été fait à partir de standards polystyrène. Avant d'être injecté, les échantillons sont filtrés sur des

pré-filtres de porosité égale à 450 nm. La phase mobile utilisée est le dichlorométhane (99.8%, Acros), son débit est de 1 mL/min.

- Analyse MEB

Les gels formés sont lavés par extraction au dichlorométhane via un soxhlet.

L'analyse a été réalisée sur un appareil FEG LEO 1530. Le canon à électrons est de type FEG, c'est-à-dire que l'émission se fait par effet de champ.

### **ANNEXE 3 : Mode opératoire de la préparation de microsphères par polymérisation par précipitation**

Le DVB est passé sur colonne d'alumine basique afin d'éliminer les inhibiteurs. Il est ensuite conservé à -16°C. Les autres réactifs sont utilisés sans purification préalable.

L'AIBA (368,2 mg), le DVB (5 mL), l'acide mercapto succinique (372 mg) et le binol (178 mg) dans le cas des MIPs, sont introduits dans un bicol avec l'acétonitrile (95 mL).

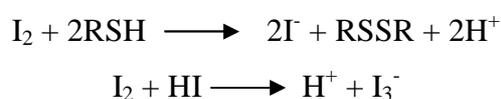
Le montage est placé sous azote 15 minutes avant le début de la réaction pour éliminer l'oxygène présent dans le montage, puis le milieu réactionnel est placé à la température voulue.

Des aliquotes sont prélevées, et analysées par nanosizer (zetalyzer nano ZS, Malvern Instruments, LTD United Kingdom) équipé d'une source laser de longueur d'onde 632 nm et basé sur le principe de la diffusion quasi-élastique de la lumière. Par cette technique, la taille des particules est mesurée au cours du temps. Pour faire la mesure, quelques gouttes du milieu réactionnel sont placées dans de l'acétonitrile préalablement filtré sur des filtres de 0,45 µm. L'analyse est faite dans des cuves en quartz.

Au bout de 2 heures de réaction, le milieu est filtré sous vide, puis le polymère est lavé successivement au THF, à l'acétone et à l'éther, et séché à l'étuve à vide pendant 3 heures à 50°C.

## ANNEXE 4 : Dosage des fonctions thiols

Afin de préparer une solution d'iode de concentration  $5.10^{-3}$  M, 0,5 g d'iodure de potassium exempt d'iodate sont dissous dans 20 à 40 mL d'eau dans une fiole jaugée de 250 mL. 0,317 g d'iode sublimé dans un verre de montre est transféré dans la solution d'iodure de potassium. La solution est agitée et laissée à température ambiante. Le tout est complété jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée. La solution d'iode est de préférence conservée dans un endroit frais et à l'abri de la lumière. L'équation de la réaction est la suivante :



