



HAL
open science

Auto-assemblage des nanoparticules métalliques orienté par des polymères peptidiques

Ghada Manai

► **To cite this version:**

Ghada Manai. Auto-assemblage des nanoparticules métalliques orienté par des polymères peptidiques. Chimie de coordination. INSA de Toulouse, 2020. Français. NNT : 2020ISAT0007 . tel-03151448

HAL Id: tel-03151448

<https://theses.hal.science/tel-03151448>

Submitted on 24 Feb 2021

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

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

Université Fédérale



Toulouse Midi-Pyrénées

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par *l'Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse*

Présentée et soutenue par

Ghada MANAI

Le 23 Octobre 2020

**Auto-assemblage de nanoparticules métalliques orienté par
des polymères peptidiques**

Ecole doctorale : *SDM - SCIENCES DE LA MATIERE - Toulouse*

Spécialité : *Chimie Organométallique et de Coordination*

Unité de recherche : *LPCNO – IRSAMC – Laboratoire de Physique et Chimie des
Nano-Objets*

Thèse dirigée par **Simon TRICARD** et **Colin BONDUELLE**

Jury

Mme Fabienne GAUFFRE, Rapporteur

Mme Alexa COURTY, Rapporteur

Mme Myrtil KAHN, Examinatrice

M. Sébastien LECOMMANDOUX, Examineur

M. Simon TRICARD, Directeur de thèse

M. Colin BONDUELLE, Co-directeur de thèse

M. Bruno CHAUDRET, Invité

A mes chers parents, ma Zohra

A mon mari

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Bruno CHAUDRET de m'avoir accueillie au LPCNO, pour son aide et ses directives précieuses. Je remercie aussi Pierre VERHAEGHE de m'avoir permis de travailler au sein de son équipe au LCC, pour sa gentillesse et son professionnalisme. Je ne peux pas remercier autant mes directeurs de thèse pour le temps qu'ils m'ont accordé même durant leurs vacances. Simon, merci de m'avoir encouragé aux moments très difficiles, merci pour tout ce que tu m'as appris, merci d'être l'encadrant et l'ami ... Monsieur Colin, merci pour votre rigueur et votre exigence... J'ai appris en travaillant avec vous à chercher toujours la perfection dans tout ce que j'entreprends.

Je remercie vivement Katerina SOULANTICA et Philippe SERP qui grâce à eux je suis au LPCNO aujourd'hui.

Je remercie toute personne qui a contribué à ce travail, Jérémie et Louis de l'équipe NanoMAG, et Alfonso IBARRA pour leurs disponibilités.

Mes remerciements les plus sincères vont aussi à mes collègues, Irene, Clémence, Natalia, Thilbaut, Gabi, Déborah, Pedro... Adeline et Angélique merci d'être toujours présentes pour nous.

Juanma, ta présence au labo, tes conseils, ton soutien... m'ont beaucoup manqué je n'oublierai jamais tes encouragements et ta patience.

Wejd et Dandouni, merci de m'avoir écouté, merci pour tout ce que vous faites pour moi, merci pour votre présence et votre amitié tout simplement. Vous êtes magnifiques.

Angela la plus tendre, mon ange gardien merci de me faire toujours voir le bien qui est caché en moi.

Amourti, malgré les distances tu resteras toujours ma meilleure amie...

Merci tante Najet et oncle Kamel pour votre accueil toujours chaleureux, votre soutien et votre gentillesse.

Remerciements

Mes parents, sans vous et vos sacrifices rien n'aurait été possible. Maman, ma perle je t'offre cette thèse pour toi et ma Zohra qui m'a tant donné. Yassourti, toi aussi tu as contribué sans le savoir à ce travail. Tu me fais toujours sourire, merci du fond du cœur sœurette. Merci à tous mes oncles et tantes spécialement à Hajjoura mon âme sœur, à tous mes cousins et cousines.

Enfin, à mon cher mari, tes sacrifices, ton temps, ton amour inconditionnel me font avancer. Ta présence m'est très chère. J'espère que tu es fier de moi. Je sais que ces mots ne suffisent pas mais merci quand même pour tout.



Introduction générale

L'étude des nanoparticules métalliques est en plein essor depuis plusieurs décennies. Ceci est dû au fait qu'elles possèdent de nombreuses propriétés (électrique, magnétique, plasmonique, catalytique...) qui découlent de leurs petites tailles et de leurs surfaces spécifiques très importantes. Dans le but d'inclure ces nanoparticules dans des matériaux ou des dispositifs, il est utile de les organiser à l'échelle nanométrique afin de contrôler, voire d'améliorer, leurs propriétés. Dans le cas de matériaux hybrides combinant nanoparticules et matrice organique, il est particulièrement intéressant de créer des effets de synergie et de faire émerger des propriétés qui résultent d'interactions entre les nanoparticules et la matrice. L'ADN, par exemple, a été utilisé pour l'organisation de nanoparticules agencées en supercristaux grâce à la reconnaissance biologique des deux brins complémentaires. Également, les copolymères diblocs présentent des gabarits fréquemment utilisés pour structurer les nanoparticules. Ces dernières viennent alors décorer les morphologies préformées résultantes de l'auto-assemblage des polymères. **Dans le cadre de cette thèse, nous avons synthétisé des nanocomposites à base de nanoparticules métalliques et de polymères peptidiques.** Les nanoparticules métalliques ont été synthétisées au Laboratoire de Physique et Chimie des Nano-Objets (LPCNO) qui est un laboratoire pluridisciplinaire réunissant des chimistes et des physiciens travaillant sur la synthèse, la caractérisation et l'étude des propriétés des nanoparticules métalliques. Les polymères peptidiques ont été synthétisés au Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC) qui est un laboratoire regroupant des activités de recherche sur la conception de molécules aux interfaces de la chimie de coordination. Un enjeu scientifique important de ce travail a d'abord été de développer une chimie macromoléculaire visant à insérer des groupements fonctionnels qui permettent de moduler les interactions avec la surface métallique des nanoparticules (interaction de Van der Waals, π -stacking, liaison de coordination). Dans un deuxième temps, les polymères peptidiques ont permis de contrôler la synthèse *in-situ* de différentes nanoparticules métalliques, notamment en faisant varier leurs concentrations, leurs propriétés structurales et leurs degrés de polymérisation. Finalement, un contrôle fin de la structure des polymères, ainsi que de la chimie de surface des nanoparticules, a mené à la formation d'auto-assemblages hybrides avec une structuration nouvelle.

Le défi de cette thèse a donc été de concevoir des matériaux hybrides en structurant les nanoparticules métalliques, tout en étudiant leurs interactions avec le gabarit macromoléculaire : les polypeptides. Nous avons porté une attention particulière à la caractérisation des interactions entre les deux éléments constitutifs. Il était important de promouvoir la chimie de coordination entre les groupements fonctionnels des polypeptides et la surface des nanoparticules, afin de moduler au mieux le processus d'assemblage et la morphologie du matériau obtenu. Cette étude approfondie nous a finalement permis de valoriser les matériaux obtenus en catalyse et en transport de charge. Cette thèse est donc constituée de quatre chapitres :

- **Une étude bibliographique** introduit la synthèse des nanoparticules métalliques (NPs) : les différentes méthodes de synthèse et les modes de stabilisation des nanoparticules. Nous nous intéressons particulièrement à l'état de l'art concernant la stabilisation par des polymères. Nous présentons également dans cette partie les principes de l'auto-assemblage des NPs avec différents gabarits et les propriétés qui résultent de l'interaction NP-NP ou NP-ligand.
- **Un deuxième chapitre est dédié aux polypeptides synthétiques.** Nous commençons par présenter ces polymères, leurs méthodes de synthèse et leurs propriétés. Nous évoquons ensuite leurs propriétés d'auto-assemblage. Une partie expérimentale complète cet état de l'art pour présenter la synthèse des polymères utilisés pour ce travail de thèse : le poly(γ -benzyl-L-glutamate) (PBLG), puis ses dérivés obtenus par réaction de greffage post-polymérisation permettant de faire varier les points d'ancrage avec la surface des NPs.
- **Un troisième chapitre est consacré à l'utilisation des polypeptides comme limiteurs de croissance pour la synthèse *in-situ* des NPs métalliques,** par décomposition d'un précurseur organométallique sous atmosphère réductrice. Les systèmes ont été caractérisés par plusieurs techniques pour étudier le mode de stabilisation par le polypeptide. Nous avons en particulier montré que le PBLG permettait une gêne stérique qui influait sur la coalescence des nucléi afin de former des NPs de Pt et d'Ir hyperbranchées. Cette gêne stérique peut être contrôlée par la quantité de polymère et son degré de polymérisation.

- **Un dernier chapitre décrit comment les polypeptides peuvent aussi être utilisés pour orienter la structuration de NPs métalliques préformées.** Nous avons identifié les paramètres dont dépend ce processus d'auto-assemblage (degré de polymérisation, nature du précurseur de polymérisation...) et étudié, par le biais de différentes techniques de caractérisation, les liaisons qu'établit le polymère avec la surface des NPs. A la fin de ce chapitre nous présentons une étude des propriétés électriques des matériaux issus de cette méthodologie d'auto-assemblage.

Liste des Abréviations

NP : nanoparticule

Pt : platine

Ir : iridium

Au : or

NCA : *N*-carboxyanhydride

PBLG : poly(γ -Benzyl-*L*-Glutamate)

ROP: ring-opening polymerisation

Eq.: équivalent

DP : degré de polymérisation

PPM : post-polymérisation

AA : auto-assemblage

MET : microscopie électronique à transmission

HRTEM : microscopie électronique à haute résolution

DRX : diffraction des rayons X

IR : infra rouge

RMN : résonance magnétique nucléaire

DC : dichroïsme circulaire

THF : tétrahydrofurane

R : résistance

C : capacité

T : température

H₂ : dihydrogène

CO : monoxyde de carbone

Table des matières

CHAPITRE 1: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Synthèse des nanoparticules métalliques.....	5
1.1. Stratégies de synthèse.....	5
1.2. Nucléation et croissance.....	6
1.3. Méthodes de synthèse.....	9
1.3.1. Voies physiques.....	9
1.3.2. Voies chimiques.....	9
2. Stabilisation des nanoparticules en solution.....	15
2.1. Stabilisation par des molécules organiques.....	17
2.2. Stabilisation par des polymères.....	18
3. Propriétés des nanoparticules métalliques.....	23
3.1. Nanoparticules de platine.....	23
3.2. Nanoparticules d'or.....	24
3.3. Nanoparticules d'iridium.....	26
4. Auto-assemblage des nanoparticules métalliques.....	27
4.1. Auto-assemblage en solution.....	28
4.2. Auto-assemblage dirigé.....	31
4.2.1. Auto-assemblage induit par un champ externe.....	32
4.2.2. Auto-assemblage aux interfaces.....	35
4.2.3. Auto-assemblage dirigé par un gabarit.....	36
5. Propriétés collectives et applications.....	45
5.1. Propriétés collectives résultantes de l'interaction NP-NP.....	45
5.2. Propriétés collectives résultantes de l'interaction NP-ligand.....	49
6. Conclusion.....	50

CHAPITRE 2: SYNTHÈSE DES POLYPEPTIDES

1. Polymérisation par ouverture de cycle des monomères <i>N</i> -carboxyanhydrides.....	70
1.1. Les monomères <i>N</i> -carboxyanhydrides (NCA) dérivés d'acides aminés.....	71

1.2.	Polymérisation par ouverture de cycle (ROP) des monomères NCAs.....	73
1.3.	Contrôle de la ROP et réactivité des monomères NCAs.....	75
1.4.	Structurations secondaires.....	77
2.	Polypeptides et auto-assemblages	81
2.1.	Auto-assemblage de copolymères dibloc.....	81
2.2.	Auto-assemblage de copolymères dibloc à l'état solide.....	82
2.3.	Auto-assemblage de copolymères dibloc amphiphile en solution.....	83
2.4.	Auto-assemblage de copolymères incluant des blocs polypeptides.....	88
3.	Polypeptides et chimie de coordination.....	90
3.1.	Poly(γ -benzyl- <i>L</i> -glutamate) (PBLG) : synthèse et caractérisations.....	93
3.2.	Modification de l'affinité pour les métaux avec la PPM	96
3.2.1.	Poly(γ -propargyl- <i>L</i> -glutamine) (PPLQ) : synthèse et caractérisation	97
3.2.2.	Vers d'autres dérivés du PBLG introduisant des ligands aromatiques	99
3.2.3.	Vers des dérivés du PBLG introduisant des ligands qui promeuvent une coordination plus forte.....	105
4.	Conclusion.....	108

CHAPITRE 3: SYNTHÈSE IN-SITU

1.	Nanoparticules hyperbranchées.....	130
1.1.	Nanoparticules hyperbranchées de platine.....	133
1.1.1.	Influence du polymère	133
1.1.2.	Optimisation des paramètres de la synthèse <i>in-situ</i>	139
1.1.3.	Interaction PBLG-NP de Pt	142
1.1.4.	Généralisation à d'autres polymères.....	146
1.1.5.	Réactivité catalytique des nanoparticules de Pt.....	148
1.2.	Généralisation à d'autres métaux.....	149
1.2.1.	Nanoparticules hyperbranchées d'iridium	152
1.2.1.1.	Effet du polymère.....	152
1.2.1.2.	Interaction NP d'Ir-PBLG.....	154
1.2.1.3.	Généralisation à d'autres polymères	158
1.2.1.4.	Réactivité catalytique des NPs d'Ir.....	159
1.2.2.	Nanoparticules d'Au stabilisées par du PBLG	160

2. Conclusion	163
---------------------	-----

CHAPITRE 4: AUTO-ASSEMBLAGE

1. Synthèse de nanoparticules de platine	175
2. Synthèse des PBLGs.....	176
3. Description de la nanostructuration	178
3.1. Description de l'auto-assemblage	178
3.2. Motifs de moiré des auto-assemblages lamellaires	181
3.3. Effet du degré de polymérisation	182
4. Origine de l'auto-assemblage	185
4.1. Coordination du PBLG à la surface de la nanoparticule de Pt.....	185
4.2. Première étape d'auto-assemblage	189
4.3. Modèle proposé de l'auto-assemblage	190
5. Effet de l'eau	191
6. Généralisation à d'autres polymères.....	192
7. Mesures d'impédance	197
8. Conclusion et perspectives	201

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Généralités :	215
1.1. Méthodes de synthèse.....	215
1.2. Produits utilisés :	215
2. Protocoles expérimentaux.....	216
2.1. Synthèse des polypeptides.....	216
2.2. Synthèse in-situ	219
2.3. Auto-assemblage	220
3. Techniques de caractérisation.....	220



CHAPITRE 1 : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Synthèse des nanoparticules métalliques.....	5
1.1. Stratégies de synthèse.....	5
1.2. Nucléation et croissance.....	6
1.3. Méthodes de synthèse.....	9
1.3.1. Voies physiques	9
1.3.2. Voies chimiques.....	9
2. Stabilisation des nanoparticules en solution.....	15
2.1. Stabilisation par des molécules organiques.....	17
2.2. Stabilisation par des polymères.....	18
3. Propriétés des nanoparticules métalliques.....	23
3.1. Nanoparticules de platine	23
3.2. Nanoparticules d'or	24
3.3. Nanoparticules d'iridium.....	26
4. Auto-assemblage des nanoparticules métalliques	27
4.1. Auto-assemblage en solution	28
4.2. Auto-assemblage dirigé.....	31
4.2.1. Auto-assemblage induit par un champ externe.....	32
4.2.2. Auto-assemblage aux interfaces	35
4.2.3. Auto-assemblage dirigé par un gabarit	36
5. Propriétés collectives et applications.....	45
5.1. Propriétés collectives résultantes de l'interaction NP-NP.....	45
5.2. Propriétés collectives résultantes de l'interaction NP-ligand.....	49
6. Conclusion.....	50

“There’s Plenty of Room at the Bottom ” c’est avec cette phrase que Richard Feynman a introduit dans les années 1950 les premiers concepts qui sous-tendent les nanosciences, bien avant que le terme nanotechnologie ne soit utilisé.¹ Les nanosciences peuvent être définies comme l’ensemble des études et des procédés de fabrication de dispositifs ou de systèmes matériels à l’échelle du nanomètre. Plus tard et à partir des années 1980, période pendant laquelle le microscope à effet tunnel a vu le jour,² les propriétés inédites des matériaux fabriqués à cette échelle nanométrique ont émergé et les nanotechnologies modernes sont nées. Les nanotechnologies sont donc les technologies qui s’intéressent aux objets nanométriques, dont les nanoparticules (NPs), qui sont généralement définies comme étant des particules dont la taille varie de 1 à 100 nm dans les trois dimensions. Ces NPs suscitent un intérêt grandissant du fait de leurs propriétés uniques telles que la dureté, l’élasticité, la perméabilité, l’inflammabilité, la conductivité ou la couleur. Compte tenu de leurs tailles nanométriques, les NPs possèdent des surfaces spécifiques très importantes, des formes et des compositions qui leur confèrent des propriétés particulières comparées à celles des matériaux massifs. Par ailleurs, chaque nanoobjet est doté d’une réactivité spécifique et en conséquence, leur champ d’application est très vaste.

Les nanoparticules peuvent être classées en deux catégories :

- Les nanoparticules **organiques** telles que les systèmes micellaires/lipidiques,³ les NPs à base de polymères naturels (albumine, héparine) ou synthétiques (poly-*L*-lactide, PEG).⁴
- Les nanoparticules colloïdales **inorganiques** constituées de métaux de transitions telles que les NPs de Pt, d’Au, d’Ir...

Ce travail de thèse a uniquement mis en jeu des nanoparticules inorganiques et nous nous concentrerons donc par la suite sur ce type de particules. Les nanoparticules inorganiques sont donc de très petits objets, situés à l’échelle nanométrique, et possédant un noyau inorganique entouré d’une couche protectrice. Selon le matériau dont elles sont constituées, les nanoparticules possèdent un certain nombre de propriétés différentes, telles qu’une densité électronique élevée et une forte absorption optique (ex : NPs d’or), une photoluminescence (boîtes quantiques semi-conductrices ou NPs d’oxyde dopés), ou un moment magnétique (NPs d’oxyde de fer ou de cobalt). Ces propriétés rendent les nanoparticules inorganiques très prometteuses pour différentes applications. La condition préalable à toute application possible est la bonne fonctionnalisation de la surface de ces nanoparticules par l’intermédiaire des ligands,

qui détermine leur interaction avec l'environnement. Ces interactions affectent la stabilité colloïdale des particules, et peuvent donner lieu à un assemblage contrôlé ou au ciblage spécifique de nanoparticules envers une cible biologique, par exemple. Les travaux pionniers en nanosciences concernant les nanoparticules inorganiques se sont focalisés sur l'or.⁵ Puis, le développement rapide de procédés de synthèse permettant d'accéder à d'autres éléments chimiques a donné naissance à d'innombrables nano-objets aux propriétés remarquables. Citons par exemple les séléniures de cadmium [CdSe], ces quantum dots (QD) se caractérisent par une émission de fluorescence lors d'excitation par une source lumineuse, leurs propriétés optiques dépendent de la taille.^{6,7} On trouve aussi les NPs de fer ou d'oxyde de fer qui sont formées par un noyau magnétique, très souvent utilisées comme agents de contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM).⁸ En catalyse, certains types de NPs inorganiques, Au⁹, Pt¹⁰... peuvent être actives et avoir une sélectivité élevée. Un aspect important de ce domaine est de mettre au point des systèmes où les catalyseurs sont récupérables et réutilisables à la fin de la réaction chimique.¹¹ Pour des applications en biologie, des nanoparticules peuvent être synthétisées et modifiées avec divers groupements fonctionnels qui leurs permettent d'être conjugués avec des anticorps, d'autres ligands biologiques et des médicaments d'intérêt, ouvrant ainsi un large éventail d'applications.¹²

Dans ce chapitre bibliographique, nous dresserons tout d'abord un état des lieux sur la synthèse et les propriétés des nanoparticules métalliques. Nous verrons dans un deuxième lieu comment l'utilisation de l'auto-assemblage de ces particules peut-être un outil puissant pour faire émerger de nouvelles propriétés à des échelles plus grandes (microscopiques, macroscopiques). Ces propriétés supraparticulaires connaissent un intérêt grandissant dans le domaine des nanosciences et résultent de la synergie des propriétés individuelles de chaque NP ou bien de leur organisation contrôlée.

1. Synthèse des nanoparticules métalliques

1.1. Stratégies de synthèse

Les nanoparticules métalliques peuvent être obtenues via deux stratégies de synthèse : la stratégie top down (du haut vers le bas) et la stratégie bottom up (du bas vers le haut). Ces stratégies sont présentées dans la figure 1.

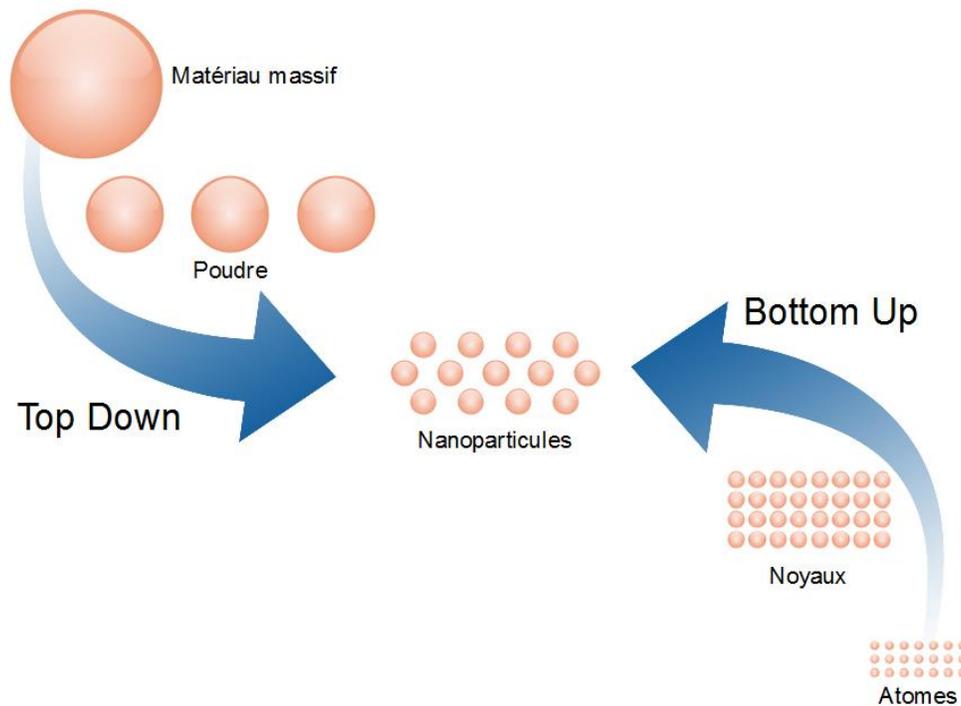


Figure 1: Stratégies de synthèse des NPs : top down et bottom up.

La stratégie "top down" consiste en la décomposition d'un matériau massif généralement par voie physique pour obtenir des particules pouvant aller jusqu'à l'échelle nanométrique. Citons par exemple la décomposition par plasma,^{14,15} le ball milling¹⁶ ou la mécanosynthèse. Ce dernier procédé, comme son nom l'indique, repose sur l'utilisation de l'énergie mécanique pour réduire la taille d'un grain de matériau jusqu'à arriver à des particules ayant des tailles distinctes variant parfois du nanomètre au micromètre. La lithographie^{17,18} est aussi classée comme méthode de synthèse top down. Cette méthode permet un très bon contrôle de taille et d'organisation des NPs sur des surfaces. A part la lithographie, la stratégie top down ne permet pas un contrôle précis des morphologies à l'échelle nanométrique. D'un autre côté, la maîtrise de la taille à cette même

échelle nanométrique s'avère très délicate, en particulier en utilisant la décomposition plasma ou la mécanosynthèse.

La stratégie dite "bottom-up" est le corolaire de la stratégie top-down : elle consiste en l'auto-assemblage d'unités métalliques atomiques pour former des NPs. En suivant cette stratégie, les NPs peuvent parfois être synthétisées par des méthodes biologiques¹⁹ ; de nombreuses bactéries, champignons et plantes^{20,21} se sont en effet montrés efficaces pour la synthèse de nanoparticules métalliques. Plus généralement, cette méthode met en œuvre des procédés de préparation chimique tels que la synthèse électrochimique,²² la méthode sol-gel²³ ou encore la réduction d'un sel métallique.²⁴ Nous présenterons plus en détail ces différentes méthodes par la suite. La stratégie bottom-up repose sur des mécanismes de synthèse basés sur deux phénomènes physico-chimiques : la nucléation et la croissance. Nous détaillerons d'abord dans cette introduction l'importance de ces phénomènes pour la préparation des NPs métalliques.

1.2. Nucléation et croissance

Dans son étude fondamentale, Victor K. LaMer²⁵ a décrit la réaction de formation de NPs métalliques en utilisant un graphique de la concentration théorique d'un monomère en fonction du temps. Ici, le monomère fait référence à une espèce réactive, dissoute en solution qui est instable et capable de former ou de se fixer à une particule sans qu'il y ait de barrière énergétique importante.

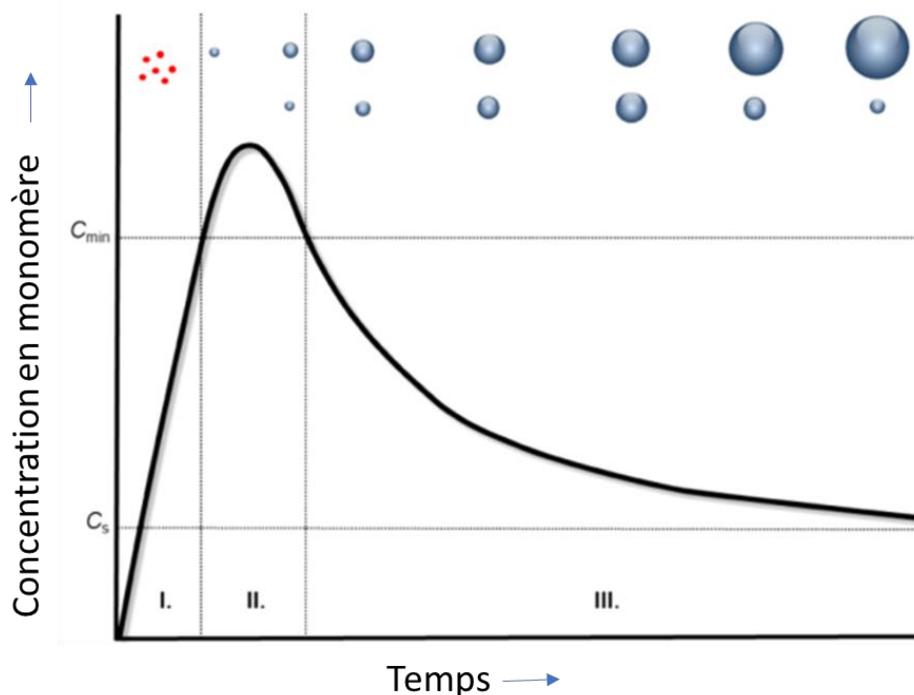


Figure 2: Mécanisme de nucléation et croissance proposé par LaMer (I : production du monomère ; II : nucléation ; III : croissance).

Une réaction suivant le mécanisme de LaMer²⁶ peut-être divisée en trois étapes où (I) le monomère est produit et s'accumule en solution, qui devient sursaturée, mais aucune particule n'est présente ; (II) la concentration du monomère dépasse le seuil critique de sursaturation (C_s) où la nucléation est énergétiquement favorable (C_{min}), et les nucléi commencent à se former. La formation des nucléi au sein d'une solution homogène nécessite le passage par un maximum de l'enthalpie libre de réaction, appelé « barrière de nucléation ».²⁷ Ce maximum représente la barrière énergétique correspondante à la formation de nucléi suffisamment gros pour être stables. Pour les nucléi de rayon inférieur au rayon critique, ils vont avoir tendance à se redissoudre et la croissance n'aura pas lieu. Tandis qu'à un rayon égal au rayon critique, la croissance du nucléi est favorisée thermodynamiquement. La vitesse de nucléation correspond au nombre de nucléi formés par unité de temps et par unité de volume. Elle dépend de la tension interfaciale solide-liquide et du taux de sursaturation.^{27,28} (III) La croissance se fait soit par addition d'atome métallique aux germes déjà existant (croissance atome par atome) soit par la coalescence entre les nucléi. Dans les deux cas, la croissance est limitée cinétiquement par la diffusion d'atomes ou de nucléi dans la solution.

La vitesse de croissance peut être limitée par deux phénomènes qui vont déterminer la distribution de taille des particules : la diffusion des monomères, ou l'incorporation des monomères dans la particule. Cette vitesse dépend fortement du taux de sursaturation S , dans les deux cas.²⁸

A S élevée, la vitesse de croissance est très importante pour les particules de rayon légèrement supérieur au rayon critique, alors que les particules plus grosses croissent plus lentement. La distribution en taille se rétrécit. Alors que à S faible la distribution de taille s'élargit.²⁹

La vitesse de croissance est aussi parmi les différents paramètres qui peuvent impacter la forme et la taille des NPs. Les particules sphériques à titre d'exemple, sont le résultat d'une croissance lente, sous contrôle thermodynamique. Par contre, les particules anisotropes ont été formées sous contrôle cinétique et via une croissance rapide dans un milieu riche en monomères.³⁰

Quand la quantité de précurseur est épuisée, la croissance peut se poursuivre selon le mécanisme de murissement d'Ostwald^{31,32} qui ne figure pas sur le diagramme de LaMer. Selon cette théorie,³³ le phénomène de croissance est basé sur la différence de solubilité des NPs. Celles ayant une taille petite possèdent une énergie de surface plus importante et présentent une plus grande solubilité que celles ayant une plus grande taille. Donc, elles ont tendance à se redissoudre. De ce fait, elles vont libérer des monomères pour que les grandes NPs puissent croître davantage. Ce mécanisme est présenté schématiquement dans la figure 3.

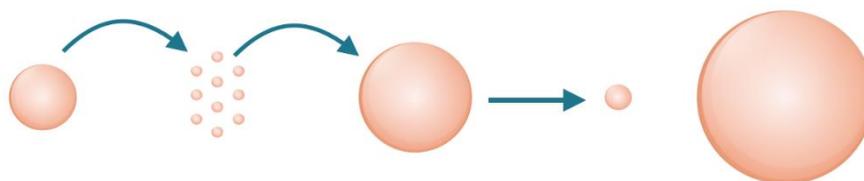


Figure 3: Représentation schématique du murissement d'Ostwald.

Les mécanismes de nucléation-croissance, comme expliqué précédemment, se nourrissent de la décomposition ou de la réduction des précurseurs ou de sels métalliques qui permettent de générer des atomes métalliques "monomères" servant ensuite à former les nucléi. La formation de ces monomères, leur nucléation puis leur croissance peuvent se faire par plusieurs méthodes que nous développons dans le paragraphe suivant.

1.3. Méthodes de synthèse

Il existe différentes méthodes de synthèse par voie chimique ou physique qui s'inscrivent dans le cadre de l'approche « bottom up ».

1.3.1. Voies physiques

Les synthèses par voies physiques consistent en une nucléation homogène par vapeur sursaturée suivie d'une croissance par condensation. Nous citons à titre d'exemple **la pyrolyse laser**³⁴ qui donne des NPs de tailles variant entre 10 et 50 nm. Le principe de cette méthode se base sur l'interaction entre un faisceau IR et un flux de réactifs dans un réacteur mis sous une atmosphère contrôlée. Une augmentation de température aura lieu au sein du réacteur causant ainsi la décomposition du précurseur (apparition d'atomes monomères) et la formation des NPs par la suite (par nucléation/croissance). Il existe aussi la méthode de **dépôt chimique en phase vapeur**³⁵ qui est utilisée pour la synthèse des nanotubes ou nanofibres de carbone mais également pour la synthèse des NPs d'oxyde métallique. Ce procédé implique plusieurs réactifs gazeux et permet la formation de films via des réactions chimiques dans un environnement activé en utilisant des températures élevées par exemple. Il est composé par trois éléments principaux : un système d'alimentation en précurseur, un réacteur, et un système d'échappement. Un précurseur est généré et acheminé vers le réacteur à l'aide d'un gaz porteur.

Ces deux techniques permettent de préparer une variété de NPs comme des NPs de fer ou d'oxydes de fer³⁶ ou également des NPs de Ru-Pt.³⁷ Néanmoins elles nécessitent des appareillages lourds et des quantités d'énergie importantes.

1.3.2. Voies chimiques

a) Réduction électrochimique

Cette méthode se base sur la réduction d'ions métalliques en utilisant un procédé électrochimique. Les ions sont réduits à l'anode pour générer des atomes qui contribuent ensuite à la formation des NPs. Ce procédé implique l'utilisation d'un courant constant. FeCl₃ a été utilisé par R. Crane et al. comme sel métallique (source de monomère) pour la synthèse électrochimique des NPs de fer. Des ions Fe (II) sont réduits en appliquant un courant continu entre deux électrodes qui sont plongées dans une solution saline de Fe (II) (nucléation/croissance). Ensuite, les NPs formées sont acheminées vers la cathode. Des vibrateurs ultrasoniques de 20 kHz ont été utilisés simultanément pendant la réaction pour

fournir l'énergie physique nécessaire à l'élimination de la particule de fer de la cathode. Le schéma de l'expérience est présenté dans la figure 4.³⁸ Cette méthode est facile à mettre en œuvre mais elle aboutit à la formation des particules avec une grande dispersion de taille.

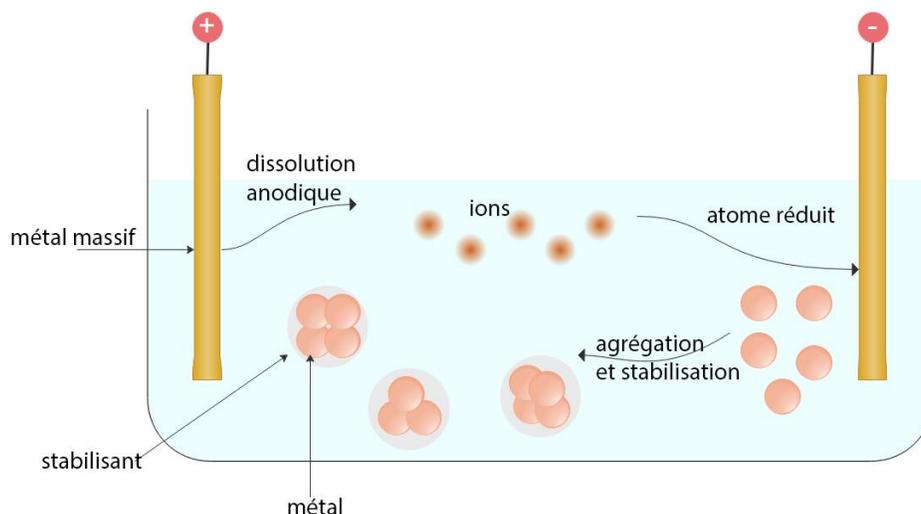


Figure 4: Synthèse électrochimique des NPs métalliques.

b) La sonochimie

Cette technique est assistée ou provoquée par l'effet des ultrasons. Une solution soumise au passage d'ondes sonores développe des microcavités dont le volume varie alternativement selon la fréquence du champ appliqué. Les microcavités peuvent être le siège de réactions de réduction de sels métalliques et de la synthèse des NPs par la suite. La dimension, le temps de vie et le comportement de ces cavités dépendent de la fréquence, de l'intensité, du solvant, et de paramètres externes comme la température et la pression qui affectent alors la morphologie des NPs obtenues.

La sonochimie a été utilisée pour synthétiser des NPs métalliques en présence des polymères PVP, PEG... Par exemple, des nanoparticules mono et bimétallique de Ru, Pt et RuPt ont été synthétisées par cette méthode par l'équipe de Zhou et ses collaborateurs. Elles font respectivement des tailles de 3, 6 et 2 nm.³⁹

c) Synthèse sol-gel

Cette technique est généralement utilisée pour la synthèse d'oxydes métalliques à partir d'un précurseur en solution. Les réactions se font dans des conditions douces de température et de pression. La dispersion stable formée par des particules colloïdales est appelée « sol ». Le gel est constitué par un réseau d'oxydes liés chimiquement. En effet, il correspond à la formation d'un réseau tridimensionnel de liaisons Van der Waals. C'est une méthode peu chère mais qui ne permet pas un bon contrôle de taille des NPs. En utilisant cette méthode plusieurs matériaux hybrides peuvent être préparés. Les principaux précurseurs employés dans ce procédé sont les alcoxydes métalliques ($\text{Ti}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$, $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$), les chlorures et les nitrates.⁴⁰

d) Thermo-décomposition

Cette méthode repose sur la décomposition d'un précurseur thermosensible à des températures élevées. Par exemple, des NPs de cuivre ont été synthétisées par Niasari et al. en utilisant cette technique. Une solution de $[\text{Cu}(\text{HNA})_2]$ et d'oleylamine a été chauffée à 145°C pendant 1 h (formation du monomère). Ensuite, la température a été augmentée jusqu'à 245°C . A ce moment, la décomposition thermique a eu lieu et la couleur de la solution a viré du noir au rouge (nucléation/croissance) indiquant ainsi la formation des NPs de cuivre (figure 5).⁴¹

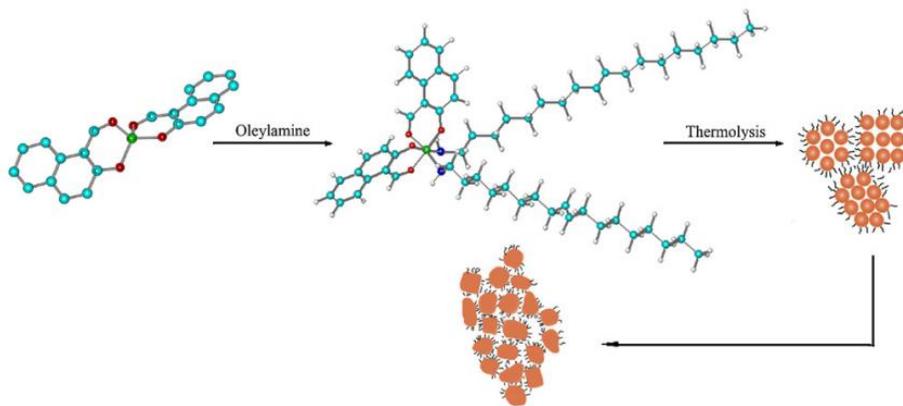


Figure 5: Synthèse de NPs de Cu par thermo décomposition.⁴¹

e) Réduction d'un sel métallique

Cette technique est parmi celles les plus utilisées pour la synthèse des nanoparticules. **Elle consiste à réduire un sel métallique en présence d'un agent réducteur et d'un surfactant.** Dans la figure 6 un exemple de synthèse de NPs d'or via cette méthode est présenté. Une

réduction du sel métallique d'or par l'intermédiaire d'agent réducteur aura lieu en premier temps (formation du monomère). Il en résulte des ions métalliques dont la nucléation se déroule par collisions entre ions, atome ou cluster d'or. Plusieurs agents réducteurs peuvent être utilisés dans ce type de réaction. Une première approche est celle de la synthèse polyol. Les polyols jouent le rôle de solvant et de réducteur à la fois. La solution est portée à ébullition (chauffage à reflux). En effet, en modifiant la température, qui est un paramètre clé dans cette synthèse, la taille et la forme des NPs peuvent changer. Parmi les diols les plus utilisés nous citons : le propane-1,2-diol et l'éthylène glycol.⁴² En outre, le citrate d'hydrazine est une base faible souvent utilisée comme agent réducteur pour les sels métalliques. Elle est aussi considérée comme réducteur propre vu qu'elle s'oxyde en N_2 durant la réaction d'oxydo-réduction. Différentes NPs ont été préparées par cette approche telles que les NPs de $CdSe$,⁴³ le Ni ,⁴⁴ et l' Ag .⁴⁵ Brust et al. ont utilisé des borohydrures comme réducteurs pour la synthèse des NPs d'or dans un milieu biphasique eau /toluène. La phase aqueuse contient le sel métallique et le $NaBH_4$, tandis que la phase organique contient l'agent de transfert et le stabilisant.⁴⁶

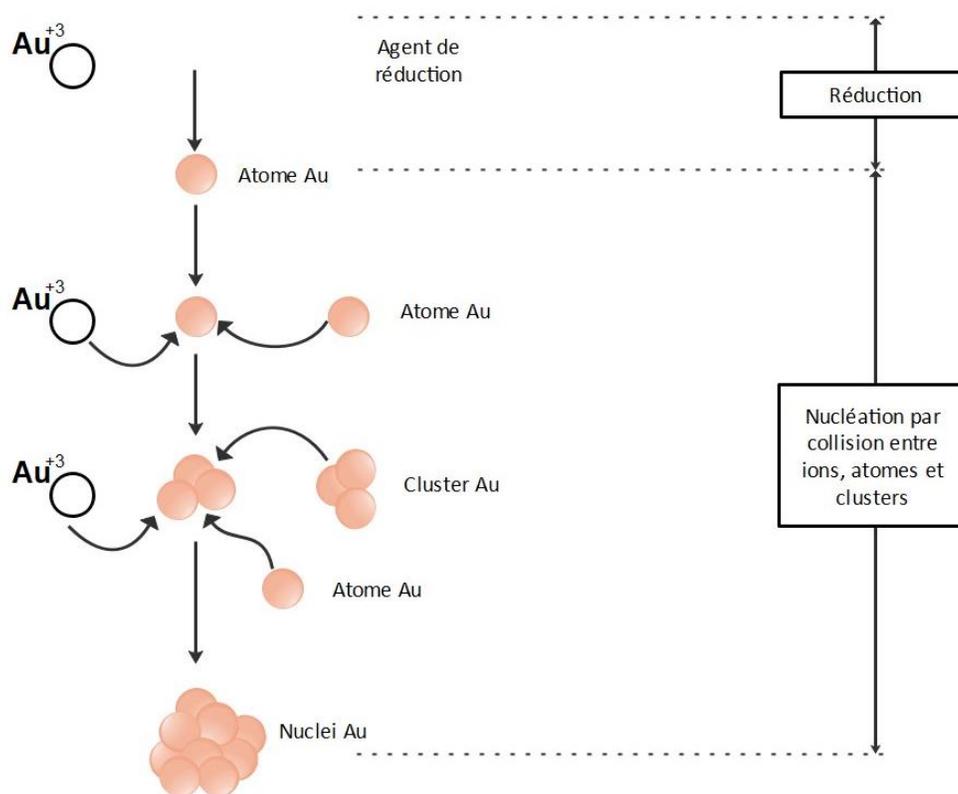


Figure 6: Synthèse de NPs d'or par réduction d'un sel métallique.

La réduction chimique implique plusieurs réactifs et les sels utilisés contiennent souvent des halogènes, qui peuvent se coordonner aux NPs empoisonnant ainsi leurs surfaces. Une alternative à cette technique est la décomposition d'un précurseur organométallique.

f) Décomposition d'un précurseur organométallique

Cette technique est une voie de synthèse couramment utilisée au LPCNO ; c'est celle que nous avons suivie dans le cadre de ce travail de thèse. Elle consiste en la décomposition d'un précurseur organométallique en présence d'un gaz réducteur tel que le monoxyde de carbone CO ou le dihydrogène H₂. La procédure consiste à éliminer les ligands d'un complexe organométallique dans les conditions les plus douces possibles (température ambiante ou faible pression de gaz) et avec le minimum de réactifs. Il en résulte alors des atomes qui se condensent pour former des NPs stabilisées par des ligands et par des liens impliquant souvent la chimie de coordination. Le cas idéal est d'utiliser un précurseur oléfinique avec du dihydrogène ce qui conduit à la production d'un alcane qui sera incapable, dans ces conditions, d'établir des liaisons fortes avec la surface métallique en croissance.⁴⁷ En ayant recours à cette approche organométallique et en utilisant des polymères ou des petites molécules comme ligands, Bruno Chaudret et ses collaborateurs ont synthétisé une variété de NPs monométalliques (Fe,⁴⁸ Co,⁴⁹ Ni,⁵⁰ Ru,⁵¹ Rh,⁵² Pd,⁵³ Pt⁵⁴...) ou bimétalliques (Fe-Co,⁵⁵ Ru-Pt,⁵⁶ Fe-Ni,⁵⁷...). Lorsqu'ils réagissent avec le dihydrogène, les précurseurs oléfiniques aboutissent à la formation des NPs ultra petites (1-3 nm). A ces petites tailles, les particules adoptent généralement la structure de l'élément de base (Ru : hcp⁵⁸ ; Ni, Pd, Pt : fcc⁵⁹) à l'exception du cobalt qui présente une structure poly-tétraédrique.⁶⁰ En dehors de cette règle, la décomposition du Ni(COD)₂ sous atmosphère réductrice (H₂) en présence d'hexadécylamine (HDA) donne des NPs dont la forme dépend de la concentration en HDA. A 1 équivalent (eq.) de ligand les NPs de Ni obtenues sont isotropes tandis qu'à 10 eq. la synthèse aboutit à des NPs sous forme de bâtonnets.⁶¹ Dans le cas du cobalt, en utilisant un mélange d'amine à longue chaîne et d'acide oléique, on obtient initialement des nanoparticules isotropes de 4 nm. Ces particules coalescent à une température égale à 150°C sous H₂ pour donner des nano-bâtonnets dont la forme ne dépend que de la longueur de la chaîne d'amine. Les images MET correspondantes à ces NPs sont présentées en figure 7.⁶²

Plusieurs paramètres peuvent influencer la cinétique de la réaction de décomposition affectant ainsi la morphologie des NPs tels que la température,⁶³ la nature du solvant⁶⁴ et du précurseur métallique...⁶⁵ D'autre part, pendant la phase de nucléation/croissance, les NPs sont toujours soumises à des interactions de Van der Waals, en plus d'interactions électrostatiques si elles sont chargées, ou magnétiques si elles sont ferromagnétiques. Elles peuvent donc s'agglomérer et le contrôle de leurs morphologies devient alors difficile. Pour cela, l'un des défis majeurs liés à la synthèse des NPs par cette voie chimique (et par d'autres) est d'éviter l'aggrégation au cours de la réaction de décomposition. Afin de s'affranchir à ce problème, des molécules appelées ligands ou stabilisants doivent être introduits dès le début de la synthèse pour protéger la surface des NPs et limiter leurs interactions. Il existe différents types de stabilisation qui dépendent de la nature des molécules utilisées et de leurs interactions avec les NPs. Ces stabilisations sont présentées dans le paragraphe suivant.

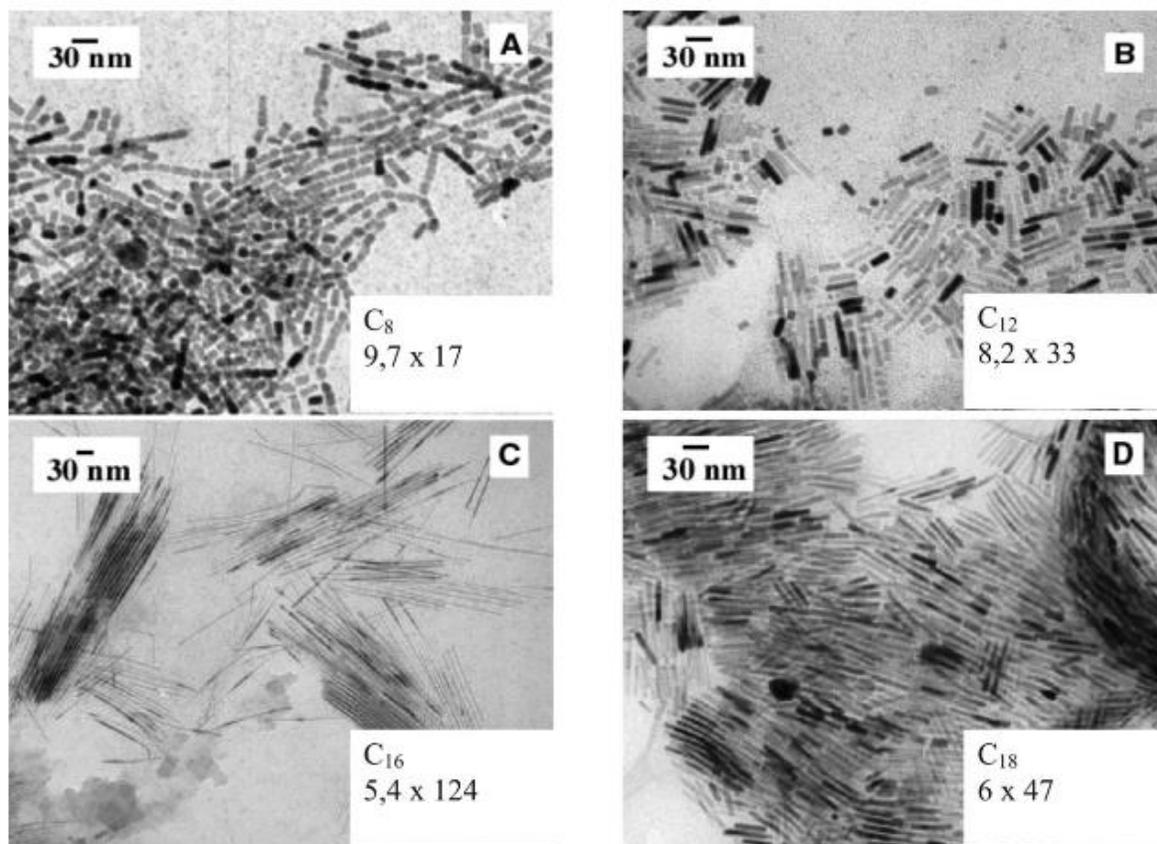


Figure 7: Nano batonnets de cobalt synthétisés en présence d'un mélange d'acide oléique et de (A) octylamine; (B) dodécylamine; (C) hexadécylamine; (D) octadécylamine.⁶²

2. Stabilisation des nanoparticules en solution

Généralement, les nanoparticules qui sont décrites dans la littérature sont rendues solubles et stables contre l'agrégation grâce à un revêtement de ligands protecteurs. En modulant les cinétiques de l'étapes de croissance, les ligands sont d'abord déterminants pour contrôler la taille, la forme et la distance interparticules d'un système colloïdal formé de NPs inorganiques. Selon la théorie DLVO (Deryagin-Landau-Verwey-Overbeek), qui décrit l'agrégation des dispersions aqueuses et les interactions entre les surfaces chargées, la stabilité résulte de la somme de répulsions électrostatiques et de l'attraction de Van der Waals. En effet, cette théorie relie la stabilité colloïdale au potentiel (VT) d'interaction entre deux sphères chargées en solution. Ce potentiel est la résultante de plusieurs contributions antagonistes, induites d'une part par les interactions attractives et d'autre part par les interactions répulsives.

$$V_T = V_R + V_A$$

V_R : potentiel d'interaction répulsif résultant d'une stabilisation électrostatique (présence d'ions) ou de stabilisation stérique (polymères...) à la surface des particules.