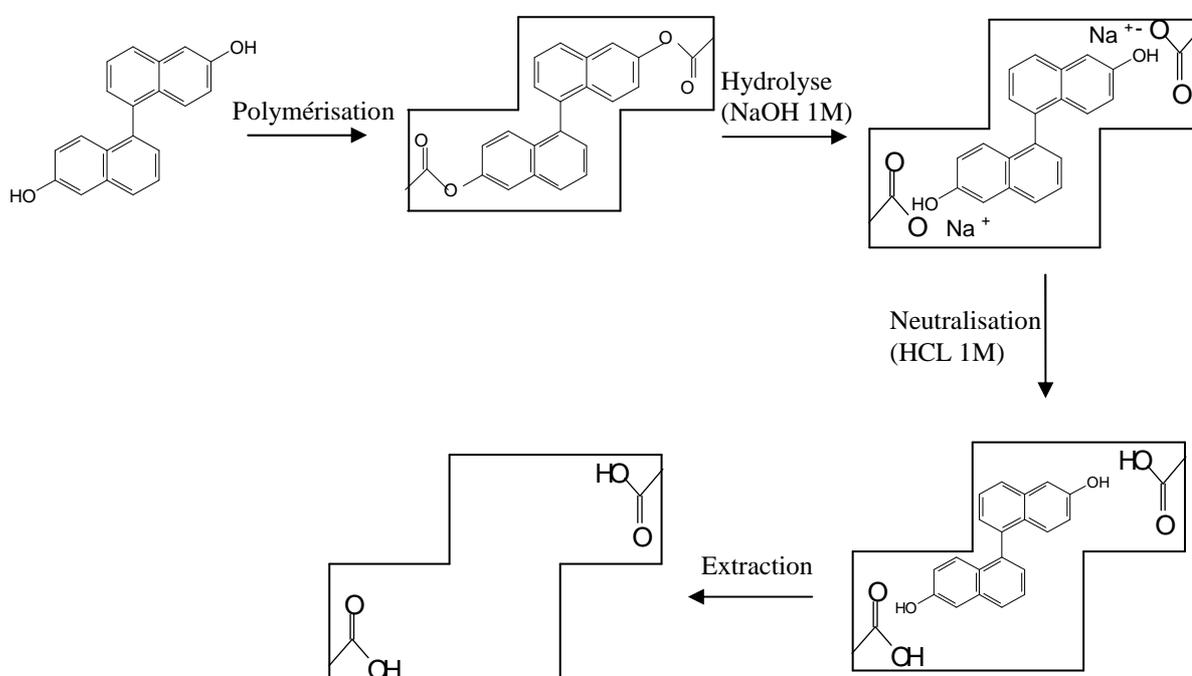
Le dosage du thiol en excès (filtrat de la réaction) se fait par cette solution d'iode à  $5.10^{-3}$  M. C'est un dosage « colorimétrique », le filtrat étant incolore, le dosage se fait par ajout de la solution d'iode au filtrat. Lorsque l'équivalence est atteinte, la solution devient alors d'une couleur jaune, caractéristique de la présence d' $\text{I}_2$ .

## ANNEXE 5 : Extraction de la cible

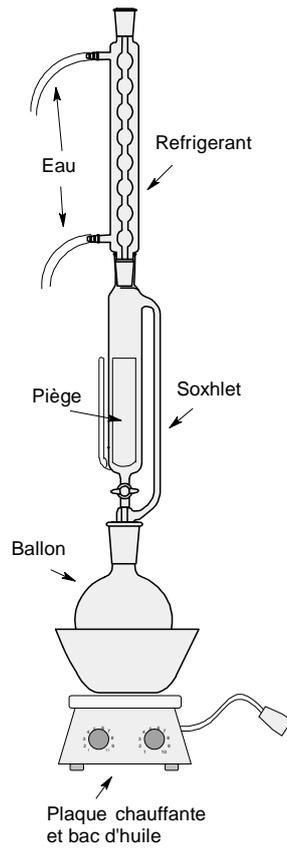
Une fois le polymère formé, il faut extraire la cible pour laisser apparaître l’empreinte correspondante. Cette extraction se fait en deux temps :

➤ Hydrolyse de la fonction ester :

Le polymère (1 g) est mis en présence d’une solution molaire de soude méthanolique (500 mL). Le mélange est mis à reflux pendant toute une nuit. Le polymère est ensuite filtré sur fritté, rincé au méthanol, puis repassé en milieu acide par une solution acide chlorhydrique molaire dans le méthanol.



➤ Une fois les liaisons ester hydrolysées, le polymère est placé dans un soxhlet (figure A.2) d’un mélange acide acétique / acétonitrile 50 / 50 pendant 24 heures, puis dans l’acétonitrile pendant 24 heures. Cette opération est répétée jusqu’à ce que le taux d’extraction, mesuré par spectroscopie UV, soit supérieur à 90%.