V_A : potentiel résultant des forces attractives dû aux interactions de Van der Waals.

La théorie DLVO suggère que la collision entre les particules est limitée par une barrière énergétique. Cependant, si les particules possèdent une énergie leur permettant de dépasser ladite barrière énergétique, les forces d'attraction deviennent dominante et elles finissent par coalescer. Dans le cas inverse, la dispersion colloïdale résistera à la floculation et la solution est alors stable. En effet, la stabilisation d'une solution colloïdale revient à augmenter les forces répulsives entre les NPs. Ceci peut s'effectuer via deux stratégies de stabilisation qui sont parfois complémentaires :

a) Stabilisation électrostatique

La répulsion électrostatique est un phénomène qui aura lieu lorsque les NPs sont dispersées dans des solvants polaires. Elle est assurée par l'adsorption de charges électrostatique provenant d'un ligand à la surface des NPs. La NP est formée alors d'une couche d'ions immobilisés appelée couche de Stern et d'une couche d'ions plus au moins mobiles appelée couche de Gouy

Chapman (figure 8). La différence de potentiel entre les deux couches enveloppant la surface de la NP représente le potentiel Zeta. Plus ce dernier est important, plus la répulsion entre les NPs est importante empêchant ainsi leur agglomération.

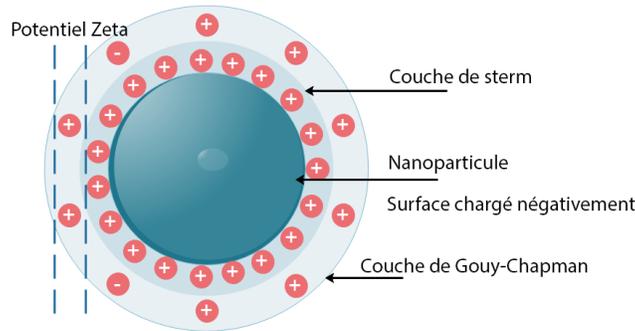


Figure 8: Stabilisation électrostatique de NPs métalliques.

b) Stabilisation stérique

En utilisant des ligands encombrants tels que les polymères et les dendrimères qui vont s'adsorber à la surface des NPs, des barrières mécaniques se créent empêchant ainsi l'agrégation des NPs (figure 9). La surconcentration locale en chaîne de ligand entre les NPs crée des couches qui interdisent la mise en contact direct de leurs surfaces.

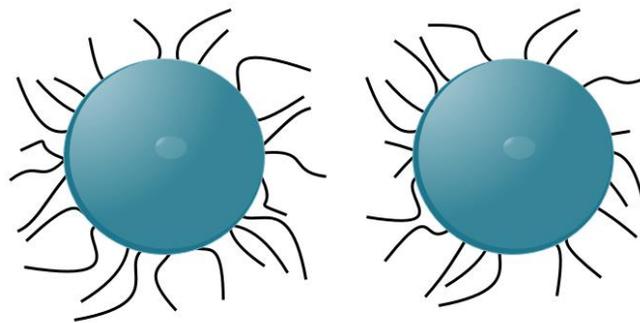


Figure 9: Représentation schématique de la stabilisation stérique de NPs.

Si les ligands utilisés sont à la fois encombrants et porteurs de charges, la stabilisation est dite électro-stérique puisque résultant de la combinaison des deux stratégies précédentes. De plus, il est important de considérer que la stabilisation des NPs peut être réalisée en utilisant des petites

molécules comme ligands ou bien des entités macromoléculaires telles que des polymères. Chacune de ces deux options est développée dans les paragraphes suivants.

2.1. Stabilisation par des molécules organiques

Comme décrit précédemment les ligands de surface jouent un rôle très important sur le contrôle de la taille et la forme³⁰ des nanoparticules pendant la synthèse en agissant cinétiquement sur l'étape de croissance.³⁰ Ils protègent les nanoparticules contre l'oxydation,⁶⁶ empêchent la lixiviation dans la solution environnante⁶⁷ et/ou même renforcent les propriétés des nanoparticules.⁶⁸ La nature et la force de la liaison entre le ligand et la surface de la NP sont fortement corrélées aux caractéristiques individuelles de chaque type de NP.^{68,69} Par exemple, les groupements carboxyle et hydroxyle ont une forte affinité de liaison pour les NP d'oxyde de fer, tandis que les thiols ont une forte affinité pour les surfaces d'or. La force de liaison entre le ligand et la NP est essentielle pour la stabilité colloïdale à long terme. Lorsque les NPs sont revêtues de ligands à faible affinité, elles doivent être stockées soit sous forme de poudre, soit dans une quantité excessive de ligand libre en solution. L'utilisation des ligands polydentates ou multivalents (contenant plusieurs points d'ancrage) peut en outre contribuer à augmenter la force de liaison et donc la stabilité des particules colloïdales. Le tableau⁷⁰ ci-après présente une vue d'ensemble sur certains groupes d'ancrage pour la fixation des ligands à la surface des nanoparticules. On distingue deux types d'interaction du ligand avec la surface de la nanoparticule soit par chimisorption qui lie les deux par des liaisons covalentes ou par physisorption qui concerne d'autres types de liaisons non covalentes comme les liaisons ioniques.

Tableau 1: Points d'ancrage entre les NPs métalliques et les ligands.

Composition de la NP	Groupe d'ancrage pour la liaison ligand-NP
Métaux nobles	thiol (-SH) amine (-NH ₂) carboxyl (-COOH) phosphine (-PR ₃)
Quantum dots	phosphine oxide (O = PR ₃) thiol (-SH) phosphonyl (-PO(OR) ₂) carboxyl (-COOH)
Oxydes de métaux	carboxyl (-COOH)

	hydroxyl (-OH) phosphonyl (-PO(OH) ₂) amine (-NH ₂)
--	---

Parmi les ligands qui établissent des liaisons fortes avec les surfaces des NPs on peut citer les dérivés de thiol qui ont une grande affinité pour l'or en le stabilisant stériquement. Grâce à cette affinité, Brust et Schiffrin,⁴⁶ ont mis au point la première synthèse de NPs d'or en milieu organiques stabilisées par des alcane thiols (figure 10). Les NPs ainsi obtenues sont ultra petites faisant entre 1 et 5 nm de taille. Elles sont stables thermiquement et peuvent être redispersées dans différents solvants. Les dérivés d'amine peuvent stabiliser les NPs en établissant des liaisons moins fortes que celles établies par des thiols avec leurs surfaces. Parmi les amines les plus utilisées comme ligand pour la synthèse des NPs, on peut citer l'oleylamine: M. Aslam et al.⁷¹ l'ont utilisée pour la stabilisation stérique des NPs d'Au dispersée dans l'eau qui sont de forme sphérique et font 14 nm de taille environ. Les acides aminés également : lysine,⁷² tyrosine,⁷³... peuvent être utilisés comme ligands ou l'interaction avec la surface de la nanoparticule s'effectue par le groupement NH₂.

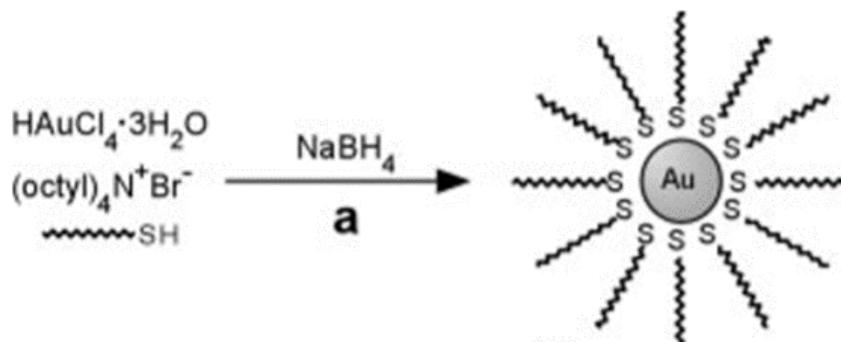


Figure 10: Synthèse de NPs d'or en solution par la méthode de Brust-Schiffrin.⁴⁶

Les ligands utilisés dans cette thèse sont de type polymère. Les spécificités de cette stabilisation est détaillée dans le paragraphe qui suit.

2.2. Stabilisation par des polymères

L'ancrage des polymères à la surface des NPs présente plusieurs avantages par rapport aux petits ligands moléculaires : i) ils améliorent généralement la stabilité colloïdale des NPs à long terme ainsi que leurs dispersions. ii) leur plus grande ingénierie permet de mieux moduler la surface des NPs pour promouvoir des interactions interparticulaires. Moduler la composition chimique

ou la fonctionnalité d'un polymère permet en effet de contrôler avec précision les interactions entre les particules.⁷⁴ iii) dans certains cas les polymères permettent d'améliorer la biocompatibilité des NPs et de réduire leurs cytotoxicités pour des applications médicales.^{75,76} La stabilisation des NPs par des polymères peut se faire par le biais de différentes interactions chimiques qui peuvent être faibles (liaisons non covalentes) ou fortes (liaisons covalentes). Parmi les interactions fortes nous nous intéressons aux liaisons de coordination qui requièrent la présence d'un ligand (point d'ancrage sur la surface de la nanoparticule) soit en bout de chaîne (figure 11 a) ou sur les chaîne latérale (figure 11 b) du polymère. Cette chimie de coordination implique de faire varier les fonctions (ligands) introduites par le polymère selon le type de métal avec lequel le polymère doit interagir.

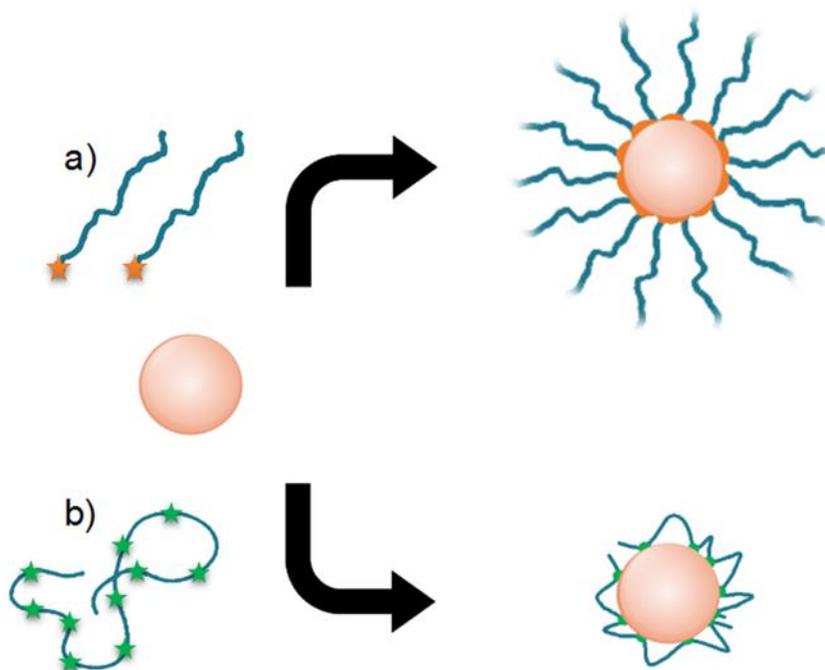


Figure 11: Liaisons des polymères et la surfaces des NPs établie par l'intermédiaire des points d'ancrage situés en bout de chaîne (a) ou sur la chaîne latérale (b).

a) Nature chimique de l'interaction

Comme présenté sur le tableau 1, c'est la présence de groupes fonctionnels carbonyle, amine, éther, hydroxyle et thiol dans la structure du polymère qui permet d'établir une interaction spécifique de coordination avec les surfaces métalliques. Pour bien caractériser ces interactions, les techniques spectroscopiques (par exemple, FT-IR, Raman) et les outils de chimie

computationnelle ont été très utiles pour élucider à la fois les forces motrices au niveau atomique et électronique. Par exemple, Borodko et ses collaborateurs ont démontré que la formation de nanoparticules de Pt stabilisées par du poly(*N*-vinyl pyrrolidone) (PVP) est favorisée grâce à la liaison de coordination établie entre les chaînes latérales du polymère et les atomes de platine de surface. Par spectroscopie Raman, ces auteurs ont en effet observé un changement sélectif des modes vibratoires du carbonyle du PVP, preuve de la formation de l'interaction covalente carbonyl-Pt.⁷⁸ Comme mentionné ci-dessus, les interactions des nanoparticules métalliques avec les ligands contenant des atomes de soufre méritent une attention particulière. Les preuves présentées par de nombreux auteurs font état de la formation d'une liaison covalente entre les atomes de soufre et du métal. Ce comportement pourrait également être extrapolé pour les polymères contenant des atomes de soufre dans leur structure chimique en présence de nanoparticules métalliques. Cho et ses collaborateurs ont rapporté la préparation d'un film conducteur composé de nanoparticules métalliques déposées sur une surface de polymères dérivés du thiophène. Ce groupe a effectué le dépôt d'une solution de sels métalliques d'Ag et d'Au sur du poly(pyrrole) (PPy), du poly(3-méthylthiophène), (P3MeT) et de poly(3,4 éthylènedioxythiophène) (PEDOT) par voie électrochimique. Ils ont constaté qu'une plus grande quantité de nanoparticules de métal était fixée à la surface des polymères fonctionnalisés au thiophène (c'est-à-dire P3MeT et PEDOT) par rapport au PPy. D'après ces résultats, les auteurs ont proposé qu'un phénomène de chimisorption se produise par la génération de liaisons covalentes de S-Au et de S-Ag.⁷⁹

b) Stabilisation stérique

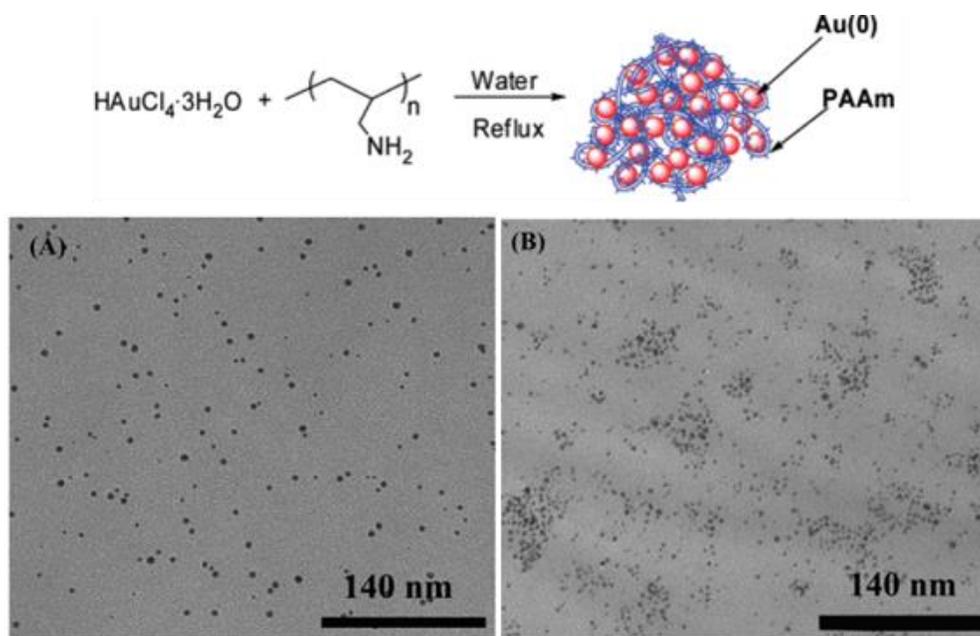
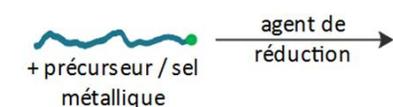


Figure 12 : Images MET de nanoparticules d'Or obtenues par réduction d'un sel métallique en utilisant le poly(allylamine) comme ligand à différentes concentrations : (A) 0.16 M and (B) 0.32 M.⁸⁰

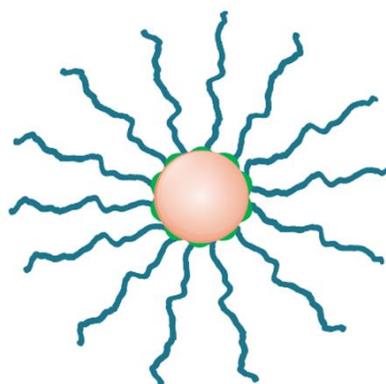
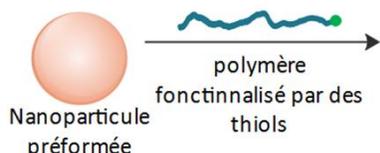
Ce type de stabilisation concerne généralement les polymères qui établissent des liaisons fortes (coordination avec la surface de la nanoparticule). L'interaction polymère-nanoparticule peut se former pendant la synthèse des NPs ou le polymère joue le rôle du stabilisant (synthèse in-situ). Des NPs d'or stables dans l'eau ont été produites par cette approche en utilisant le poly(allylamine) qui jouait le rôle de stabilisant et de réducteur. Des images MET représentatives sont présentées en figure 12 ci-dessus.⁸⁰

Deux autres stratégies de stabilisation peuvent être employées dans le but de stabiliser les NPs par des liaisons fortes : i) le « grafting to » : le polymère intervient après la synthèse pour disperser les NPs préformées (eg. auto-assemblage) ; ii) le « grafting from » : qui consiste en la synthèse du polymère amorcée par la NP (figure 13).

Synthèse in-situ



Grafting-to



Grafting-from

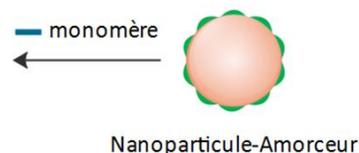


Figure 13 : Les différentes méthodes de stabilisations des nanoparticules métalliques par des polymères.

Dans le premier cas (grafting to) les polymères possédant des fonctions thiol sur leur chaîne par exemple, interagissent directement avec la surface de la NP préformée, permettant ainsi l'obtention des nano-objets hybrides de taille contrôlée. Des NPs d'Or enrobées par du polystyrène ou du polyéthylène glycol ont été synthétisées par Lennox et son équipe. Une solution du polymère fonctionnalisé par des groupement thiols (PEO_nSH ou PS_nSH) a été ajoutée à une solution aqueuse de NPs d'Or stabilisées par DMAP (4-(N,N-diméthylamino)pyridine). Ensuite, l'eau est éliminée par rota-vapeur et le solide récupéré est purifié pour obtenir $\text{PEO}_n\text{S-Au}$ ou $\text{PS}_n\text{S-Au}$.⁸¹ D'un autre côté, la stratégie du « grafting from » consiste à utiliser des NPs ayant des amorceurs de polymérisation greffés à leurs surfaces par l'intermédiaire de groupements thiol ou disulfure par exemple. Ces NPs peuvent servir comme amorceurs pour la polymérisation de plusieurs monomères. Les chaînes de polymères vont croître directement sur la surface de la NP.

Pour obtenir des NPs d'or enrobées d'une couronne de poly(méthacrylate de 2-(diméthylamino)éthyle) (PDMA), Wang et al. ont utilisé cette stratégie. Les systèmes ainsi obtenus sont sensibles au pH⁸² et peuvent être redispersés dans plusieurs solvants.⁸³

c) Stabilisation électrostatique

La stabilisation par des polymères peut être, comme dans le cas de petites molécules, de type électrostatique. Les polymères utilisés dans ce cas de figure sont généralement de type poly-électrolytes. Plusieurs classes de polymères sont souvent utilisés parmi lesquels la poly(aniline)

(PANI),⁸⁵ le poly(terthiophène),⁸⁶ le poly(dithiafulvène)⁸⁷ ou encore le poly(diallyldiméthylammonium) (PDDA).⁸⁸ En ayant recours à cette approche de stabilisation électrostatique, il a été montré à plusieurs reprises que la taille et/ou la forme des NPs dépendent du ratio de la concentration du polymère stabilisant par rapport à la concentration du métal. Par exemple, une solution aqueuse de K_2PtCl_6 et de polyacrylate de sodium a été préparée à température ambiante. Ensuite, le précurseur a été réduit sous un flux de H_2 (synthèse *in-situ*). L'étude a été effectuée sur deux échantillons. Sur le premier, la MET a révélé la présence de deux formes de NPs de Pt : tétraédrique et cubique, mais avec une abondance de la forme cubique. Le deuxième échantillon est préparé à partir du premier mais en le concentrant en polymère. Les auteurs ont obtenu une majorité de NPs tétraédriques avec une moyenne de taille plus petite.⁸⁹

Après avoir présenté les différentes méthodes de synthèse et de stabilisation des NPs nous nous intéressons par la suite à leurs propriétés qui dépendent non seulement du type du métal mais aussi du type du ligand.

3. Propriétés des nanoparticules métalliques

Du fait de leurs très petites tailles et de leurs surfaces spécifiques très importantes, les NPs métalliques se caractérisent par des propriétés physiques et chimiques qui dépendent étroitement de la nature du métal et de la taille de la NP. Dans cette partie nous nous intéressons aux propriétés des NPs synthétisées dans le cadre de ce travail : NPs de Pt, d' Au et d' Ir.

3.1. Nanoparticules de platine

Tout d'abord, les NPs de platine ont été étudiées pour leurs propriétés électriques. Un comportement SET (Single Electron Tunneling) de ces NPs a été observé à température ambiante. En effet, quand la taille des particules diminue de 1,34 à 0,54 nm, le courant tunnel augmente.⁹⁰ Plus tard, des NPs de Pt ultra-petites ont été synthétisées en utilisant des thiols fonctionnalisés (HSPHCOOH...) à la surface et il a été prouvé qu'il est possible de contrôler les propriétés électriques de cet assemblage en modifiant ses constituants. En jouant sur les ligands, la charge de la NPs change ainsi que ses propriétés. Ces systèmes se comportent comme des condensateurs et peuvent être intégrés plus tard dans des dispositifs électroniques.⁹¹ Les nanoparticules de Pt ont été préparées à partir d'une solution de K_2PtCl_4 contenant du

polyacrylate de sodium comme ligand. L'effet du rapport molaire Pt/polymère, le poids moléculaire moyen du polymère et la température sur la forme et la taille des NPs a été étudié. Lorsque le rapport molaire Pt/polymère est égal à 1/12, des nanoparticules cubiques de platine d'une taille moyenne de 10,3 nm étaient principalement formées (25°C, Mw=5100). Ces NPs sont actives électro-chimiquement. Les mesures de l'électrode à disque tournant dans une solution de H₂SO₄ saturée en O₂ ont révélé que les nanoparticules cubiques avaient une forte activité catalytique pour la réaction de réduction de l'oxygène (ORR).⁹²

Les NPs de platine sont actives aussi en catalyse hétérogène. Récemment, des NPs de Pt supportées sur TiO₂ ont été utilisées comme catalyseurs pour la réaction d'hydrogénation d'acétophénone. Plus tard et dans le but d'améliorer la réactivité des catalyseurs, des NPs de Pt supportées sur carbone ont été préparées. La synthèse est faite par imprégnation du support carboné dans une solution aqueuse de H₂PtCl₆ suivi d'une étape de réduction sous H₂ à 200°C. La taille moyenne des NPs obtenues est égale à 5 nm. L'activité catalytique de ces NPs a été testée pour ladite réaction utilisant l'acétophénone comme substrat en présence de KOH et de 2-propanol à 76°C.⁹³

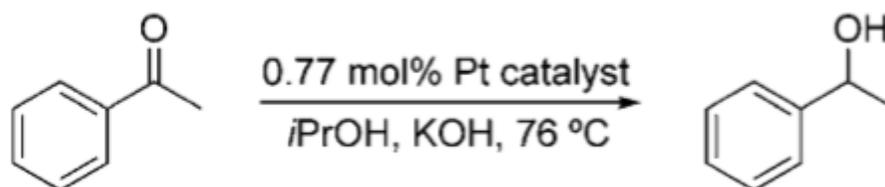


Schéma 1 : Réaction d'hydrogénation d'acétophénone en 1-phényléthanol catalysée par des nanoparticules de platine.⁹³

L'acétophénone a été transformée en 1-phényléthanol (schéma 1) en huit cycles consécutifs sans perte apparente de l'activité du catalyseur. En outre, six cétones aromatiques différentes ont également été réduites avec succès.