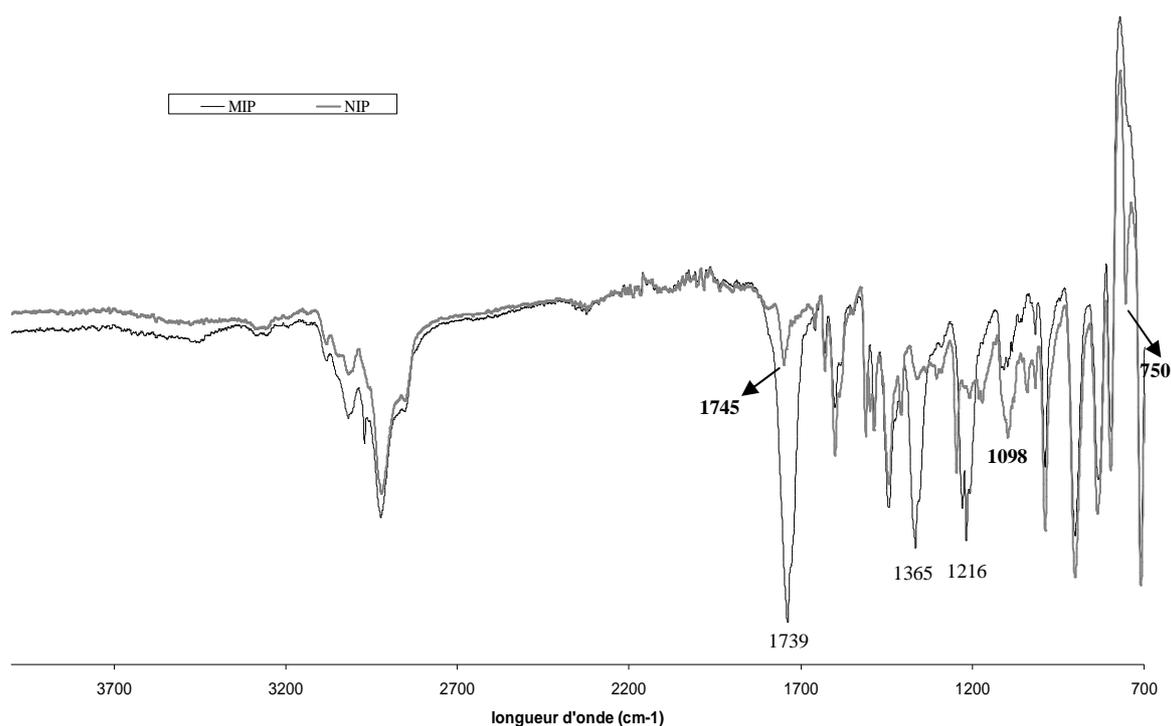


*Figure A.2 : schéma du montage d'extraction.*

## ANNEXE 6 : Suivi de l'hydrolyse de la fonction ester du BNE

Afin de vérifier que le BNE est correctement hydrolysé dans la soude méthanolique 1 mol.L<sup>-1</sup> à reflux, nous effectuons le dosage en retour de la soude en excès par une solution d'acide chlorhydrique. Le volume à l'équivalence est comparé à celui calculé théoriquement.

L'hydrolyse est confirmée par analyse infra-rouge des polymères avant (NIP) et après (MIP) hydrolyse (figure A.3).



**Figure A.3** : spectre IRTF-ATR du MIP avant et après lavage.

Les pics caractéristiques des fonctions ester et naphthyle :

- 1745 cm<sup>-1</sup> : élongation C=O
- 1098 cm<sup>-1</sup> : élongation C-O
- 750 cm<sup>-1</sup> : pic caractéristique de la fonction naphthyle

sont remplacés par ceux de la fonction acide carboxylique de l'empreinte :

- 1739 cm<sup>-1</sup> : élongation C=O
- 1365 cm<sup>-1</sup> : déformation dans le plan O-H
- 1216 cm<sup>-1</sup> : élongation C-O

## ANNEXE 7 : Mesure de la concentration en binol par chromatographie liquide haute performance.

La concentration des différentes solutions est mesurée par chromatographie liquide haute performance équipée d'un refractomètre à barrette de diode. La phase mobile choisie est la même que la solution mère de binol, c'est à dire acétonitrile / eau (70/30), avec une vitesse d'élution de 1 mL/min et une température de 25°C. Dans ces conditions, le temps de rétention du binol sur une colonne de Chromasil C18 5  $\mu$ m (l=15 cm, d=4,6 mm) est de 5,42 minutes (Figure A.4).