3.2. Nanoparticules d'or

Les propriétés optiques des NPs d'or sont influencées par un phénomène physique qui est la résonance plasmon de surface. Ce phénomène correspond à la polarisation du métal sous l'effet de la lumière et provoque une oscillation collective des électrons de conduction (figure 14).⁹⁴

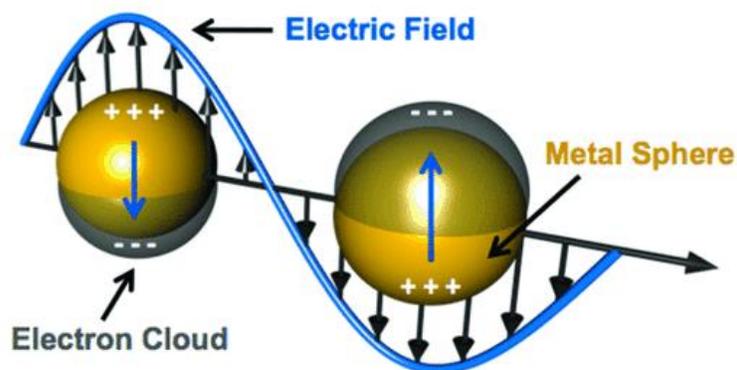


Figure 14: Résonance plasmon de surface de nanoparticules d'or.⁹⁴

Ces propriétés dépendent de la taille et de la forme des NPs et sont nettement différentes de celles du matériau massif. A des tailles plus petites que 3 nm, la résonance de plasmon a tendance à se décaler vers le bleu. Ainsi, pour des NPs de 2,2 nm, la résonance se décale vers 480 nm et devient à peine détectable. Si la taille dépasse les 80 nm, la section efficace d'absorption se décale légèrement vers le rouge. En effet, pour les NPs d'or faisant 100 nm de taille, le maximum d'extinction se situe à 580 nm (figure 15).⁹⁵

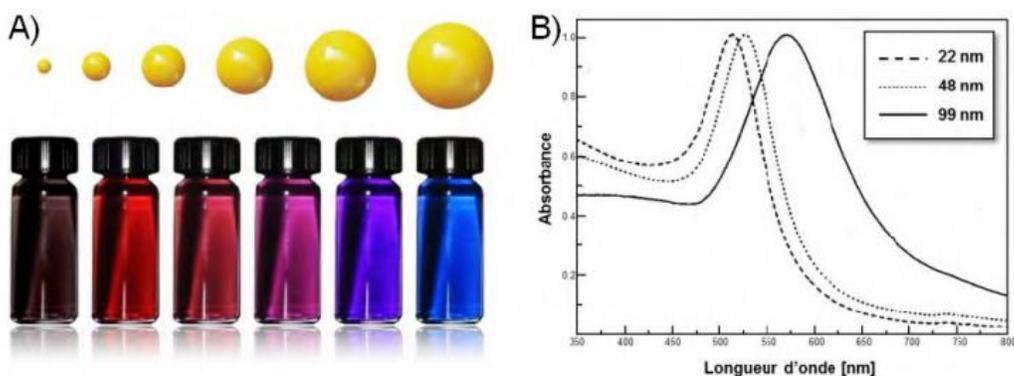


Figure 15: Différentes couleurs de NPs d'au en fonction de leurs tailles (A) et spectres d'absorption de NPs à différents diamètres (B).⁹⁵

Les NPs d'au (plasmoniques) aux surfaces fonctionnalisées, présentent des propriétés thérapeutiques et sont utilisées parfois dans les diagnostics médicaux (figure 16). Dans ce cas, différents polymères ont été utilisés pour stabiliser ces NPs d'au.⁹⁶ Les polymères sont aussi indispensables car ils offrent un environnement hydrophile et/ou lipophile qui facilitent la diffusion des molécules anticancéreuses par exemple ou ils servent comme sites d'ancrage ...

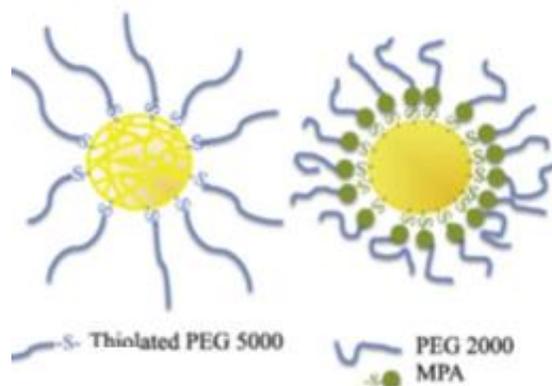


Figure 16: Représentation schématique de NPs d'Or stabilisées par des polymères, utilisées pour des diagnostics médicaux.⁹⁶

Dumesic et ses collaborateurs, ont démontré que les NPs d'Or anisotropes sont très actives lorsqu'elles sont utilisées comme catalyseur pour l'oxydation du CO à température ambiante.⁹⁷ Ces NPs sont aussi actives en réaction de réduction. Les travaux de Rashid et al. rapportent que leurs nanoparticules d'Or hexagonales étaient plus actives que les nanoparticules sphériques dans la réduction des nitrophénols par le borohydrure de sodium en amines correspondantes.⁹⁷

3.3. Nanoparticules d'iridium

Les nanoparticules d'iridium se sont révélées prometteuses dans les applications médicales y compris l'imagerie par rayons X, la radiothérapie... Anna L. Brown et al. ont mis au point une synthèse de NPs d'Ir ultra petites (2 nm) en milieu aqueux par réduction du chlorure d'iridium (III) à l'aide de borohydrure comme agent réducteur. Des essais de toxicité métabolique in vitro ont montré qu'elles sont bien tolérées à des concentrations allant jusqu'à 10 μM . En outre, ces dernières ont été évaluées dans un essai hémolytique et n'ont pas d'impact significatif sur les globules rouges lorsqu'elles sont exposées à des concentrations allant jusqu'à 100 μM . Dans l'ensemble, ces résultats confirment le potentiel d'application in vivo de ce nanomatériau.⁹⁸

Les NPs d'Ir qui sont stabilisées par des MOFs (IrNPs@ZIF - zeolitic imidazole framework) ont montré une activité et une sélectivité pour les réactions d'hydrogénation de cyclohexane et de phénylacétylène dans des conditions douces de température et de pression. Pour le cyclohexène 100% de conversion en cyclohexane a été obtenue. En ce qui concerne le phénylacétylène 90% de styène a été obtenu et 10% d'éthylbenzène (schéma 2,3).⁹⁹

Les NPs d'Ir sont actives aussi en échange isotopique. Dans un exemple reporté par Valero, M. et al. les NPs sont stabilisées par des carbènes NHC et elles ont montré une activité catalytique

unique, permettant une incorporation sélective et efficace des isotopes d'hydrogène sur les anilines en utilisant la source isotopique D₂ ou T₂.¹⁰⁰

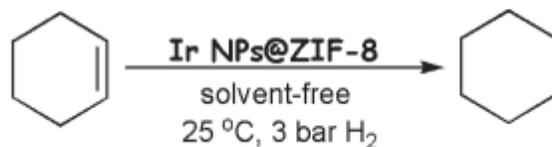


Schéma 2: Utilisation de IrNPs@ZIF-8 comme catalyseur pour la réaction d'hydrogénation du cyclohexène en cyclohexane dans des conditions douces (T=25°C, 3 bars de H₂).⁹⁹

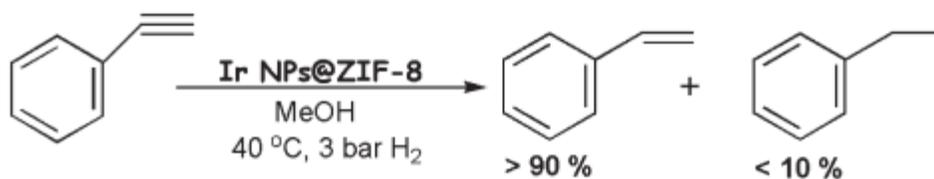


Schéma 3: Utilisation de IrNPs@ZIF-8 comme catalyseur pour la réaction d'hydrogénation du phenylacétylène dans le méthanol à 40°C sous 3 bars de H₂.⁹⁹

Les nanoparticules métalliques peuvent être préparées facilement en grandes quantités à partir de divers sels ou précurseurs métalliques par des méthodes relativement simples. Leurs dimensions peuvent être contrôlées d'un à plusieurs centaines de nanomètres, avec une distribution de taille assez étroite. Leurs propriétés optiques, électroniques et catalytiques très intéressantes dépendent non seulement de leurs tailles et formes mais aussi de leurs organisation et structuration. Donc, la maîtrise de leurs organisations spatiales semble être un facteur clé pour préserver leurs propriétés individuelles à l'état massif et faire émerger de nouvelles caractéristiques résultant de l'interaction entre les NPs et les matrices utilisées.

4. Auto-assemblage des nanoparticules métalliques

L'auto-assemblage est un principe fondamental d'auto-formulation dans lequel des composants chimiques simples, appelés éléments de construction (molécules, nanoparticules métalliques, colloïdes, polymères) s'organisent spontanément dans un processus qui est dirigé par des interactions physico-chimiques clés sur des échelles multiples (du nano au macro). L'auto-assemblage est un outil synthétique révolutionnaire depuis qu'il a été mis en lumière par les travaux de Langmuir et Blodgett en 1935 qui ont étudié la formation d'arrangements serrés de

molécules amphiphiles sur des surfaces liquides et solides.¹⁰¹ L'auto-assemblage est une méthodologie en deux étapes qui repose sur la conception d'éléments de construction spécifiques (1ère étape de la méthodologie) qui pourront ensuite subir, spontanément, des assemblages contrôlés par des liaisons chimiques faibles non covalentes (2ème étape). L'auto-assemblage est donc un processus par lequel les nanoparticules inorganiques peuvent spontanément s'organiser en structures ordonnées. Il peut se produire grâce aux interactions inter-particules ou il peut être induit par un élément externe.¹⁰² **L'auto-assemblage des nanoparticules inorganiques est une méthode de choix pour contrôler les propriétés collectives de ces dernières et pour les intégrer dans des matériaux qui deviendront fonctionnels.** A l'issue de l'auto-assemblage, de nouvelles propriétés peuvent aussi émerger, résultant de l'interaction entre, par exemple, les excitons, les moments magnétiques ou les plasmons de surface de nanoparticules individuelles.^{103,104} Dans ce contexte, les NPs sont de bons candidats pour la synthèse des nanocomposites fonctionnels lorsqu'elle sont combinées à des matrices organiques, en particulier grâce à différents ligands parmi lesquels on peut citer l'ADN, les petites molécules organiques, les protéines, les polymères...

4.1. Auto-assemblage en solution

Dans cette partie nous décrivons l'auto-assemblage des NPs en solution gouverné par l'équilibre entre les forces d'attraction (covalentes, hydrogène ou dipôle - dipôle) entre les NPs ou également des forces répulsives (électrostatique ou stériques...). L'auto-organisation des NPs génère alors une variété de structures : en chaînes, en vésicules, en feuillets ou en cristaux 3D comme le montre la figure 17.

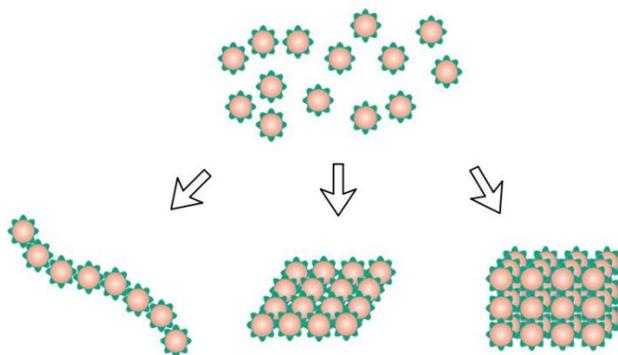


Figure 17: Représentation schématique d'auto-assemblage de NPs en solution guidé par des interactions inter-particules.

Pour commencer, la figure 18 montre un auto-assemblage de nano bâtonnets d'Or ayant des groupements de bromure de cétyltriméthylammonium (CTAB) sur les côtés et des polystyrènes greffés aux terminaisons. L'addition de l'eau (mauvais solvant pour le polystyrène) à une solution de NPs d'Or dans le DMF aboutit à la formation des chaînes. Tandis que l'ajout d'eau à une solution de nano bâtonnets dans le tétrahydrofurane (THF) (un mauvais solvant pour le CTAB) a déclenché l'assemblage de ces nanoobjets en « paquets ».^{105,106}

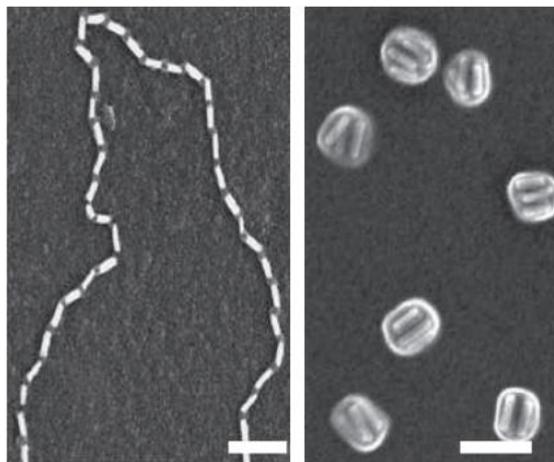


Figure 18 : Images au microscope électronique à balayage (MEB) de l'auto-assemblage de nano bâtonnets d'or fonctionnalisés aux deux extrémités par des molécules de polystyrène, auto-assemblage des NB en chaîne (gauche) et en paquet (droite). L'échelle est de 100 nm.¹⁰⁵

Concernant les autres structures qui peuvent émerger de l'AA des NPs en solution, Tang, Z et al. ont signalé que la combinaison de l'interaction électrostatique et de l'attraction hydrophobe entre les NPs de CdTe revêtues de 2-(diméthylamino) éthanethiol de forme tétraédrique entraîne la formation spontanée de feuillets en 2D. Ces feuillets présentent une robustesse mécanique considérable et conservent les propriétés des NPs.¹⁰⁷ Récemment, la formation des structures cubiques en 3D formées par des NPs a été réalisée par l'intermédiaire des molécules d'ADN attachées à la surface de ces NPs.¹⁰⁸ Les séquences complémentaires de reconnaissance d'ADN ont fourni la force motrice pour l'assemblage des particules. La variation des séquences ou de la longueur des segments lieurs a été utilisée pour moduler l'interaction ADN-NP. La figure 19 montre une structure cubique formée par des NPs d'Or. Sur la figure de modélisation, les sphères bleues et rouges représentent des nanoparticules d'or recouvertes de brins complémentaires d'ADN.¹⁰⁹

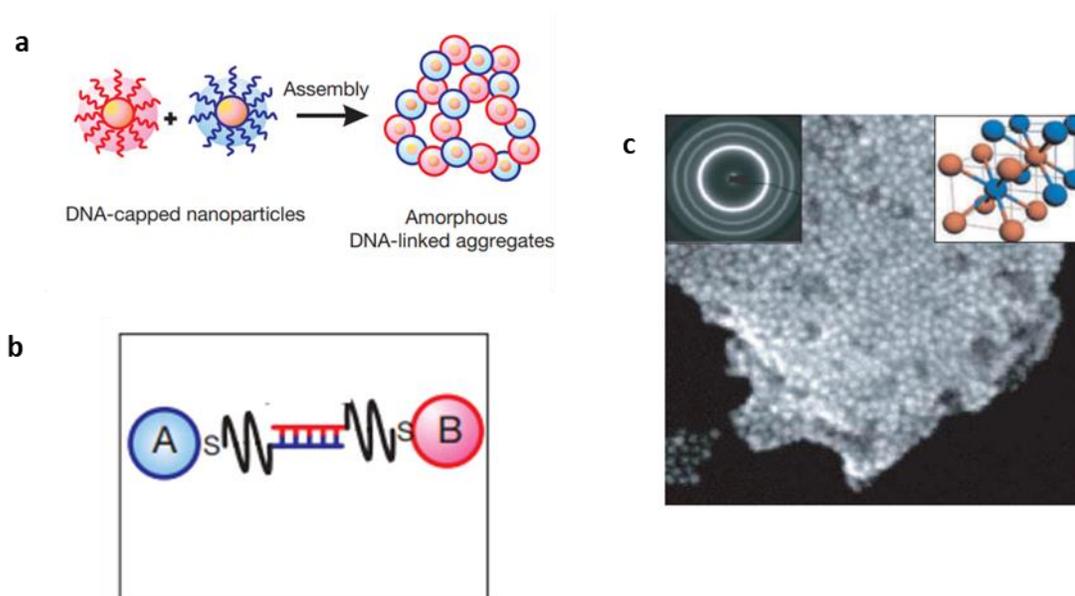


Figure 19 : a, système d'assemblage des nanoparticules coiffées d'ADN. b, Les liaisons d'ADN entre les nanoparticules avec des séquences de reconnaissance pour les ensembles A (bleu) et B (rouge). c, image MEB de NPs d'Or auto-assemblées (la barre d'échelle est de 100 nm). Une illustration du réseau cubique centré (à droite). Les sphères bleues et rouges représentent des nanoparticules d'or recouvertes de couches d'ADN.¹⁰⁹

L'utilisation des ligands stabilisants sensibles aux paramètres externes offre un moyen de guider ou de moduler l'auto-assemblage des particules. Parmi le grand nombre de stimuli facilement accessibles, on peut identifier la température, la polarité du solvant ou même la concentration en ions comme des déclencheurs appropriés pour les processus d'assemblage. Les forces intermoléculaires impliquées, qui peuvent être modulées par ces stimuli, sont liées aux interactions hydrophobes, à la liaison hydrogène ou aux interactions entre dipôles moléculaires... Les interactions moléculaires sensibles à la température sont souvent utilisées dans les auto-assemblages dirigés. Citons à titre d'exemple l'ADN dont la température de fusion peut être utilisée comme « un interrupteur » pour activer et/ou désactiver les interactions entre les brins complémentaires. En termes de processus d'assemblage, le mélange de différentes solutions de nanoparticules, entourées de brins d'ADN, entraîne une agrégation. Une fois que la solution est chauffée, une dénaturation de l'ADN aura lieu permettant ainsi la dispersion de particules. Cette approche a été appliquée à l'agrégation contrôlée et réversible de nanoparticules d'or sphériques¹¹⁰ (figure 20) ou en forme de tige.¹¹¹

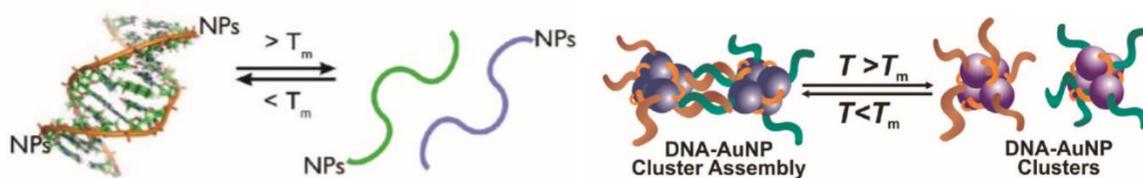


Figure 20 : Schéma illustrant l'assemblage et le désassemblage réversibles de NPs d'Or stabilisées par de l'ADN.¹¹⁰

Considérons maintenant le pH de la solution et son effet sur le mécanisme d'assemblage. La stabilité colloïdale des nanoparticules métalliques fonctionnalisées avec des ligands (coordinés à la surface par des liaisons hydrogènes) dépend fortement du pH de la solution environnante. JR2EC est un polypeptide en hélice riche en acide glutamique et sensible au pH. En utilisant ce type de polymère Liedberg et al. ont démontré qu'ils pouvaient contrôler des auto-assemblage de NPs d'Or (figure 21).

1
H₃N⁺-N-A-A-D-L-E-K-A-I-E-A-L-E-K-H-L-E-A-K
19
20 23
-G-P-C-D
42
OOC-G-A-R-E-F-A-E-F-A-Q-E-L-Q-K-E-L-Q-A-A
24

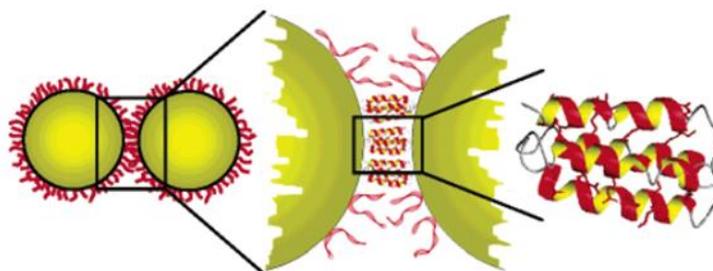


Figure 21 : Représentation schématique de NPs d'Or fonctionnalisées par des polypeptides dont l'auto-assemblage est sensible au pH.¹¹²

À pH neutre, les particules fonctionnalisées par des peptides ont donné lieu à un pic intense d'absorption avec un maximum proche de 520 nm, ce qui suggère que les particules étaient dispersées. Lorsque la valeur du pH a été abaissée en dessous de 5, un décalage important du maximum de résonance plasmonique s'est produit, ce qui peut être attribué à l'agrégation des particules. Cependant, la diminution de la valeur du pH à 3,5 entraîne une charge positive de JR2EC et la répulsion électrostatique entre les nanoparticules d'or ce qui permet de rompre l'agrégation. Par conséquent, la position du maximum d'absorption se rapproche de la valeur observée à pH 7.¹¹²

4.2. Auto-assemblage dirigé

L'auto-assemblage dirigé consiste à utiliser des éléments externes pour soit aider ou moduler le processus d'auto-assemblage intrinsèque d'un système donné. Ces éléments externes peuvent

être des champs externes (magnétiques ou électrique). L'auto-assemblage peut être également induit par effet de capillarité : ce sont des forces exercées par des effets de tension interfaciale ou superficielle qui conduisent à un auto-assemblage dirigé aux interfaces ou en films minces. L'utilisation des gabarits est aussi possible. Ce sont des objets à surface modifiée (1D, 2D, 3D) contenant des sites actifs adaptés au dépôt sélectif de nanoparticules.

4.2.1. Auto-assemblage induit par un champ externe

a) Champ électrique

Les champs électriques induisent la polarisation des nanoparticules, de sorte que celles qui sont adjacentes interagissent par des interactions dipôle-dipôle et forment des chaînes alignées et parallèles aux lignes de champ. En effet, l'intensité des interactions augmente avec la polarisation croissante des nanoparticules tandis que la longueur des assemblages augmente avec l'intensité du champ électrique, la concentration et la permittivité diélectrique du milieu. Le courant alternatif (c.a.) et le courant continu (c.c.) ont tous deux été utilisés pour l'assemblage des nanoparticules.^{113,114} Plusieurs paramètres peuvent être alors impliqués dans le contrôle de l'interaction entre les particules et la forme de l'auto-assemblage à savoir la force et la fréquence du champ, la forme de la NP et les propriétés diélectriques du solvant. J. Dugay et al.¹¹⁵ ont utilisé cette technique pour l'auto-assemblage induit des NPs de Co. Pour élaborer les échantillons, ils sont partis d'un seul lot de NPs de Co entourés d'oleylamine (échantillon C18). Les NPs présentaient un diamètre moyen de $D = 10,3 \pm 1,5$ nm. Après des processus d'échange de ligands à l'aide de dodécylamine et de butylamine, ils ont obtenu deux autres échantillons dont les NPs sont stabilisées par des ligands plus courts (C12 et C4, respectivement). L'utilisation des NPs ayant la même distribution de taille leurs a permis d'éviter l'effet de la dispersion de taille sur les mesures de transport. Ensuite, ils ont utilisé des électrodes (figure 22 a), constituées de huit paires de peignes interdigités élaborés par photolithographie, pour les mesures de transport. La déposition des NPs sur ces peignes se fait par diélectrophorèse sous atmosphère inerte. Une image MET d'une partie du dispositif (C12) montre un auto-assemblage dense de NPs de Co (figure 22 b).