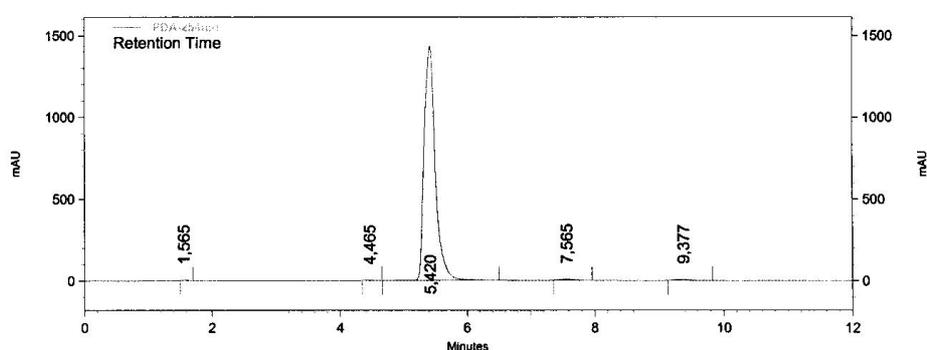


Figure A.4: chromatogramme du binol dans les conditions expérimentales choisies.

Le tracé d'une droite d'étalonnage est nécessaire pour relier l'absorbance mesurée à la concentration (Figure A.5).

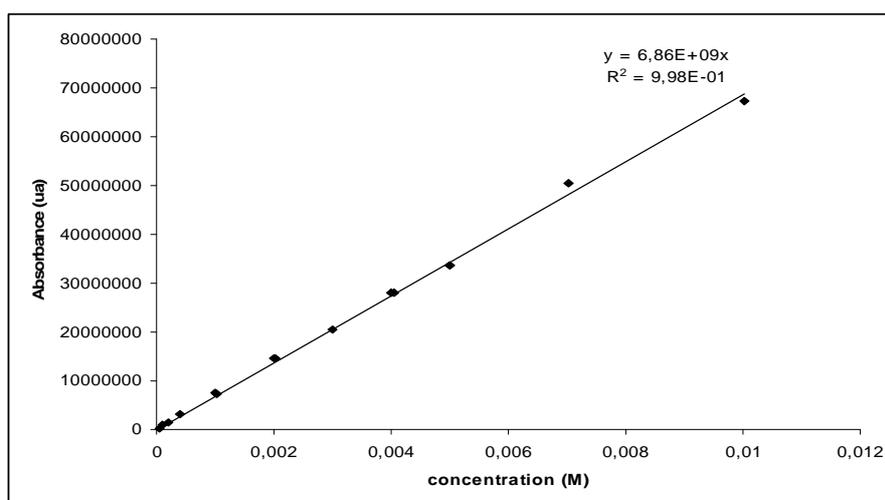


Figure A.5 : droite d'étalonnage du binol reliant la concentration à l'absorbance.

## **ANNEXE 8 : Préparation d'un polymère à empreinte moléculaire par polymérisation radicalaire par voie thermique**

La préparation de ce polymère est inspirée de la technique de Liu<sup>2,3</sup>. Elle consiste à mettre en contact la cible à imprimer avec le monomère complexant, puis à réticuler le tout avec un monomère réticulant, le tout en présence d'un solvant porogène.

Dans cette réaction, le binol, l'acide méthacrylique et l'AIBN sont utilisés sans purification préalable. Le DVB est séparé de ces inhibiteurs de réaction par passage sur colonne d'alumine basique. L'acétonitrile est dégazé par trois cycles gel / dégel.

Les réactifs sont introduits dans un ballon munis d'un barreau aimanté. Le ballon est fermé hermétiquement par un septum, puis placé sous atmosphère inerte par dégazage à l'azote pendant 1 heure.

Le ballon est ensuite placé dans un bain d'huile à une température de 75 °C, puis la réaction est poursuivie pendant une nuit.

Les proportions de chacun des réactifs sont reportées dans le tableau suivant :

<b>Réactif</b>	<b>Quantité</b>	<b>N réactif / N binol</b>
<b>binol</b>	171,90 mg	1
<b>MAA</b>	0,41 mL	8
<b>EDMA</b>	1,81 mL	16
<b>AIBN</b>	48,76 mg	
<b>acétonitrile</b>	7,78 mL	

Rapidement, un solide jaunâtre est obtenu. En fin de réaction, le polymère obtenu a pris en masse dans le ballon. Il est récupéré, broyé, passé dans un soxhlet et séché à l'étuve sous vide à 50°C pendant 5 heures.

<sup>2</sup> Z.S. Liu, Y.L. Xu, H.F. Wang, C. Yan, R. Gao, Anal. Sci. 20, 673, (2004).

<sup>3</sup> Z.S. Liu, Y.L. Liu, C. Yan, R.Y. Gao, J. Chromatogr. A 1087, 20, (2005).

## ANNEXE 9 : Préparation d'un polymère à empreinte moléculaire par polymérisation radicalaire par voie photochimique<sup>4,5,6</sup>

Les monomères sont l'acide méthacrylique comme monomère complexant et le divinylbenzène comme réticulant. Le solvant porogène de la réaction est l'acétonitrile. L'amorceur choisi est un amorceur classique des réactions photochimiques : le darocur.

Les proportions de chacun des réactifs sont reportées dans le tableau suivant :

Réactifs	Quantité	N réactif / N binol
binaphthol	286,32 mg	1
MAA	0,7 mL	8
DVB	2,9 mL	20
darocur	19,7 mg	0,12
acétonitrile	2,7 mL	60 % en masse

Le mélange est placé dans une boîte de Pétri en verre, et mis sous lampe UV DYMAX 5000 EC, de puissance égale à 400 W pendant 1 heure. Pour éviter l'échauffement, le système est refroidi via une groupe réfrigérant, maintenant la température du système à  $-4^{\circ}\text{C}$ . Le solide récupéré est broyé, passé dans un soxhlet et séché à l'étuve sous vide à  $50^{\circ}\text{C}$  pendant 5 heures.

<sup>4</sup> T. Ikegami, T. Mukawa, H. Nariai, T. Takeuchi, *Anal. Chimi. Acta*, 504(1), 131, (2004)

<sup>5</sup> S. Li, K. Tong, D. Zhang, X. Huang, J. Inorg. Organomet. Polym. Mater., 18(2), (2008)

<sup>6</sup> R.H. Schmidt, A.S. Belmont, K. Haupt, *Anal. Chimi. Acta*, 542(1), 118, (2005)

## ANNEXE 10 : Préparation d'un polymère à empreinte moléculaire par polymérisation par précipitation

La préparation de ce polymère est inspirée de la technique de Wei et al<sup>7</sup>. Les auteurs utilisent ce MIP pour la séparation de 17 $\beta$ -estradiol. Cette synthèse est choisie pour préparer un MIP du binol.

Dans cette réaction, le binol, l'acide méthacrylique et l'AIBN sont utilisés sans purification préalable. Le DVB est séparé de ces inhibiteurs de réaction par passage sur colonne d'alumine basique. Un mélange acétonitrile / toluène (2/1) est utilisé comme solvant de réaction.

Les réactifs sont introduits dans un ballon surmonté d'un réfrigérant. Le milieu est purgé à l'azote, puis maintenu sous atmosphère inerte par balayage d'azote pendant toute la durée de la réaction.

Le ballon est ensuite placé dans un bain d'huile à une température de 70°C, puis la réaction est poursuivie pendant 24 heures.

Les proportions de chacun des réactifs sont reportées dans le tableau suivant :

Réactif	Quantité	N réactif / N binol
<b>binol</b>	286,59 mg	1
<b>MAA</b>	0,7 mL	8
<b>DVB</b>	5,7 mL	40
<b>AIBN</b>	118,89 mg	2% en poids par rapport aux monomères
<b>acétonitrile</b>	40 mL	
<b>toluène</b>	20 mL	

Le NIP correspondant est préparé dans les mêmes conditions, mais sans binol dans le milieu réactionnel. Les polymères sont filtrés sur fritté, lavés à l'acétonitrile et séchés à l'étuve sous vide à 50°C pendant 5 heures.