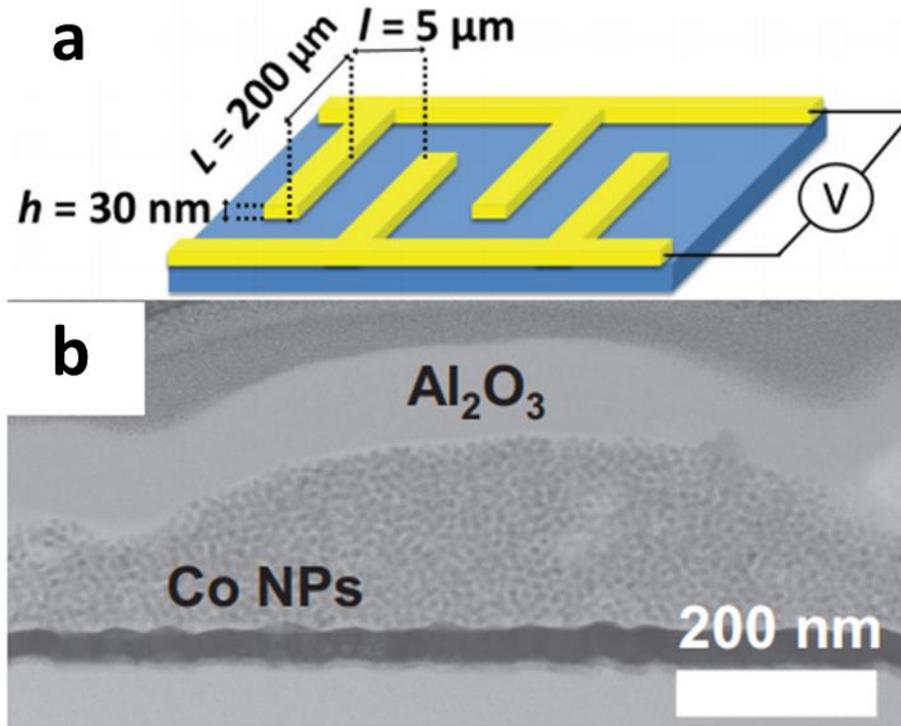


Figure 22: a) Schéma et dimensions des électrodes; (b) image MET des auto-assemblages induits des NPs de Co (C12).¹¹⁵

b) Champ magnétique

Le champ magnétique a été aussi utilisé pour assister l'auto-assemblage de différents types de NPs métalliques. Les NPs ferromagnétiques subissent un assemblage spontané, grâce aux associations dipôle-dipôle entre les particules. Néanmoins, les NPs paramagnétiques ont un moment magnétique qui s'oriente de façon aléatoire, et leur assemblage se produit lorsque le couple exercé par un champ magnétique dépasse l'énergie d'excitation thermique des nanoparticules. C'est ainsi que E. Anagnostopoulou et ses collaborateurs ont orienté l'assemblage de nano bâtonnets (NBs) de Co synthétisé par la méthode polyol. Le diamètre moyen des nano bâtonnets est situé entre 17 et 31 nm comme le montre l'image MET correspondante (figure 23 a). Les NPs sont ensuite lavées par du chloroforme puis redispersées dans le même solvant, séchées et mises sous champ magnétique de 1 T pour les aligner. La microscopie électronique à balayage (MEB) montre un auto-assemblage dense de NBs alignés et des surfaces lisses sans aucune fissure (figure 23 b).¹¹⁶

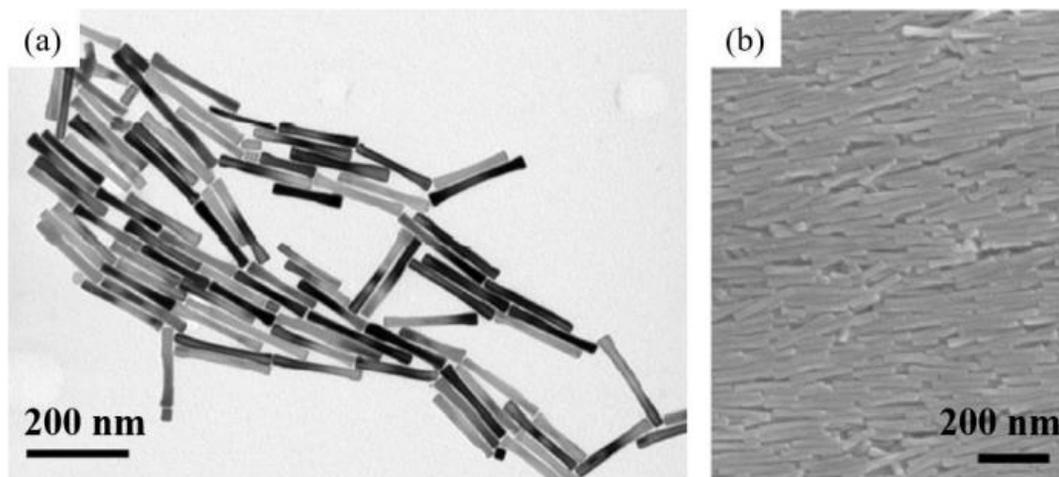


Figure 23: (a) Image MET des NBs synthétisés, (b) Image MEB d'un alignement dense de NBs orientés selon la direction du champ magnétique appliqué.¹¹⁶

c) Champ combiné

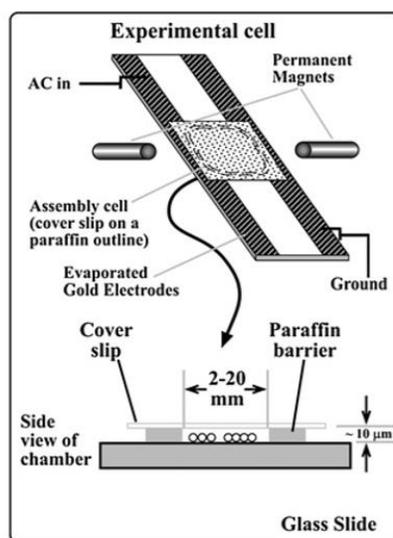


Figure 24: Cellule expérimentale utilisée pour l'induction de l'auto-assemblage de NPs de Janus par combinaison de champs électrique et magnétique.¹¹⁸

Une des évolutions prometteuses dans le domaine d'auto-assemblage dirigé par champ est de combiner les deux champs électrique et magnétique pour guider l'auto-organisation des NPs. Stoyan K. Smoukov et ses collaborateurs ont utilisé les deux champs pour orienter l'assemblage en chaîne des NPs magnétiques de Janus.¹¹⁷ Une cellule expérimentale construite au-dessus d'une lame de verre (figure 24) a été utilisée pour appliquer des champs magnétiques et électriques. Des aimants permanents étaient placés près des côtés de la lame avec deux électrodes coplanaires

en or (espace interélectrode de 3 mm) qui ont été déposées par évaporation de métal pour permettre l'application de champs électriques.¹¹⁸

4.2.2. Auto-assemblage aux interfaces

L'assemblage de nanoparticules aux interfaces liquide-liquide, liquide-air et liquide-solide peut être réalisé de différentes manières, à savoir la technique de Langmuir-Blodgett,¹¹⁹ l'auto-assemblage induit par sédimentation ou évaporation,^{120,121} et l'adsorption de nanoparticules.¹²² La technique de Langmuir-Blodgett a été utilisée pour former des monocouches de nanoparticules à l'interface eau-air et les transférer ensuite sur un substrat solide.¹¹⁹ Des réseaux de nanoparticules d'or et d'argent (1D et 2D) ont été formés à l'interface eau-air. Ces NPs sont enrobées par un polymère et forment un film flottant à la surface de l'eau. Des motifs de bandes bien alignées avec une orientation, une épaisseur et une périodicité réglables à l'échelle micrométrique ont été obtenus en transférant des nanoparticules du film sur un substrat par « dip coating ».¹²³ Les méthodes basées sur l'évaporation offrent une approche simple pour l'assemblage de nanoparticules sur des surfaces solides. Des réseaux de nanoparticules simples et complexes étaient produits par auto-assemblage convectif entraîné par l'évaporation du solvant et assisté par des interactions électrostatiques, Van der Waals ou dipolaires.¹²⁴ Les substrats (par exemple, les grilles MET ou des membranes en nitrure de silicium) ont été placés dans un flacon de verre contenant une solution colloïdale de NPs. La fiole a été inclinée de 60-70° et placée à l'intérieur d'une chambre à basse pression, comme le montre la figure 25. Des réseaux binaires de NPs ont été formés par évaporation du solvant tel que le toluène ou des mélanges de toluène avec du THF ou du chloroforme (~1:1 en volume). Les meilleurs auto-assemblages ont été obtenus en évaporant des solutions colloïdales relativement concentrées à 45 °C sous pression réduite (~3.2 kPa). L'augmentation de la température est essentielle pour une meilleure solubilité des NPs Au, Ag et Pd ayant tendance à la floculation à température ambiante.¹²⁴

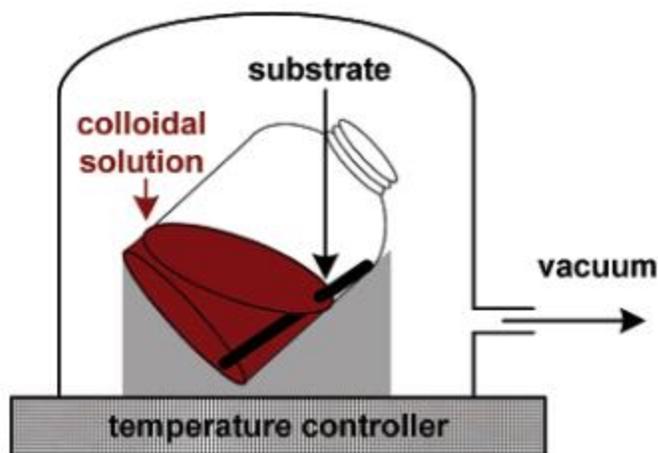


Figure 25: Chambre à basse pression utilisée pour la fabrication d'auto-assemblage binaires.¹²⁴

Plus tard, Angang Dong et al. ont synthétisé des membranes formées par des systèmes binaires de nanocristaux de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-FePt}$. Pour faire croître ces systèmes, une goutte de solution de ces nanocristaux dans l'hexane est déposée sur une surface de diéthylène glycol (DEG) dans un puits en téflon. Le puits a été recouvert d'une lame de verre en attendant que l'hexane s'évapore entre 10 à 15 min ce qui a donné lieu à un film solide. La procédure est schématisée en figure 26 a et les images MET des membranes formées sont présentées en figure 26 b.¹²⁵

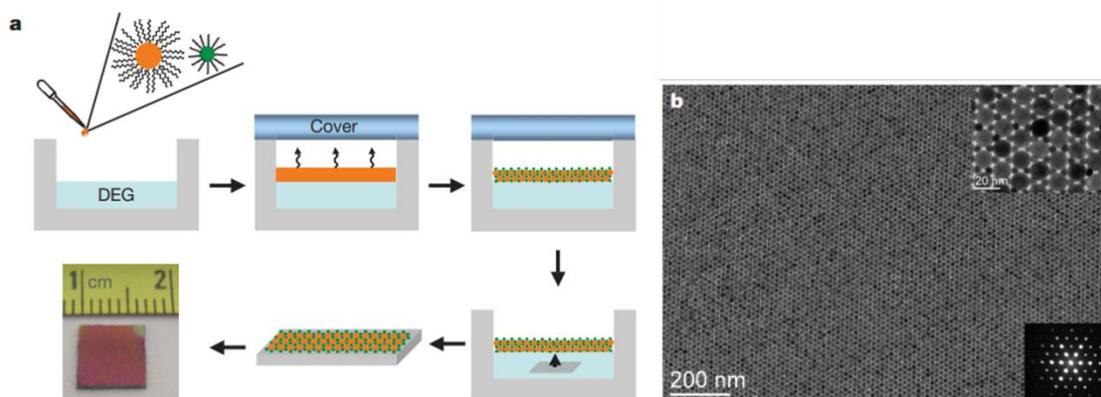


Figure 26: a) Formation de membranes composées par des systèmes binaires supportées sur DEG et transfert sur une plaquette de $\text{SiO}_2\text{-Si}$; b) image MET des membranes auto-assemblées à partir de nanocristaux de Fe_3O_4 de 15 nm et de FePt de 6 nm.¹²⁵

4.2.3. Auto-assemblage dirigé par un gabarit

Les gabarits sont des substrats à surfaces modifiées contenant des sites actifs, qui peuvent induire sélectivement le dépôt de nanoparticules. La synthèse dirigée par un gabarit représente une méthode pratique pour générer des nanostructures hybrides. Il existe deux types de gabarit : les gabarits souples et les gabarits durs. Les agents de surface, les polymères et

les petites molécules organiques peuvent être utilisés comme modèles souples pour induire l'auto-assemblage de différents types de nanomatériaux hybrides inorganiques-organiques. Les poudres commerciales et les nanoparticules préparées de différentes morphologies (nanotube de carbone...) peuvent jouer le rôle de gabarits durs.

a) Gabarits durs

Cette approche est basée sur l'utilisation des gabarits préformés et de les décorer par des nanoparticules.¹²⁶ la figure 27 schématise un exemple d'AA de NPs assisté par des gabarits durs.

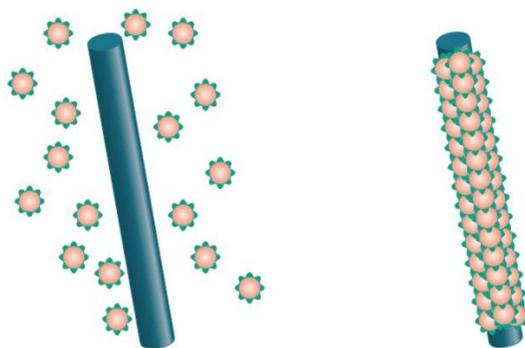


Figure 27 : Auto-assemblage de NPs en utilisant des gabarits durs.

Les gabarits durs tels que les nanotubes de carbone fonctionnalisés offrent des formes bien définies pour l'assemblage des nanoparticules mais, en général, ils ne permettent pas de contrôler l'espacement entre les nanoparticules déposées. La figure 28 montre des nano bâtonnets d'Au fonctionnalisés par du poly(vinylpyrrolidone) anionique. Ces NPs sont déposées sur des nanotubes revêtus de poly(diallyldiméthyl ammonium) cationique. Le potentiel de surface est plus faible aux extrémités des nanotubes qu'aux faces latérales. Ceci a favorisé leur organisation continue (de bout en bout) à la surface des CNT.¹²⁷ Xu et ses collègues ont signalé que la présence de sels tels que le dodécylsulfate de sodium (SDS), le tosylate de sodium, le triflate de lithium ou le perchlorate de lithium dans la solution réactionnelle entraîne une dispersion et un chargement élevés de NPs de platine sur les CNT sans agrégation (figure 29).¹²⁸

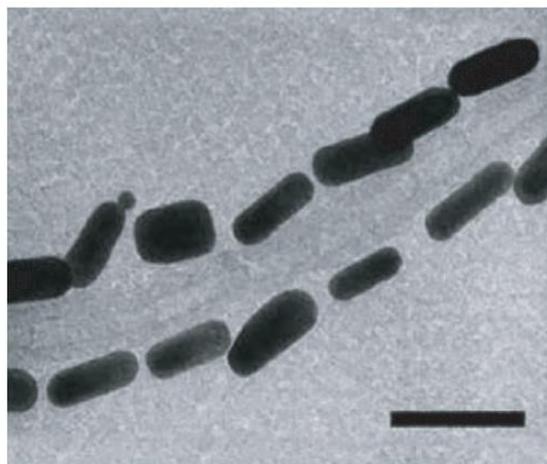


Figure 28 : Image MET de nano bâtonnets d'Or auto-assemblés sur un nanotube de carbone (Echelle de 50 nm).¹²⁷

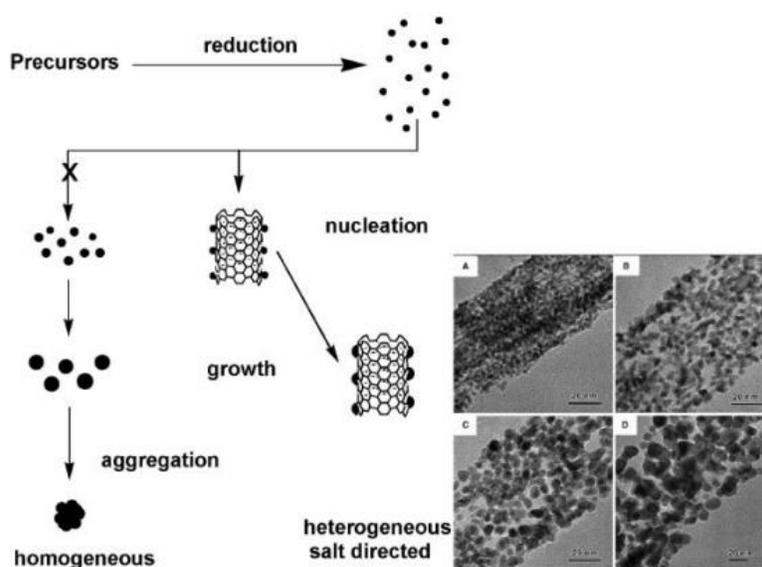


Figure 29: Représentation schématique de la nucléation et croissance de NPs de Pt sur des nanotubes de carbone (partie gauche), images MET correspondantes (partie droite).¹²⁸

Il existe aussi des gabarits durs de nature biologique à savoir le virus de mosaïque du tabac (TMV) qui a été également utilisé comme gabarit organique pour la déposition contrôlée et l'organisation de différents types de NPs métalliques à savoir les NPs d'Or, d'Argent ou de Platine. La réduction chimique des sels métalliques $[PtCl_6]^{2-}$ ou $[AuCl_4]^-$ à pH acide a permis la décoration des surfaces externes des tiges TMV par des NPs qui font moins de 10 nm (figure 30). En revanche, la réduction du sel d'Argent à pH neutre a entraîné la décoration de l'intérieur de la tige avec des NPs qui font 4 nm de taille. Ensuite, un changement de sel métallique le benzoate d'Argent au lieu du nitrate d'Argent a augmenté le nombre de particules encapsulées vu la différence de

réactivité entre les deux. Ces résultats suggèrent qu'il est possible de préparer des réseaux 1D pour une large gamme de NPs inorganiques par ingénierie moléculaire des surfaces internes et externes des tubes de TMV.¹²⁹ Le même virus a également été utilisé pour modéliser des assemblages 1D des NPs semi-conductrices.^{130,131}

Des virus bactériophages génétiquement modifiés ont aussi été utilisés comme des modèles pour diriger l'assemblage d'autres types de nanoparticules métalliques en matrices 1D. Belcher et al. ont réussi à produire des nanoparticules cristallines de CoPt et de FePt par cette méthode.¹³²

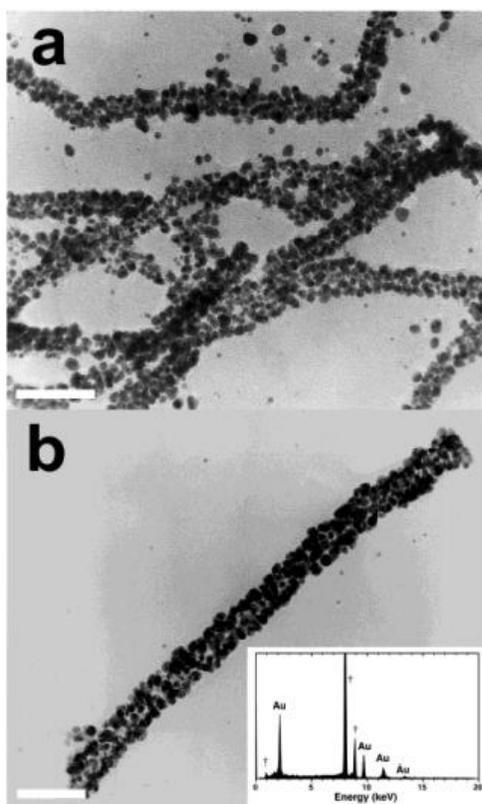


Figure 30: Clichés MET de nanoparticules d'or produites en présence de TMV. (a) Image à faible grossissement montrant plusieurs tiges TMV avec un revêtement externe dense en nanoparticules d'or ; barre d'échelle : 100 nm. (b) Un seul bâtonnet TMV avec un revêtement dense de nanoparticules d'or ; échelle 50 nm. Encart : spectre EDX correspondant montrant l'or.¹²⁹

b) Gabarits souples

Le « soft templating » ou l'utilisation des gabarits souples donne lieu à un co-assemblage des NPs et de la matrice hôte qui aboutit à une structure ordonnée.¹²⁶ Parmi ces gabarits, nous citons les polymères synthétiques, les protéines, l'ADN... Ils possèdent des structures chimiques distinctes et fournissent de multiples sites d'ancrage pour la fixation des nanoparticules.

Pour commencer, l'assemblage de nanoparticules guidé par l'ADN est très prometteur, en raison de sa diversité structurelle, ses séquences bien définies et sa richesse en fonctions chimiques. L'ADN est constitué de doubles hélices composées de deux chaînes nucléiques appelées brins. L'hybridation d'ADN consiste d'auto-assembler ces deux brins de séquences complémentaires. Ceci offre un moyen de guider la structuration des NPs. Par exemple, Marvin. G. Warner. et ses collaborateurs¹³³ ont utilisé de l'ADN comme matrice pour diriger l'assemblage supraparticulaire de nanoparticules métalliques (figure 31).

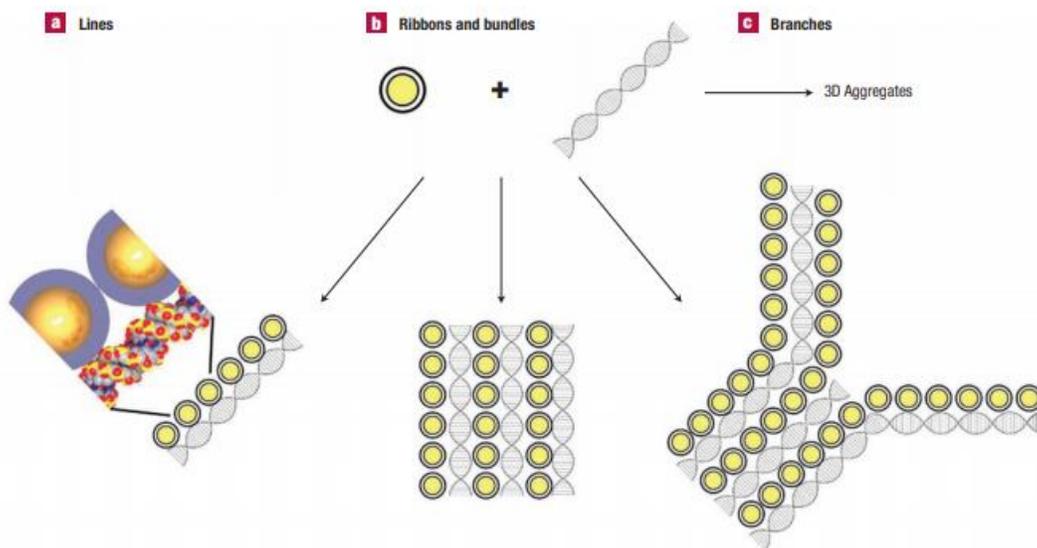


Figure 31: Nanoassemblages de nanoparticules d'or en solution. L'assemblage électrostatique de nanoparticules cationiques sur le squelette anionique de l'ADN produit une large gamme de structures comprenant a : des réseaux linéaires étroitement espacés, b:des rubans comprenant de multiples chaînes parallèles et c :des assemblages ramifiés en branches.¹³³

L'assemblage électrostatique de nanoparticules cationiques sur le squelette anionique de l'ADN produit un large éventail de structures, notamment, des réseaux linéaires étroitement espacés, des rubans comprenant de multiples chaînes parallèles et des assemblages en branches. Par ailleurs, il a été montré que des NPs d'Or faisant 5 nm de taille et fonctionnalisées par un seul brin d'ADN s'auto-assemblent en trois structures. L'espacement entre les particules et leur périodicité varie en fonction des dimensions du carreau d'ADN (figure 32). Dans cette stratégie, le brin lié à la NP participe d'abord à la formation d'un seul carreau d'ADN, qui sera à son tour utilisé pour s'assembler avec un autre afin de former trois structures de réseau différentes.¹³⁴