<sup>7</sup> S. Wei, A. Molinelli, B. Mizaikoff, Biosens. Bioelectron. 21(10), 1943, (2006).

## ANNEXE 11 : Séparation des énantiomères du binol

Le chlorure de N-benzylecinchonidinium (NBCC) est utilisé pour complexer un des deux énantiomères du binol selon les résultats de Tanaka.<sup>8</sup>

L'acétonitrile est utilisé comme solvant car le complexe formé entre le NBCC et le binol est peu soluble dans ce solvant, permettant une séparation des deux énantiomères avec un excès énantiomérique élevé.

Une solution contenant 4 g de NBCC, 66 mL d'acétonitrile et 5 g de binol est portée à reflux pendant 4 heures, puis refroidie à température ambiante et agitée pendant une nuit. Le mélange est ensuite refroidi avec un bain de glace pendant deux heures, puis filtré et concentré à sec.

Le précipité récupéré est dissous dans 66 mL d'acétate d'éthyle, lavé 2 fois par 100 mL d'une solution 1N d'acide chlorhydrique et par 100 mL d'une solution aqueuse de chlorure de sodium (NaCl) saturée. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée pour obtenir un solide marron clair qui est l'énantiomère S, obtenu avec un rendement de 65%.

Le filtrat est évaporé et le solide obtenu est lavé par 20 mL d'acétonitrile pour éliminer l'énantiomère S restant. Le solide est dissous dans le méthanol. Le mélange est porté à reflux pendant 24 heures puis refroidi à température ambiante. Il est ensuite filtré et le solide est lavé avec 10 mL de méthanol, puis il est suspendu dans un mélange de 66 mL d'acétate d'éthyle et 33 mL de la solution d'acide chlorhydrique 1N.

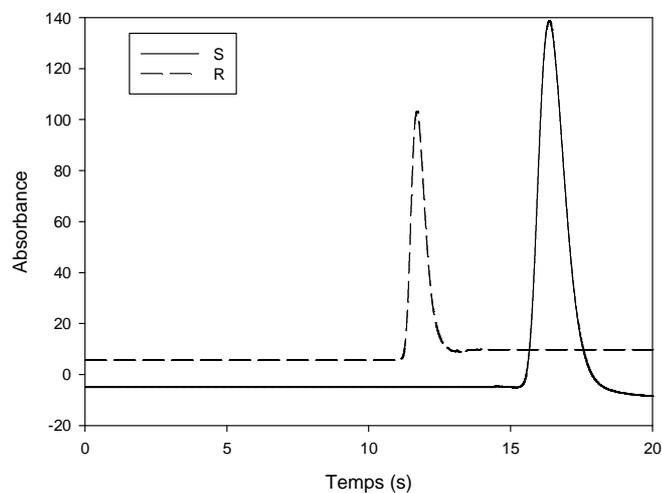
Ce mélange est agité pendant 30 minutes ou jusqu'à dissolution complète du solide. La phase organique est séparée puis lavée par 30 mL de la solution d'HCl et par 30 mL de la solution de NaCl saturée.

La phase organique est séchée avec du sulfate de sodium, puis filtrée et évaporée pour obtenir un solide blanc qui est l'énantiomère R avec un rendement de 63%. La pureté des énantiomères est déterminée par chromatographie d'exclusion stérique. La colonne choisie est une chiralcel OJ-H avec un mélange heptane/isopropanol/méthanol (7/2/1) avec un débit de 1 mL/min.

---

<sup>8</sup> K. Tanaka, T. Okada, F. Toda, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 32(8), 1147, (1993)

Les temps de rétention sont de 11,68 minutes pour l'énantiomère R et de 16,54 minutes pour le S. Chacun des énantiomères est obtenu avec un excès énantiomérique supérieur à 99.5% (Figure A.6).



**Figure A.6** : chromatographie liquide haute performance de chacun des énantiomères.