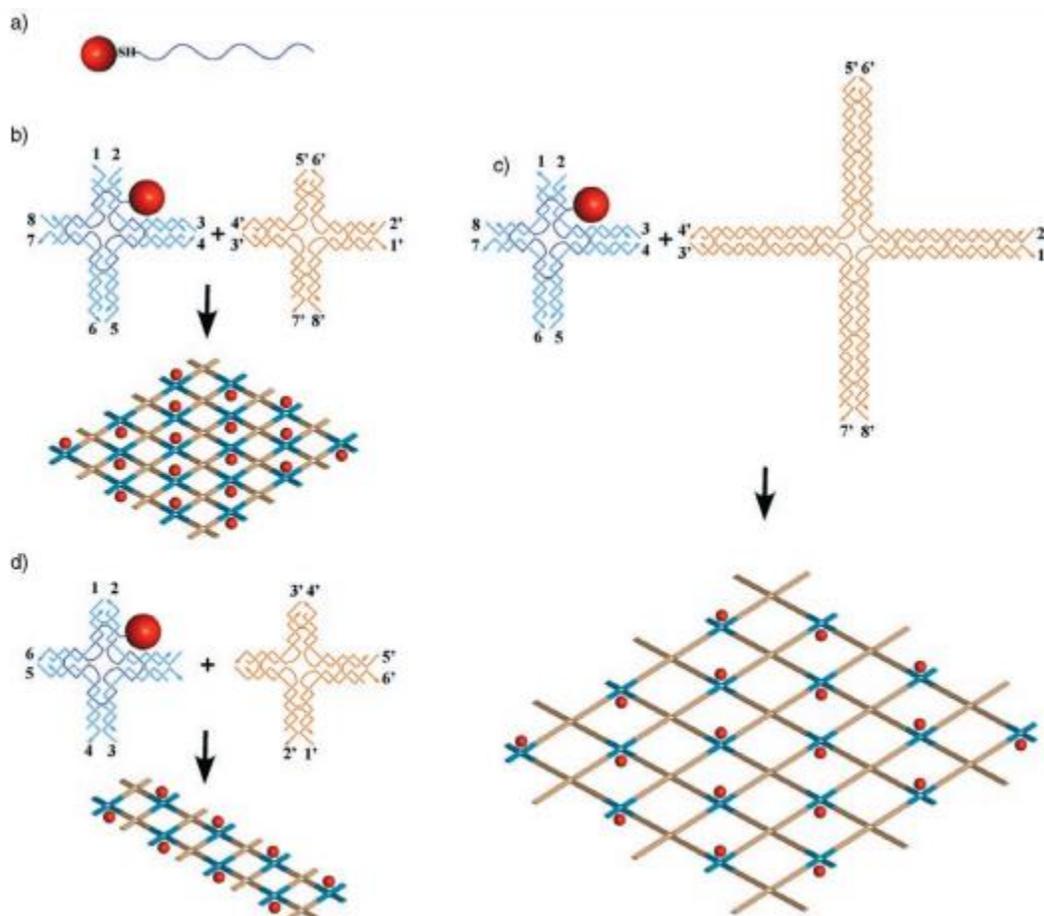


Figure 32 : Représentations schématiques de l'assemblage périodique de NPs d'Au. a) NP d'Au (boule rouge) fonctionnalisée par un brin d'ADN thiolé (ligne bleu foncé). b, c, d) Les brins d'ADN s'auto-assemblent en tuiles sur lesquelles les NPs s'auto-assemblent.¹³⁴

En dehors de l'utilisation d'ADN, les protéines se sont elles aussi montrées intéressantes pour guider l'assemblage de nanoparticules métalliques via l'utilisation contrôlée de leurs propriétés d'agrégation (assemblage/cristallisation). Les protéines sont des macromolécules formées par une ou plusieurs chaînes de polypeptides, polyvalentes, et de structures complexes. Elles sont abondantes dans la nature et assurent une multitude de fonctions. L'agrégation des protéines est une réaction d'auto-association qui mène à la formation d'agrégats amorphes et floculants, avec une structure hétérogène et inactive biologiquement (Fink 1998). Des liaisons non covalentes et covalentes peuvent être impliquées. L'auto-assemblage des protéines se distingue de l'agrégation du fait de la formation spontanée d'objets ordonnés (van der Linden and Venema 2007). L'auto-assemblage de protéines vise un état minimal d'énergie par établissement de liaisons non covalentes telles que liaison hydrogènes, interactions électrostatiques et hydrophobes et de Van

der Waals. Par exemple, la tubuline est une protéine représentative de ce type d'assemblage, qui se trouve dans les cellules eucaryotes et qui a été utilisée comme matrice pour la nucléation et croissance des NPs de Pd sous forme de chaînes.¹³⁵ Comme autre exemple, les cytochromes sont des enzymes situées dans les mitochondries et indispensables pour la respiration cellulaires qui peuvent être utilisés pour guider l'auto-assemblage des NPs de zinc.¹³⁶

L'ADN et les protéines sont des macromolécules biologiques, qui sont définis par des enchaînements d'unités monomères parfaitement contrôlés et qui peuvent donc aboutir à la formation des structures supraparticulaires bien ordonnées si elles sont associées à des NPs métalliques. **Il est intéressant de noter que l'utilisation de gabarit souple peut aussi mettre en jeu des macromolécules synthétiques, telles que les polymères.** Même si moins sophistiqués, ces derniers sont plus robustes et plus facile à mettre en œuvre dans un processus visant à orienter l'assemblage de nanoparticules métalliques. Parmi ces macromolécules synthétiques, les copolymères diblocs sont particulièrement étudiés. Ils sont formés par des chaînes polymériques liées généralement par des liaisons covalentes et qui sont thermodynamiquement incompatibles.¹³⁷

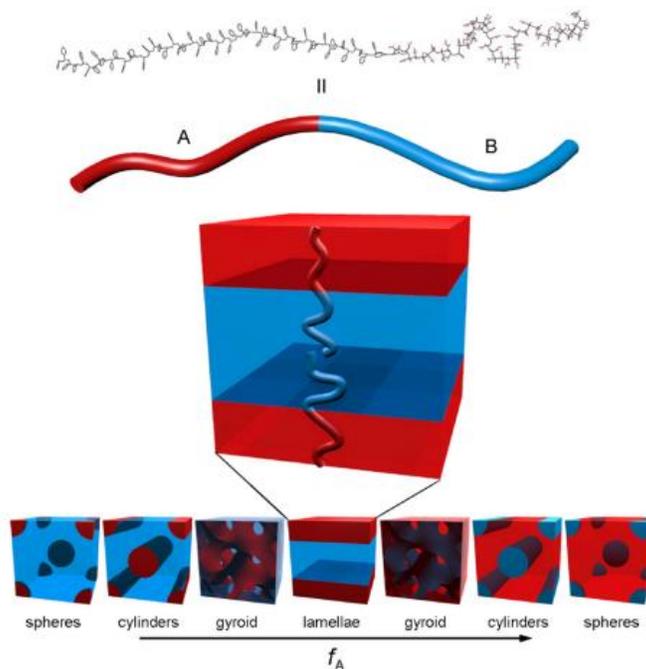


Figure 33: Représentation schématique des phases thermodynamiquement stables de copolymères diblocs. Le copolymère dibloc A-B, comme le PS-b-PMMA(en haut) est représenté sous la forme d'une simple chaîne bicouleur.¹³⁸

De ce fait, les microphases de ces copolymères dibloc se séparent pour former des réseaux bien définis et bien ordonnés (lamelles périodiques, cylindres, nanofils, nanotubes...), d'une dimension de plusieurs dizaines de nanomètres.¹³⁸ Les chaînes de polymère s'autoorganisent de telle sorte que le contact entre les blocs non miscibles est minimisé, la structure est principalement déterminée par les longueurs relatives des deux blocs de polymère (figure 33). Ces structures microdomaines peuvent servir d'hôtes pour l'inclusion des nanoobjets inorganiques. Ce type de gabarit peut être considéré comme dur si les NPs viennent juste décorer une structure préformée de copolymère ou comme souple si les copolymères utilisés sont sensibles aux paramètres externes et si nous pouvons moduler la structuration et l'auto-assemblage des NPs en jouant sur ces paramètres.¹³⁹ Rotello et ses collègues,¹⁴⁰ ont présenté une approche basée sur les interactions hydrophobes-hydrophobes entre les NPs d'or et le copolymère dibloc polystyrène-*b*-poly(méthacrylate de méthyle). Les cylindres de ce copolymère ont servi comme matrice pour déposer les NPs d'Or hydrophobes. Les images AFM et MET ont confirmé l'incorporation sélective de ces particules dans ces cylindres (figure 34). Les NPs ont ensuite été réticulés avec des sels de fer pour tester la robustesse des chaînes formées, qui a été comparée aux NPs non réticulées.

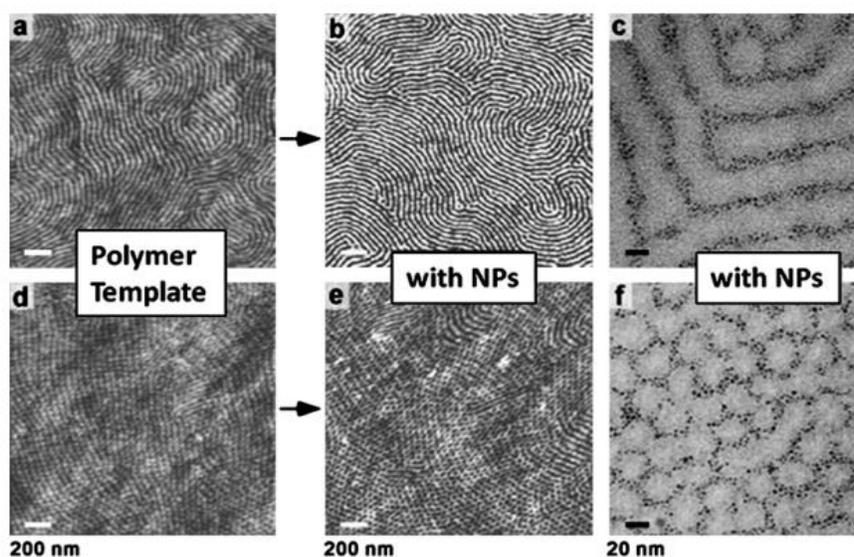


Figure 34: Images AFM de lamelles (a,b) et points (d,e) de matrices copolymères avant (a,d) et après (b,e) dépôt et AA de NPs métalliques et images MET correspondantes (c,f).¹⁴⁰

Des films de polystyrène-*b*-poly(méthacrylate de méthyle) ont été utilisés comme gabarit pour assembler des nano bâtonnets de CdSe à la surface de domaines cylindriques ou lamellaires de

poly(méthacrylate de méthyle).¹⁴¹ La figure 35 montre l'auto-assemblage de nanoparticules de PbS sur la surface cylindrique de polyferrocénylsilane-b-poly(2-vinylpyridine).¹⁴² le dépôt de nanoparticules anioniques de PbS sur les fragments de 2-vinylpyridine chargés positivement a conduit à l'assemblage de nanoparticules.

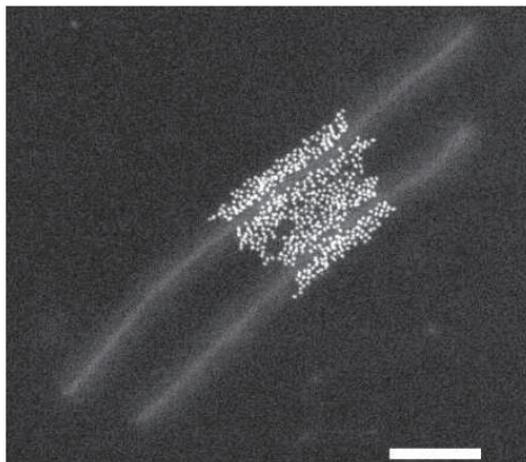


Figure 35 : Image MET en champ sombre de nanoparticules de PbS auto-assemblées sur le bloc central de co-micelles cylindriques de polyferrocénylsilane-b-poly(2-vinylpyridine). L'échelle de mesure est de 100 nm.¹⁴²

En 1992, Chan et al. ont synthétisé *in situ* des nanoparticules d'Or et d'Argent en décomposant les précurseurs correspondants en présence d'un copolymère dibloc ((NORPHOS)-*b*-(MTD)). Ces NPs ont décoré les lamelles de ce copolymères présentées en figure 36.¹⁴³

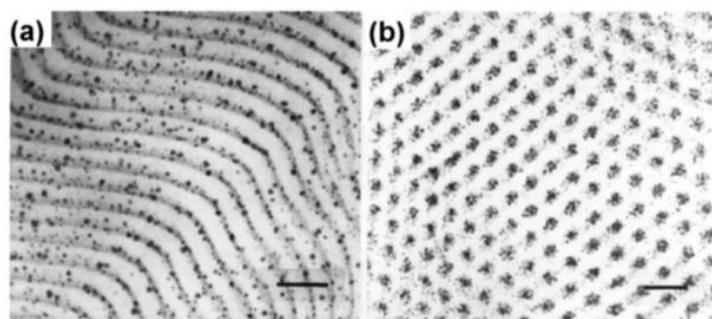


Figure 36: Micrographies électroniques des (a) nanocomposites lamellaires et (b) cylindriques contenant des copolymères diblocs (NORPHOS)-*b*-(MTD) et des NPs d'Or synthétisés *in situ* après traitement thermique. Les NPs d'Or étaient préférentiellement déposées dans les blocs NORPHOS. Barres d'échelle = 100 nm en (a) et 50 nm en (b).¹⁴³

Il a été constaté que dans des solutions aqueuses, des nanoparticules d'or encapsulées dans du polystyrène-bloc-polyacide-acrylique et exposées à des concentrations croissantes d'acide acétique ou de sel s'assemblent en chaînes 1D de plus en plus longues prenant une forme de "collier".¹⁴⁴ Ce processus se produit à la suite d'une inversion de charge à la surface des micelles.

Des chaînes plus longues, pouvant compter 300 nanoparticules, ont été produites aussi par une méthode similaire.¹⁴⁵ Plusieurs propriétés peuvent émerger après l'auto-assemblage des NPs métalliques qui résultent soit de l'interaction entre les NPs elles-mêmes ou de l'interaction entre la NP et le ligand. Nous dédions le paragraphe qui suit aux propriétés collectives des NPs.

5. Propriétés collectives et applications

5.1. Propriétés collectives résultantes de l'interaction NP-NP.

Lorsque des NPs inorganiques sont assemblées à proximité dans les nanocomposites, des propriétés collectives nouvelles ou avancées peuvent résulter des interactions plasmon-plasmon, exciton-plasmon ou de couplage magnétique entre les NPs.

a) Propriétés optiques

Les propriétés optiques des NPs métalliques et semi-conductrices sont bien étudiées pour diverses structures d'assemblage en 1D et 2D. Un effet marqué concernant la réponse liée à l'absorption du plasmon de surface est constaté lorsque les NPs métalliques sont sous forme de tiges, de chaînes ou de feuilles.^{146,147} Pour les nanofils d'or par exemple, l'absorption du plasmon se divise en deux bandes^{148,149} correspondantes à l'oscillation des électrons libres le long et perpendiculairement au grand axe des fils. Le mode transversal présente une résonance qui se situe à 520 nm et qui coïncide avec la bande de plasmon des particules sphériques, tandis que la résonance du mode longitudinal est décalée vers le rouge et dépend fortement de l'aspect des nanofils. Parmi plusieurs approches, l'organisation contrôlée des NPs métalliques en réseaux périodiques 1D ou 2D offre une stratégie prometteuse pour contrôler et moduler le flux des plasmons de surface.

Mann et al.¹⁵⁰ ont étudié le comportement optique des chaînes courtes et des chaînes complexes interconnectées formées par des NPs d'Au. La spectroscopie optique et les simulations informatiques ont montré que le réseau 1D présente des plasmons fortement couplés. Pour élucider le mécanisme de formation des nanochaines, une étude basée sur des mesures optiques en fonction du temps a été faite. Trois heures après l'ajout d'un agent réticulant, l'intensité de la bande plasmon située à 520 nm (lié aux NPs dispersées) diminue significativement et un épaulement à faible énergie à 620 nm apparaît. Une diminution continue concernant la bande à

520 nm a été observée après 24, 48 et 72 heures, ainsi qu'un décalage vers le rouge du nouveau pic de basse énergie vers des valeurs de 630-705 nm (figure 37).

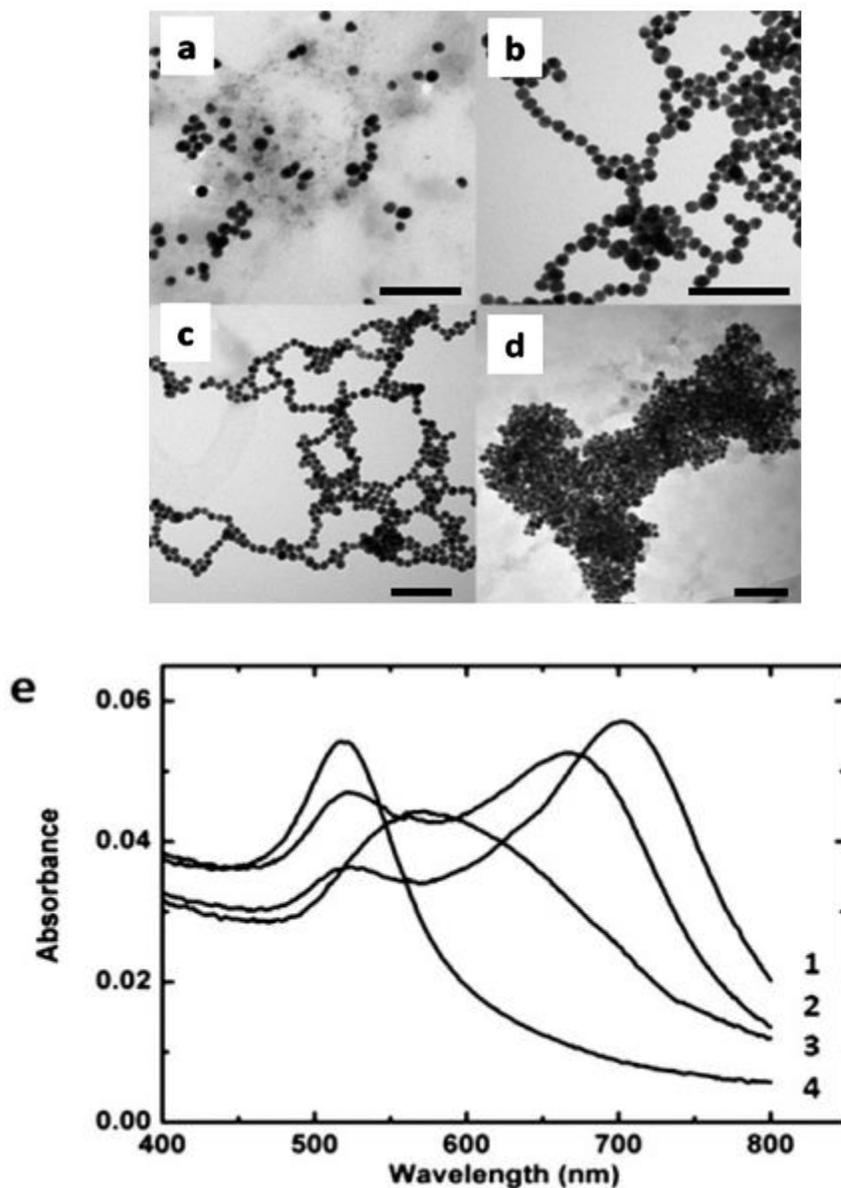


Figure 37: Images MET prises après 24 h correspondantes à différents ratios de NPs d'Or par rapport à l'agent réticulant (citrate) (a) 1000:1, (b) 1500:1, (c) 104:1, et (d) 1010:1. Barre d'échelle 100 nm. (e) Spectres UV-vis correspondants enregistrés après 24 h pour des valeurs r de (1) 1000:1, (2) 1500:1, (3) 5000:1, et (4) 1010:1.¹⁵⁰

b) Propriétés magnétiques

Des études sur les propriétés magnétiques ont été menées de manière approfondie sur les assemblages 1D et 2D de NPs. Les réseaux de nanoparticules 1D présentent des propriétés magnétiques uniques. Les nanoparticules de cobalt (8 nm de diamètre) ont été assemblées en

réseaux linéaires par évaporation sur un substrat de graphite et ordonnées en présence d'un aimant fort.¹⁵¹ Les études d'hystérésis ont montré qu'il y avait une augmentation de la magnétisation résiduelle et la coercivité des chaînes 1D de particules de cobalt par rapport à un système désordonné (systèmes désordonnés 0,52 et 0,13 T respectivement ; chaînes de particules 0,60 et 0,14 T). Ceci peut être attribué à une meilleure orientation de leurs moments magnétiques dans la direction du champ appliqué. Lorsque le champ magnétique est appliqué de manière perpendiculaire, la magnétisation et la coercivité des réseaux 1D chutent de manière significative. Ceci n'a pas été observée pour les mêmes particules désordonnées.

Des nanochaines de particules de nickel (1,5 à 2 nm) présentent également une coercivité magnétique supérieures au nickel à l'état massif.¹⁵² La coercivité diminue avec l'augmentation de la taille des particules.¹⁵³ Des chaînes de nanoparticules de manganèse déposées sur des surfaces de CuN présentent un ferromagnétisme faible par opposition au paramagnétisme dont fait preuve le métal à l'état massif.¹⁵⁴

c) Propriétés magnéto plasmoniques

Chen et al. ont assemblé des nanoparticules de Janus, formées par Au-Fe₃O₄ stabilisé par des polymères PS, PEO, en vésicules magnéto-plasmoniques avec monocouche ou bicouche de NP. Ils ont contrôlé l'orientation des NPs pour avoir soit le domaine Fe₃O₄ (DL-Ve1) soit le domaine Au (DL-Ve2) situé au centre des membranes vésiculaires (figure 38). Lorsque les vésicules ont été utilisées pour l'imagerie photoacoustique in vivo du cancer (longueur d'onde laser de 750 nm), le signal de DL-Ve2 était 5 fois plus élevé que celui de DL-Ve1 et aux vésicules monocouches, en raison du fort couplage plasmonique résultant des NPs d'au étroitement alignées dans DL-Ve2.¹⁵⁵

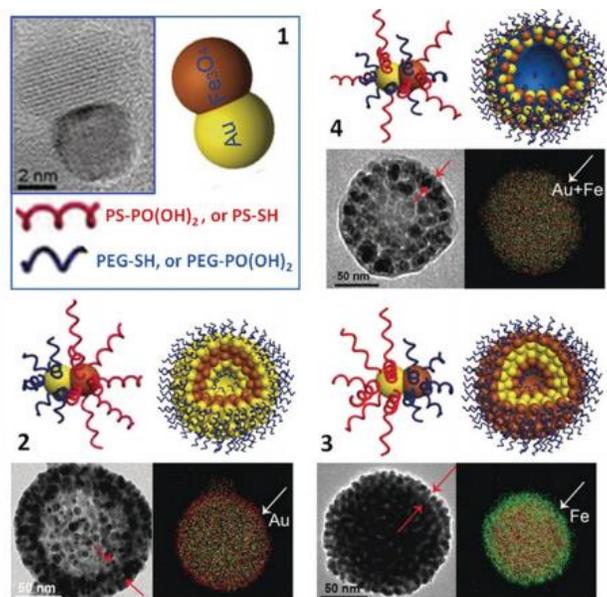


Figure 38 : Auto-assemblage de NPs de Janus Au-Fe₃O₄ greffés par polymère en vésicules magnéto-plasmoniques avec des NPs monocouches ou bicouches sur les membranes. 1 : les composants constituant le système : NPs Au-Fe₃O₄ et ligands polymères PEO et PS avec différents groupes terminaux. 2-4, schémas et images MET des vésicules assemblées : vésicule monocouche (4), vésicules bicouches avec des NPs Fe₃O₄ au centre de la membrane (2) et vésicules bicouches avec des NPs Au au centre de la membrane (3).¹⁵⁵

d) Propriétés électriques

Matthias Pauly et ses collaborateurs ont fabriqué et interconnecté un réseau ordonné de nanoparticules d'oxyde de fer magnétiques de forme sphérique, avec une dispersion de taille très étroite et une taille moyenne égale à 16 nm. Ces NPs ont été ensuite auto-assemblées par la technique Langmuir-Blodgett en un réseau de 60 à 80 nm de large qui sépare des électrodes de 10 μm de longueur. Le transfert de charge par co-tunneling domine les propriétés électriques de ce système. Les propriétés électriques des échantillons ont été présentées par des courbes courant-tension qui sont non-linéaire et qui varient en fonction de la température. L'anomalie de faible biais est la manifestation directe de l'écart d'énergie de Coulomb. La conductivité a été mesurée en fonction de la température entre 50 et 300 K (figure 39).¹⁵⁶

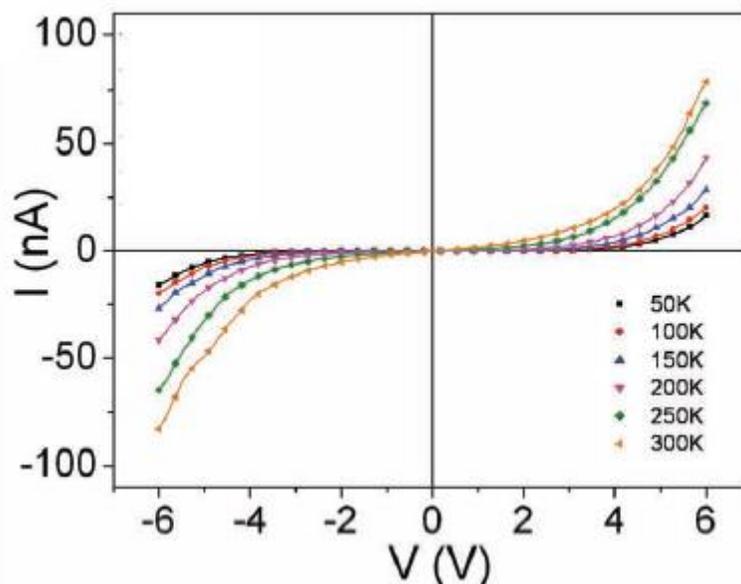


Figure 39: Comportement I-V non linéaire observé à différentes températures de 300 à 50 K sur un réseau multicouche de nanoparticules d'oxyde de fer assemblées.¹⁵⁶

5.2. Propriétés collectives résultantes de l'interaction NP-ligand

Il est intéressant de noter que des propriétés collectives nouvelles ou avancées peuvent aussi résulter des interactions spécifiques correspondantes à une interaction NP-ligand.

a) Propriétés optiques

La variation des interactions exciton-plasmon a été utilisée pour la détection de l'ADN et des protéines, qui reposait sur le déplacement de la longueur d'onde de la photoluminescence ou l'extinction de la photoluminescence des nanoparticules semi-conductrices adjacentes aux nanoparticules métalliques¹⁵⁷. Par exemple, des structures hybrides auto-assemblées de nanofils de CdTe et de nanoparticules d'or stabilisées par des anticorps fonctionnalisés par du poly(éthylène glycol) ont été utilisées pour la détection de molécules anti-streptavidine. La détection reposait sur un déplacement de la longueur d'onde d'émission de la photoluminescence des nanofils de CdTe, qui se produisait en raison de l'extension ou de la rétraction du polymère lors de la fixation ou du détachement d'un antigène à l'anticorps.¹⁵⁸

b) Propriétés magnétiques

Yoann Prado et ses collaborateurs ont présenté une stratégie synthétique qui, en combinant la chimie moléculaire et la nanochimie, offre une voie vers le contrôle et la modulation de

l'anisotropie magnétique des nanoparticules. Les mesures magnétiques montrent que les complexes $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{TPMA})\text{Cl}_2]$ (TPMA: tris(2-pyridylmethyl)amine) greffés à la surface des nanoparticules de maghémite $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ améliorent massivement les propriétés magnétiques des nano-objets. Les résultats obtenus indiquent également que la forte influence de la composante moléculaire sur la nanoparticule provient de la liaison covalente des deux espèces par des ponts oxo et de l'interaction magnétique qui en résulte.¹³⁹

c) Propriétés électriques

Les nanocomposites à base de polymères diélectriques présentent généralement des caractéristiques diélectriques (endurance et tenue diélectriques) améliorées par rapport aux matrices polymères non chargées.^{160,161} Il a été démontré que la liaison directe de la particule à la matrice polymère empêche la percolation conductrice à travers les surfaces des particules, ce qui réduit la polarisation interfaciale au sein du composite et augmente la résistance. En outre, une réduction significative des courants de fuite et des pertes diélectriques ainsi qu'une amélioration de la résistance au claquage diélectrique ont été obtenues lorsque des anneaux phényles avec des groupes fonctionnels attracteurs d'électrons ont été greffés sur la surface de la particule.¹⁶² Il est clair que l'interface nanocharge/matrice est essentielle pour contrôler les propriétés diélectriques.

6. Conclusion

Cette partie bibliographique nous a permis de faire le point sur l'état de l'art concernant la synthèse des NPs métalliques et de leurs différents modes de stabilisation. En particulier, nous nous sommes intéressés aux cas spécifiques de stabilisations mettant en jeu des polymères, un élément clef de ce travail de thèse. Nous avons aussi introduit les bases et les principes de l'auto-assemblage des NPs métalliques en essayant de les associer aux propriétés qui en résultent. La suite de ce travail de thèse est constituée de 3 chapitres. Un deuxième chapitre est dédié à la synthèse des polymères peptidiques et les chapitres 3 et 4 s'intéressent à la synthèse de nanocomposites en ayant recours à deux stratégies différentes faisant chacune l'objet d'un chapitre autonome.

1. Hey, A. *Feynman And Computation*. (CRC Press, 2018).
2. An easily operable scanning tunneling microscope. *Surface Science* **181**, 145–153 (1987).
3. Emerging use of nanoparticles in diagnosis and treatment of breast cancer. *The Lancet Oncology* **7**, 657–667 (2006).
4. Wang, X., Yang, L., Chen, Z. (Georgia) & Shin, D. M. Application of Nanotechnology in Cancer Therapy and Imaging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **58**, 97–110 (2008).
5. Hornyak, G. L., Dutta, J., Tibbals, H. F. & Rao, A. *Introduction to Nanoscience*. (CRC Press, 2008).
6. Ehman, R. L. *et al.* Blueprint for Imaging in Biomedical Research. *Radiology* **244**, 12–27 (2007).
7. Lacroix, L.-M. *et al.* Ultrasmall iron nanoparticles: Effect of size reduction on anisotropy and magnetization. *Journal of Applied Physics* **103**, 07D521 (2008).
8. Magnetic identification of selected natural iron oxides and sulphides. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **183**, 365–374 (1998).
9. Using gold nanoparticles for catalysis. *Nano Today* **2**, 40–43 (2007).
10. Mei, Y. *et al.* High Catalytic Activity of Platinum Nanoparticles Immobilized on Spherical Polyelectrolyte Brushes. *Langmuir* **21**, 12229–12234 (2005).
11. Gual, A., Godard, C., Castellón, S. & Claver, C. Soluble transition-metal nanoparticles-catalysed hydrogenation of arenes. *Dalton Trans.* **39**, 11499 (2010).
12. Chuto, G. & Chaumet-Riffaud, P. Les nanoparticules. *Médecine Nucléaire* **34**, 370–376 (2010).
13. De, M., Ghosh, P. S. & Rotello, V. M. Applications of Nanoparticles in Biology. *Advanced Materials* **20**, 4225–4241 (2008).

14. Lin, H.-F., Liao, S.-C. & Hung, S.-W. The dc thermal plasma synthesis of ZnO nanoparticles for visible-light photocatalyst. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **174**, 82–87 (2005).
15. Mafuné, F., Kohno, J., Takeda, Y. & Kondow, T. Full Physical Preparation of Size-Selected Gold Nanoparticles in Solution: Laser Ablation and Laser-Induced Size Control. *J. Phys. Chem. B* **106**, 7575–7577 (2002).
16. McMahon, B. W., Perez, J. P. L., Yu, J., Boatz, J. A. & Anderson, S. L. Synthesis of Nanoparticles from Malleable and Ductile Metals Using Powder-Free, Reactant-Assisted Mechanical Attrition. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **6**, 19579–19591 (2014).
17. Ozel, T., Bourret, G. R. & Mirkin, C. A. Coaxial lithography. *Nature Nanotech* **10**, 319–324 (2015).
18. Shen, H. *et al.* Enhancement of optical nonlinearity in periodic gold nanoparticle arrays. *Nanotechnology* **17**, 4274–4277 (2006).
19. Thakkar, K. N., Mhatre, S. S. & Parikh, R. Y. Biological synthesis of metallic nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* **6**, 257–262 (2010).
20. Song, J. Y. & Kim, B. S. Rapid biological synthesis of silver nanoparticles using plant leaf extracts. *Bioprocess Biosyst Eng* **32**, 79–84 (2009).
21. Extracellular biosynthesis of silver nanoparticles using the fungus *Aspergillus fumigatus*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **47**, 160–164 (2006).
22. Reetz, M. T. & Helbig, W. Size-Selective Synthesis of Nanostructured Transition Metal Clusters. *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 7401–7402 (1994).
23. Preparation of alkoxides for the synthesis of ceramics. *Ceramics International* **12**, 161–171 (1986).

24. The preparation of monodisperse colloidal metal particles from microemulsions. *Colloids and Surfaces* **5**, 209–225 (1982).
25. LaMer, V. K. & Dinegar, R. H. Theory, Production and Mechanism of Formation of Monodispersed Hydrosols. *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 4847–4854 (1950).
26. Arshadi, S., Moghaddam, J. & Eskandarian, M. LaMer diagram approach to study the nucleation and growth of Cu₂O nanoparticles using supersaturation theory. *Korean J. Chem. Eng.* **31**, 2020–2026 (2014).
27. Balluffi, R. W., Allen, S. M. & Carter, W. C. *Kinetics of Materials*. (John Wiley & Sons, 2005).
28. Abécassis, B. Suivi in situ de la nucléation-croissance de nanoparticules d'or. (Ecole Polytechnique X, 2006).
29. Reiss, H. The Growth of Uniform Colloidal Dispersions. *J. Chem. Phys.* **19**, 482–487 (1951).
30. Yin, Y. & Alivisatos, A. P. Colloidal nanocrystal synthesis and the organic–inorganic interface. *Nature* **437**, 664–670 (2005).
31. The kinetics of precipitation from supersaturated solid solutions. *Journal of Physics and Chemistry of Solids* **19**, 35–50 (1961).
32. Wagner, C. Theorie der Alterung von Niederschliigen durch Umlosen. 11.
33. Voorhees, P. W. The theory of Ostwald ripening. *J Stat Phys* **38**, 231–252 (1985).
34. Combemale, L., Leconte, Y., Portier, X., Herlin-Boime, N. & Reynaud, C. Synthesis of nanosized zirconium carbide by laser pyrolysis route. *Journal of Alloys and Compounds* **483**, 468–472 (2009).

35. Vallejos, S., Di Maggio, F., Shujah, T. & Blackman, C. Chemical Vapour Deposition of Gas Sensitive Metal Oxides. *Chemosensors* **4**, 4 (2016).
36. Dumitrache, F. *et al.* Iron–iron oxide core–shell nanoparticles synthesized by laser pyrolysis followed by superficial oxidation. *Applied Surface Science* **247**, 25–31 (2005).
37. Sivakumar, P., Ishak, R. & Tricoli, V. Novel Pt–Ru nanoparticles formed by vapour deposition as efficient electrocatalyst for methanol oxidation: Part I. Preparation and physical characterization. *Electrochimica Acta* **50**, 3312–3319 (2005).
38. Crane, R. A. & Scott, T. B. Nanoscale zero-valent iron: Future prospects for an emerging water treatment technology. *Journal of Hazardous Materials* **211–212**, 112–125 (2012).
39. Zhou, Y. *et al.* Ultrasonic-assisted synthesis of carbon nanotube supported bimetallic Pt–Ru nanoparticles for effective methanol oxidation. *J. Mater. Chem. A* **3**, 8459–8465 (2015).
40. Mackenzie, J. D. & Bescher, E. P. Chemical Routes in the Synthesis of Nanomaterials Using the Sol–Gel Process. *Acc. Chem. Res.* **40**, 810–818 (2007).
41. Salavati-Niasari, M., Mir, N. & Davar, F. A novel precursor for synthesis of metallic copper nanocrystals by thermal decomposition approach. *Applied Surface Science* **256**, 4003–4008 (2010).
42. Sun, Y. & Xia, Y. Large-Scale Synthesis of Uniform Silver Nanowires Through a Soft, Self-Seeding, Polyol Process. *Advanced Materials* **14**, 833–837 (2002).
43. Kalasad, M. N., Rabinal, M. K. & Mulimani, B. G. Ambient Synthesis and Characterization of High-Quality CdSe Quantum Dots by an Aqueous Route. *Langmuir* **25**, 12729–12735 (2009).
44. Wu, Z. G., Munoz, M. & Montero, O. The synthesis of nickel nanoparticles by hydrazine reduction. *Advanced Powder Technology* **21**, 165–168 (2010).

45. Khan, Z., Al-Thabaiti, S. A., El-Mossalamy, E. H. & Obaid, A. Y. Studies on the kinetics of growth of silver nanoparticles in different surfactant solutions. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **73**, 284–288 (2009).
46. Brust, M., Walker, M., Bethell, D., Schiffrin, D. J. & Whyman, R. Synthesis of thiol-derivatised gold nanoparticles in a two-phase Liquid–Liquid system. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **0**, 801–802 (1994).
47. Philippot, K. & Chaudret, B. Organometallic approach to the synthesis and surface reactivity of noble metal nanoparticles. *Comptes Rendus Chimie* **6**, 1019–1034 (2003).
48. Kelsen, V. *et al.* The use of ultras-small iron(0) nanoparticles as catalysts for the selective hydrogenation of unsaturated C–C bonds. *Chemical Communications* **49**, 3416–3418 (2013).
49. Dumestre, F. *et al.* Unprecedented Crystalline Super-Lattices of Monodisperse Cobalt Nanorods. *Angewandte Chemie International Edition* **42**, 5213–5216 (2003).
50. Ely, T. O. *et al.* Synthesis of Nickel Nanoparticles. Influence of Aggregation Induced by Modification of Poly(vinylpyrrolidone) Chain Length on Their Magnetic Properties. *Chem. Mater.* **11**, 526–529 (1999).
51. Lara, P. *et al.* Ruthenium Nanoparticles Stabilized by N-Heterocyclic Carbenes: Ligand Location and Influence on Reactivity. *Angewandte Chemie International Edition* **50**, 12080–12084 (2011).
52. Catalytic investigation of rhodium nanoparticles in hydrogenation of benzene and phenylacetylene. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **178**, 55–61 (2002).
53. Influence of organic ligands on the stabilization of palladium nanoparticles. *Journal of Organometallic Chemistry* **689**, 4601–4610 (2004).

54. Dassenoy, F. *et al.* Platinum nanoparticles stabilized by CO and octanethiol ligands or polymers: FT-IR, NMR, HREM and WAXS studies. *New J. Chem.* **22**, 703–712 (1998).
55. Desvaux, C. *et al.* Multimillimetre-large superlattices of air-stable iron–cobalt nanoparticles. *Nature Mater* **4**, 750–753 (2005).
56. Bouzouita, D. *et al.* Tuning the catalytic activity and selectivity of water-soluble bimetallic RuPt nanoparticles by modifying their surface metal distribution. *Nanoscale* **11**, 16544–16552 (2019).
57. De Masi, D., Asensio, J. M., Fazzini, P.-F., Lacroix, L.-M. & Chaudret, B. Engineering Iron–Nickel Nanoparticles for Magnetically Induced CO₂ Methanation in Continuous Flow. *Angewandte Chemie International Edition* **59**, 6187–6191 (2020).
58. Pan, C. *et al.* A New Synthetic Method toward Bimetallic Ruthenium Platinum Nanoparticles; Composition Induced Structural Changes. *J. Phys. Chem. B* **103**, 10098–10101 (1999).
59. Chaudret, B. Organometallic approach to nanoparticles synthesis and self-organization. *Comptes Rendus Physique* **6**, 117–131 (2005).
60. Osuna, J. *et al.* Synthesis, Characterization, and Magnetic Properties of Cobalt Nanoparticles from an Organometallic Precursor. *J. Phys. Chem.* **100**, 14571–14574 (1996).
61. Cordente, N. *et al.* Synthesis and Magnetic Properties of Nickel Nanorods. *Nano Lett.* **1**, 565–568 (2001).
62. Dumestre, F. *et al.* Shape Control of Thermodynamically Stable Cobalt Nanorods through Organometallic Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition* **41**, 4286–4289 (2002).

63. Mountrichas, G., Pispas, S. & Kamitsos, E. I. Effect of Temperature on the Direct Synthesis of Gold Nanoparticles Mediated by Poly(dimethylaminoethyl methacrylate) Homopolymer. *J. Phys. Chem. C* **118**, 22754–22759 (2014).
64. Hu, Z., Oskam, G. & Searson, P. C. Influence of solvent on the growth of ZnO nanoparticles. *Journal of Colloid and Interface Science* **263**, 454–460 (2003).
65. Herman, D. A. J. *et al.* How to choose a precursor for decomposition solution-phase synthesis: the case of iron nanoparticles. *Nanoscale* **7**, 5951–5954 (2015).
66. Aldana, J., Wang, Y. A. & Peng, X. Photochemical Instability of CdSe Nanocrystals Coated by Hydrophilic Thiols. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 8844–8850 (2001).
67. Zheng, Y., Yang, Z., Li, Y. & Ying, J. Y. From Glutathione Capping to a Crosslinked, Phytochelatin-Like Coating of Quantum Dots. *Advanced Materials* **20**, 3410–3415 (2008).
68. Tong, S., Hou, S., Zheng, Z., Zhou, J. & Bao, G. Coating Optimization of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles for High T2 Relaxivity. *Nano Lett.* **10**, 4607–4613 (2010).
69. Kalyuzhny, G. & Murray, R. W. Ligand Effects on Optical Properties of CdSe Nanocrystals. *J. Phys. Chem. B* **109**, 7012–7021 (2005).
70. Heuer-Jungemann, A. *et al.* The Role of Ligands in the Chemical Synthesis and Applications of Inorganic Nanoparticles. *Chem. Rev.* **119**, 4819–4880 (2019).
71. Aslam, M., Fu, L., Su, M., Vijayamohanan, K. & Dravid, V. P. Novel one-step synthesis of amine-stabilized aqueous colloidal gold nanoparticles. *J. Mater. Chem.* **14**, 1795 (2004).
72. Selvakannan, Pr., Mandal, S., Phadtare, S., Pasricha, R. & Sastry, M. Capping of Gold Nanoparticles by the Amino Acid Lysine Renders Them Water-Dispersible. *Langmuir* **19**, 3545–3549 (2003).

73. Selvakannan, Pr. *et al.* Synthesis of Aqueous Au Core–Ag Shell Nanoparticles Using Tyrosine as a pH-Dependent Reducing Agent and Assembling Phase-Transferred Silver Nanoparticles at the Air–Water Interface. *Langmuir* **20**, 7825–7836 (2004).
74. Min, Y., Akbulut, M., Kristiansen, K., Golan, Y. & Israelachvili, J. The role of interparticle and external forces in nanoparticle assembly. *Nat Mater* **7**, 527–538 (2008).
75. Dubertret, B. *et al.* In Vivo Imaging of Quantum Dots Encapsulated in Phospholipid Micelles. *Science* **298**, 1759–1762 (2002).
76. The cytotoxic effects of polymer-coated quantum dots and restrictions for live cell applications. *Biomaterials* **33**, 4882–4888 (2012).
77. Grubbs, R. B. Roles of Polymer Ligands in Nanoparticle Stabilization. *Polymer Reviews* **47**, 197–215 (2007).
78. Borodko, Y., Humphrey, S. M., Tilley, T. D., Frei, H. & Somorjai, G. A. Charge-Transfer Interaction of Poly(vinylpyrrolidone) with Platinum and Rhodium Nanoparticles. *J. Phys. Chem. C* **111**, 6288–6295 (2007).
79. Han, D.-H., Kim, J.-W. & Park, S.-M. Electrochemistry of Conductive Polymers 38. Electrodeposited Poly(3,4-ethylenedioxy-thiophene) Studied by Current Sensing Atomic Force Microscopy. *J. Phys. Chem. B* **110**, 14874–14880 (2006).
80. Sardar, R., Park, J.-W. & Shumaker-Parry, J. S. Polymer-Induced Synthesis of Stable Gold and Silver Nanoparticles and Subsequent Ligand Exchange in Water. *Langmuir* **23**, 11883–11889 (2007).
81. Rucareanu, S., Maccarini, M., Shepherd, J. L. & Lennox, R. B. Polymer-capped gold nanoparticles by ligand-exchange reactions. *J. Mater. Chem.* **18**, 5830 (2008).

82. Duan, H. *et al.* pH-Responsive Capsules Derived from Nanocrystal Templating. *Langmuir* **21**, 11495–11499 (2005).
83. Duan, H., Kuang, M., Wang, D., Kurth, D. G. & Möhwald, H. Colloidally Stable Amphibious Nanocrystals Derived from Poly{[2-(dimethylamino)ethyl] Methacrylate} Capping. *Angewandte Chemie International Edition* **44**, 1717–1720 (2005).
84. Raula, J. *et al.* Synthesis of Gold Nanoparticles Grafted with a Thermoresponsive Polymer by Surface-Induced Reversible-Addition-Fragmentation Chain-Transfer Polymerization. *Langmuir* **19**, 3499–3504 (2003).
85. Preparation of Nanosized Metallic Particles in Polyaniline. *Journal of Colloid and Interface Science* **239**, 78–86 (2001).
86. Youk, J. H., Locklin, J., Xia, C., Park, M.-K. & Advincula, R. Preparation of Gold Nanoparticles from a Polyelectrolyte Complex Solution of Terthiophene Amphiphiles. *Langmuir* **17**, 4681–4683 (2001).
87. Zhou, Y., Itoh, H., Uemura, T., Naka, K. & Chujo, Y. Synthesis of Novel Stable Nanometer-Sized Metal (M = Pd, Au, Pt) Colloids Protected by a π -Conjugated Polymer. *Langmuir* **18**, 277–283 (2002).
88. Sun, H., Gao, Z., Gao, L. & Hou, K. Star-PDMAEMA- β -CD-Stabilized Colloidal Gold Nanoparticles: Synthesis, Characterization and pH-Controlled Assembly. *Journal of Macromolecular Science, Part A* **48**, 291–298 (2011).
89. Ahmadi, T. S., Wang, Z. L., Green, T. C., Henglein, A. & El-Sayed, M. A. Shape-Controlled Synthesis of Colloidal Platinum Nanoparticles. *Science* **272**, 1924–1925 (1996).
90. Stepanov, A. L., Golubev, A. N., Nikitin, S. I. & Osin, Y. N. A REVIEW ON THE FABRICATION AND PROPERTIES OF PLATINUM NANOPARTICLES. 17.

91. Tricard, S. *et al.* Chemical tuning of Coulomb blockade at room-temperature in ultra-small platinum nanoparticle self-assemblies. *Mater. Horiz.* **4**, 487–492 (2017).
92. Inaba, M. *et al.* Controlled growth and shape formation of platinum nanoparticles and their electrochemical properties. *Electrochimica Acta* **52**, 1632–1638 (2006).
93. Alonso, F. *et al.* A Highly Reusable Carbon-Supported Platinum Catalyst for the Hydrogen-Transfer Reduction of Ketones. *ChemCatChem* **1**, 75–77 (2009).
94. Langille, M. R., Personick, M. L. & Mirkin, C. A. Plasmon-Mediated Syntheses of Metallic Nanostructures. *Angewandte Chemie International Edition* **52**, 13910–13940 (2013).
95. Link, S. & El-Sayed, M. A. Size and Temperature Dependence of the Plasmon Absorption of Colloidal Gold Nanoparticles. *J. Phys. Chem. B* **103**, 4212–4217 (1999).
96. Gautier, J., Allard-Vannier, E., Hervé-Aubert, K., Soucé, M. & Chourpa, I. Design strategies of hybrid metallic nanoparticles for theragnostic applications. *Nanotechnology* **24**, 432002 (2013).
97. Anisotropic gold nanoparticles: Preparation and applications in catalysis. *Chinese Journal of Catalysis* **37**, 1619–1650 (2016).
98. Brown, A. L., Winter, H., Goforth, A. M., Sahay, G. & Sun, C. Facile Synthesis of Ligand-Free Iridium Nanoparticles and Their In Vitro Biocompatibility. *Nanoscale Research Letters* **13**, 208 (2018).
99. Zahmakiran, M. Iridium nanoparticles stabilized by metal organic frameworks (IrNPs@ZIF-8): synthesis, structural properties and catalytic performance. *Dalton Trans.* **41**, 12690 (2012).
100. Valero, M. *et al.* NHC-Stabilized Iridium Nanoparticles as Catalysts in Hydrogen Isotope Exchange Reactions of Anilines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **59**, 3517–3522 (2020).

101. Langmuir, I. & Blodgett, K. B. Über einige neue Methoden zur Untersuchung von monomolekularen Filmen. *Kolloid-Zeitschrift* **73**, 257–263 (1935).
102. Grzelczak, M., Vermant, J., Furst, E. M. & Liz-Marzán, L. M. Directed Self-Assembly of Nanoparticles. *ACS Nano* **4**, 3591–3605 (2010).
103. Huie, J. C. Guided molecular self-assembly: a review of recent efforts. *Smart Mater. Struct.* **12**, 264–271 (2003).
104. Tang, Z. & Kotov, N. A. One-Dimensional Assemblies of Nanoparticles: Preparation, Properties, and Promise. *Adv. Mater.* **17**, 951–962 (2005).
105. Nie, Z. *et al.* Self-assembly of metal–polymer analogues of amphiphilic triblock copolymers. *Nature Mater* **6**, 609–614 (2007).
106. Nie, Z., Fava, D., Rubinstein, M. & Kumacheva, E. “Supramolecular” Assembly of Gold Nanorods End-Terminated with Polymer “Pom-Poms”: Effect of Pom-Pom Structure on the Association Modes. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 3683–3689 (2008).
107. Tang, Z., Zhang, Z., Wang, Y., Glotzer, S. C. & Kotov, N. A. Self-Assembly of CdTe Nanocrystals into Free-Floating Sheets. *Science* **314**, 274–278 (2006).
108. Park, S. Y. *et al.* DNA-programmable nanoparticle crystallization. *Nature* **451**, 553–556 (2008).
109. Nykypanchuk, D., Maye, M. M., Lelie, D. van der & Gang, O. DNA-guided crystallization of colloidal nanoparticles. *Nature* **451**, 549–552 (2008).
110. Kim, J.-Y. & Lee, J.-S. Synthesis and Thermally Reversible Assembly of DNA–Gold Nanoparticle Cluster Conjugates. *Nano Lett.* **9**, 4564–4569 (2009).
111. Dujardin, E., Mann, S., Hsin, L.-B. & Wang, C. R. C. DNA-driven self-assembly of gold nanorods. *Chem. Commun.* 1264–1265 (2001).

112. Aili, D. *et al.* Aggregation-Induced Folding of a De Novo Designed Polypeptide Immobilized on Gold Nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 2194–2195 (2006).
113. Fraden, S., Hurd, A. & Meyer, R. Electric-field-induced association of colloidal particles. *Phys. Rev. Lett.* **63**, 2373–2376 (1989).
114. Lumsdon, S. O., Kaler, E. W. & Velev, O. D. Two-Dimensional Crystallization of Microspheres by a Coplanar AC Electric Field. *Langmuir* **20**, 2108–2116 (2004).
115. Dugay, J. Charge transport and interdot coupling tuned by the tunnel barrier length in assemblies of nanoparticles surrounded by organic ligands. *Phys. Rev. B* **89**, (2014).
116. Anagnostopoulou, E. *et al.* Dense arrays of cobalt nanorods as rare-earth free permanent magnets. *Nanoscale* **8**, 4020–4029 (2016).
117. Synthesis, properties and applications of Janus nanoparticles. *Nano Today* **6**, 286–308 (2011).
118. Smoukov, S. K., Gangwal, S., Marquez, M. & Velev, O. D. Reconfigurable responsive structures assembled from magnetic Janus particles. *Soft Matter* **5**, 1285 (2009).
119. Tao, A. R., Huang, J. & Yang, P. Langmuir–Blodgetty of Nanocrystals and Nanowires. *Acc. Chem. Res.* **41**, 1662–1673 (2008).
120. Shevchenko, E. V., Talapin, D. V., Kotov, N. A., O'Brien, S. & Murray, C. B. Structural diversity in binary nanoparticle superlattices. *Nature* **439**, 55–59 (2006).
121. Courty, A., Mermet, A., Albouy, P. A., Duval, E. & Pileni, M. P. Vibrational coherence of self-organized silver nanocrystals in f.c.c. supra-crystals. *Nature Mater* **4**, 395–398 (2005).
122. Böker, A., He, J., Emrick, T. & P. Russell, T. Self-assembly of nanoparticles at interfaces. *Soft Matter* **3**, 1231–1248 (2007).

123. Huang, J., Kim, F., Tao, A. R., Connor, S. & Yang, P. Spontaneous formation of nanoparticle stripe patterns through dewetting. *Nature Mater* **4**, 896–900 (2005).
124. Shevchenko, E. V., Talapin, D. V., Murray, C. B. & O'Brien, S. Structural Characterization of Self-Assembled Multifunctional Binary Nanoparticle Superlattices. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 3620–3637 (2006).
125. Dong, A., Chen, J., Vora, P. M., Kikkawa, J. M. & Murray, C. B. Binary nanocrystal superlattice membranes self-assembled at the liquid–air interface. *Nature* **466**, 474–477 (2010).
126. Mesoporous Composite Nanomaterials for Dye Removal and Other Applications. *Composite Nanoadsorbents* 265–293 (2019) doi:10.1016/B978-0-12-814132-8.00012-5.
127. Correa-Duarte, M. A., Pérez-Juste, J., Sánchez-Iglesias, A., Giersig, M. & Liz-Marzán, L. M. Aligning Au Nanorods by Using Carbon Nanotubes as Templates. *Angewandte Chemie International Edition* **44**, 4375–4378 (2005).
128. Georgakilas, V. *et al.* Decorating carbon nanotubes with metal or semiconductor nanoparticles. *J. Mater. Chem.* **17**, 2679 (2007).
129. Dujardin, E., Peet, C., Stubbs, G., Culver, J. N. & Mann, S. Organization of Metallic Nanoparticles Using Tobacco Mosaic Virus Templates. *Nano Lett.* **3**, 413–417 (2003).
130. Mao, C. *et al.* Viral assembly of oriented quantum dot nanowires. *PNAS* **100**, 6946–6951 (2003).
131. Lee, S.-W., Mao, C., Flynn, C. E. & Belcher, A. M. Ordering of Quantum Dots Using Genetically Engineered Viruses. *Science* **296**, 892–895 (2002).
132. Mao, C. *et al.* Virus-Based Toolkit for the Directed Synthesis of Magnetic and Semiconducting Nanowires. *Science* **303**, 213–217 (2004).

133. Warner, M. G. & Hutchison, J. E. Linear assemblies of nanoparticles electrostatically organized on DNA scaffolds. *Nature Mater* **2**, 272–277 (2003).
134. Sharma, J., Chhabra, R., Liu, Y., Ke, Y. & Yan, H. DNA-Templated Self-Assembly of Two-Dimensional and Periodical Gold Nanoparticle Arrays. *Angewandte Chemie International Edition* **45**, 730–735 (2006).
135. Behrens, S. *et al.* Nanoscale Particle Arrays Induced by Highly Ordered Protein Assemblies. *Advanced Materials* **14**, 1621–1625 (2002).
136. Brodin, J. D. *et al.* Metal-directed, chemically tunable assembly of one-, two- and three-dimensional crystalline protein arrays. *Nature Chemistry* **4**, 375–382 (2012).
137. Hadjichristidis, N., Pispas, S. & Floudas, G. *Block Copolymers: Synthetic Strategies, Physical Properties, and Applications*. (John Wiley & Sons, 2003).
138. Darling, S. B. Directing the self-assembly of block copolymers. *Progress in Polymer Science* **32**, 1152–1204 (2007).
139. Zhao, Y. *et al.* Small-molecule-directed nanoparticle assembly towards stimuli-responsive nanocomposites. *Nature Mater* **8**, 979–985 (2009).
140. Shenhar, R., Jeoung, E., Srivastava, S., Norsten, T. B. & Rotello, V. M. Crosslinked Nanoparticle Stripes and Hexagonal Networks Obtained via Selective Patterning of Block Copolymer Thin Films. *Advanced Materials* **17**, 2206–2210 (2005).
141. Zhang, Q., Gupta, S., Emrick, T. & Russell, T. P. Surface-Functionalized CdSe Nanorods for Assembly in Diblock Copolymer Templates. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 3898–3899 (2006).
142. Wang, H. *et al.* Cylindrical Block Co-Micelles with Spatially Selective Functionalization by Nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 12924–12925 (2007).

143. Chan, Y. N. C., Schrock, R. R. & Cohen, R. E. Synthesis of silver and gold nanoclusters within microphase-separated diblock copolymers. *Chem. Mater.* **4**, 24–27 (1992).
144. Kang, Y., Erickson, K. J. & Taton, T. A. Plasmonic Nanoparticle Chains via a Morphological, Sphere-to-String Transition. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 13800–13801 (2005).
145. Wang, H. *et al.* Unconventional Chain-Growth Mode in the Assembly of Colloidal Gold Nanoparticles. *Angewandte Chemie International Edition* **51**, 8021–8025 (2012).
146. Optical properties of small inorganic and organic metal particles. *Progress in Solid State Chemistry* **12**, 185–271 (1979).
147. Mohamed, M. B., Ismail, K. Z., Link, S. & El-Sayed, M. A. Thermal Reshaping of Gold Nanorods in Micelles. *J. Phys. Chem. B* **102**, 9370–9374 (1998).
148. Yu, Chang, S.-S., Lee, C.-L. & Wang, C. R. C. Gold Nanorods: Electrochemical Synthesis and Optical Properties. *J. Phys. Chem. B* **101**, 6661–6664 (1997).
149. van der Zande, B. M. I., Böhmer, M. R., Fokkink, L. G. J. & Schönenberger, C. Aqueous Gold Sols of Rod-Shaped Particles. *J. Phys. Chem. B* **101**, 852–854 (1997).
150. Srivastava, S. & Kotov, N. A. Nanoparticle assembly for 1D and 2D ordered structures. *Soft Matter* **5**, 1146 (2009).
151. Petit, C., Russier, V. & Pileni, M. P. Effect of the Structure of Cobalt Nanocrystal Organization on the Collective Magnetic Properties. *J. Phys. Chem. B* **107**, 10333–10336 (2003).
152. Liu, C.-M. *et al.* Magnetic nanochains of metal formed by assembly of small nanoparticles. *Chemical Communications* **0**, 2726–2727 (2004).
153. Zhou, W. *et al.* Synthesis of Ni Nanochains with Various Sizes: The Magnetic and Catalytic Properties. *J. Phys. Chem. C* **113**, 17355–17358 (2009).

154. Rudenko, A. N. Weak ferromagnetism in Mn nanochains on the CuN surface. *Phys. Rev. B* **79**, (2009).
155. Song, J. *et al.* Double-Layered Plasmonic–Magnetic Vesicles by Self-Assembly of Janus Amphiphilic Gold–Iron(II,III) Oxide Nanoparticles. *Angewandte Chemie International Edition* **56**, 8110–8114 (2017).
156. Pauly, M. *et al.* Co-tunneling Enhancement of the Electrical Response of Nanoparticle Networks. *Small* **8**, 108–115 (2012).
157. Lee, J., Govorov, A. O. & Kotov, N. A. Nanoparticle Assemblies with Molecular Springs: A Nanoscale Thermometer. *Angewandte Chemie International Edition* **44**, 7439–7442 (2005).
158. Lee, J., Hernandez, P., Lee, J., Govorov, A. O. & Kotov, N. A. Exciton–plasmon interactions in molecular spring assemblies of nanowires and wavelength-based protein detection. *Nature Mater* **6**, 291–295 (2007).
159. Prado, Y. *et al.* Enhancing the magnetic anisotropy of maghemite nanoparticles via the surface coordination of molecular complexes. *Nat Commun* **6**, 1–8 (2015).
160. Tanaka, T., Montanari, G. C. & Mulhaupt, R. Polymer nanocomposites as dielectrics and electrical insulation-perspectives for processing technologies, material characterization and future applications. *IEEE Trans. Dielect. Electr. Insul.* **11**, 763–784 (2004).
161. Electrical behavior of particle-filled polymer nanocomposites. *Physical Properties and Applications of Polymer Nanocomposites* 70–107 (2010).
162. Schuman, T. P., Siddabattuni, S., Cox, O. & Dogan, F. Improved Dielectric Breakdown Strength of Covalently-Bonded Interface Polymer–Particle Nanocomposites. *Composite Interfaces* **17**, 719–731 (2010).

CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE DES POLYPEPTIDES

1. Polymérisation par ouverture de cycle des monomères <i>N</i> -carboxyanhydrides.....	70
1.1. Les monomères <i>N</i> -carboxyanhydrides (NCA) dérivés d'acides aminés	71
1.2. Polymérisation par ouverture de cycle (ROP) des monomères NCAs.....	73
1.3. Contrôle de la ROP et réactivité des monomères NCAs.....	75
1.4. Structurations secondaires.....	77
2. Polypeptides et auto-assemblages	81
2.1. Auto-assemblage de copolymères dibloc.....	81
2.2. Auto-assemblage de copolymères dibloc à l'état solide.....	82
2.3. Auto-assemblage de copolymères dibloc amphiphile en solution	83
2.4. Auto-assemblage de copolymères incluant des blocs polypeptides.....	88
3. Polypeptides et chimie de coordination.....	90
3.1. Poly(γ -benzyl- <i>L</i> -glutamate) (PBLG) : synthèse et caractérisations.....	93
3.2. Modification de l'affinité pour les métaux avec la PPM	96
3.2.1. Poly(γ -propargyl- <i>L</i> -glutamine) (PPLQ) : synthèse et caractérisation	97
3.2.2. Vers d'autres dérivés du PBLG introduisant des ligands aromatiques	99
3.2.3. Vers des dérivés du PBLG introduisant des ligands qui promeuvent une coordination plus forte.....	105
4. Conclusion.....	108

Au sein des systèmes biologiques, les protéines sont des macromolécules qui sont d'une grande diversité et permettent aux organismes vivants de remplir les fonctions essentielles du métabolisme cellulaire. Grâce à de faibles interactions mettant en jeu la chimie supramoléculaire,¹ les protéines constituent des systèmes ordonnés, des nano/micro structures dont la structure et la fonction façonnent les morphologies cellulaires, récoltent efficacement l'énergie et transportent les différents éléments du vivant.² Les protéines sont des macromolécules composées uniquement de 20 acides aminés différents, reliés entre eux par des liaisons peptidiques: c'est la séquence d'enchaînement de ces différents acides aminés, la séquence primaire, qui détermine la structure et la fonction des protéines. La diversité fonctionnelle et la polyvalence des protéines découlent ensuite de la diversité chimique de ces structures primaires, ainsi que de la flexibilité et du repliement de la chaîne peptidique. **Un défi majeur en chimie des polymères consiste à générer des systèmes macromoléculaires synthétiques qui peuvent reproduire ces structures protéiques ordonnées, leurs propriétés d'auto-assemblage ou leurs fonctionnalités uniques.**³ Dans ce contexte, il est possible de préparer par voie chimique des polymères peptidiques présentant des propriétés structurales spécifiques et une grande biocompatibilité.⁴ A l'instar des protéines, ces polymères sont composés d'unités monomères "acides aminés" et ont la capacité de se replier en structures secondaires (hélices, feuillets).³ Il existe une dichotomie claire entre les polypeptides synthétiques créés en laboratoire et les protéines naturelles isolées de sources biologiques. Les protéines naturelles ont trouvé de nombreuses applications en tant que biomatériaux, compte tenu de leur fonctionnalité complexe et de leur activité biologique.⁵ Cependant, elles sont difficiles à isoler, difficiles à modifier et sont sensibles à la variation d'un lot à l'autre. Quant aux polypeptides synthétiques, ils peuvent être produits facilement par voies chimiques avec un contrôle précis de leurs structures et souvent, de leurs fonctionnalités.⁶ Mais, ils restent des systèmes plus simples qui ne reproduisent pas la complexité des protéines naturelles. L'enjeu scientifique réside alors dans le développement de structures macromoléculaires de plus en plus complexes.

Ce chapitre fait un point bibliographique sur la chimie permettant d'aboutir à ces polymères peptidiques. Il présente aussi les principes de base permettant d'utiliser des structures chimiques dans des processus d'auto-assemblages. Combiné à la nécessité d'introduire des points d'ancrage avec des nanoparticules métalliques, ces principes ont permis d'aboutir à la préparation

de différents polypeptides dont les synthèses et les caractérisations sont présentées à la suite de ce point bibliographique.

1. Polymérisation par ouverture de cycle des monomères *N*-carboxyanhydrides

Les macromolécules constituées d'acides aminés peuvent être obtenues par trois approches préparatives différentes : la biosynthèse de protéines recombinantes, la synthèse peptidique sur support solide (SPPS) et la polymérisation par ouverture de cycle (ROP) d'acides aminés *N*-carboxyanhydrides (NCA).

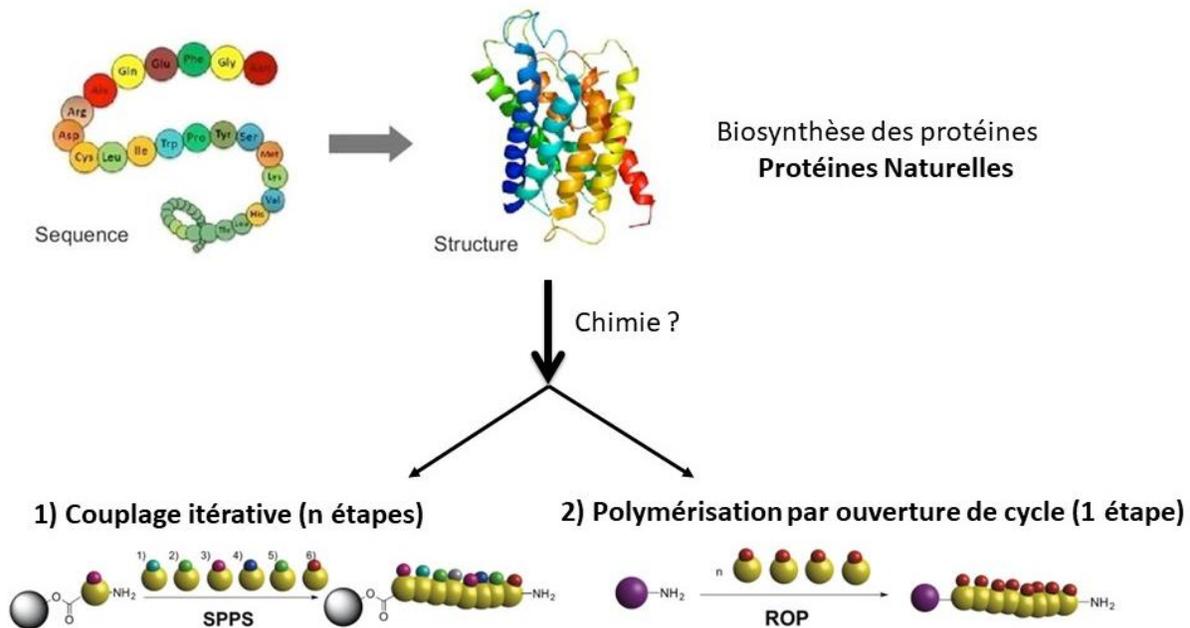


Figure 40: Présentation schématique des méthodes préparatives permettant d'accéder à des macromolécules à base d'acides aminés.

En premier lieu, la biosynthèse de protéines (figure 40) est utilisée pour produire des macromolécules avec des longueurs de chaîne et des séquences peptidiques contrôlées en introduisant un plasmide recombinant modifié dans un hôte bactérien.⁷ Cette méthode non-chimique souffre de limitations significatives : elle est associée à de faibles rendements, à des modifications post-traductionnelles limitées et à des stratégies de production complexe.⁸ La deuxième méthode appelée méthode de Merryfield (SPPS, figure 40), est une stratégie chimique de couplage itératifs, une méthode de routine qui permet la modification du squelette peptidique,

l'incorporation d'acides aminés non naturels et l'accès à des petits peptides qui sont difficiles à exprimer dans les bactéries.⁹ La longueur de la chaîne et la séquence peptidique sont contrôlées par un procédé de réaction multi-étape qui peut être robotisé, mais la longueur maximale de la chaîne peptidique est souvent limitée en raison de l'accumulation statistique de sous-produits de réactions. Pour toutes ces raisons, la préparation de nouvelles structures synthétiques requiert très souvent le développement de nouvelles voies de synthèse qui doivent être optimisées.¹⁰ **Dans ce contexte, le procédé le plus efficace pour préparer des polypeptides est une réaction de polymérisation en une étape, la polymérisation par ouverture du cycle (ROP) de monomères *N*-carboxyanhydrides (NCA) dérivés d'acides aminés (figure 40).**¹¹ La ROP des NCAs est un procédé de polymérisation qu'on peut contrôler: il requiert l'utilisation de réactifs très simples, et permet la préparation de polymères d'acides aminés à la fois avec un bon rendement et en grande quantité.¹² De plus, la polymérisation des acides aminés NCA est une stratégie de synthèse qu'on peut mettre en œuvre à grande échelle, une considération importante si on veut développer des applications en dehors de la thérapie. En science des matériaux, la ROP permet la préparation de polypeptides de haut poids moléculaire et sans racémisation détectable du squelette peptidique. Les parties suivantes présentent les grands principes et les spécificités de cette polymérisation par ouverture de cycle.¹³

1.1. Les monomères *N*-carboxyanhydrides (NCA) dérivés d'acides aminés

En 1906, Hemann Leuchs a publié les travaux fondateurs concernant la synthèse des *N*-carboxyanhydride appelés également anhydride de Leuch. La réaction fait intervenir des α -amino acides *N*-alkoxycarbonyl et des réactifs halogénés tels que le SOCl_2 , PBr_3 , PCl_3 .¹⁴ Elle implique une cyclisation pour obtenir le NCA désiré en fin de réaction. Plus tard, une voie de synthèse plus efficace est publiée par Fuchs-Farthing : elle consiste à traiter directement des acides aminés avec un excès de phosgène gazeux (dichlorure de carbonyle).¹⁵ Une simplification de cette approche, utilisant une solution de phosgène dans du benzène,¹⁶ sera ensuite le point de départ pour les synthèses contemporaines des monomères NCAs. La prise en compte de la très grande toxicité du phosgène a notamment permis le développement de synthèse de NCA à partir du diphosgène (chloroformiate de trichlorométhyle)¹⁷ ou du triphosgène (carbonate de bis(trichlorométhyle)).¹⁸ On peut noter l'émergence de nouvelles voies de synthèses sans phosgène qui sont plus récentes et qui doivent encore faire leurs preuves: elles font intervenir le

carbonate de diphenyle,¹⁹ le tricarbonat de di-tert-butyle²⁰, et la nitrosation du *N*-carbamoyl d'acide aminé avec un mélange d'oxyde nitrique/oxygène ou d'hypochlorite de sodium.²¹ En fait, plus de 200 NCA ont été préparés à ce jour.²²

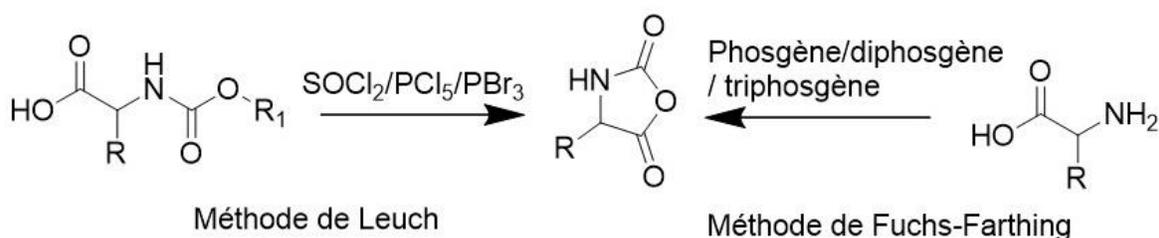


Schéma 4 : équations de synthèse des NCAs.

Il est important de mentionner que pour pouvoir utiliser les NCAs comme monomères pour la réaction de ROP, l'étape de synthèse doit être associée à une étape de purification exigeante. La nécessité d'obtenir des NCAs de grande pureté est d'ailleurs un des verrous de cette stratégie de synthèse depuis plus de 50 ans. Historiquement, la recristallisation du monomère est la méthode de purification la plus utilisée. Néanmoins, pour réussir cette purification, le monomère doit être cristallin et cette étape doit se faire dans des conditions anhydres pour ne pas dégrader le NCA. Depuis une décennie, l'utilisation de stratégies émergentes mettant en œuvre des procédés de filtrations renouvelle les enjeux de cette problématique et donne accès à des monomères nouveaux.⁶ Deming et ses collaborateurs, ont d'abord mis en œuvre et adapté la technique de chromatographie flash à ces monomères sensibles. Utilisée comme une technique de filtration sur gel de silice, elle s'est avérée rapide, générale et simple pour obtenir des NCAs purs sans recours à la recristallisation.¹⁵ En 2017, Semple et al. ont ensuite montré comment une stratégie de purification par simple filtration pouvait être mise en œuvre à grande échelle en utilisant de la célite en milieu anhydre.²³ Enfin, très récemment, J. Cheng et ses collaborateurs ont développé une méthode de polymérisation des NCA sans avoir recours à la purification.²⁴ Ils ont pour cela mis en œuvre *in-situ* la purification des monomères en utilisant un système biphasique eau/dichlorométhane qui séquestre les monomères sélectivement dans la phase organique. Les impuretés sont ainsi extraites *in situ* dans la phase aqueuse, et des amorceurs à l'interface de l'émulsion permettent la polymérisation des NCA.

1.2. Polymérisation par ouverture de cycle (ROP) des monomères NCAs

Dans les travaux pionniers publiés par Leuch, ce dernier avait observé que les NCAs évoluaient au cours du temps vers des structures macromoléculaires : 1) les polymères obtenus étaient insolubles et difficiles à caractériser avec les techniques disponibles de l'époque, 2) la formation des masses moléculaires élevées étaient controversées. L'utilisation des NCAs comme monomère pour une réaction de polymérisation remonte aux publications de Curtius et al.²⁵ et Wessely et al.²⁶ De nombreux travaux, depuis lors, décrivent que la ROP peut être amorcée à l'aide de nombreux nucléophiles et bases différentes, les plus courants étant les amines primaires et les anions alcoxydes. Les amines primaires, étant plus nucléophiles que basiques, sont généralement de bons amorceurs généraux pour la polymérisation des monomères NCA. Les amines tertiaires, les alcoxydes et d'autres composés plus basiques que nucléophiles ont trouvé leur utilité car ils sont capables de générer des polymères de très haut poids moléculaires là où les amines primaires ne le permettent pas.²⁷ Les conditions optimales de polymérisation ont souvent été déterminées empiriquement et il n'y a donc pas d'amorceurs ou de conditions universelles pour cette polymérisation. Cela est dû aux différentes réactivités des NCAs utilisés et des propriétés des polymères qui en résultent (par exemple, solubilité et structuration). Il est également lié aux réactions secondaires qui se produisent pendant la polymérisation.^{28,29} Ces réactions peuvent mettre en jeu des impuretés venant de la synthèse du monomère (HCl, oligomères cycliques, sous-produits halogénés ...). Ces impuretés (électrophiles) entraînent souvent une faible efficacité lors de l'étape d'amorçage et peuvent inhiber la croissance des chaînes. Les ions chlorure peuvent également agir comme amorceurs de polymérisation dans le diméthylformamide et doivent être éliminés.¹⁵ Un moment de rupture concernant la polymérisation des NCAs est associé à la publication des travaux de T. Deming qui a mis en évidence le premier que la polymérisation des NCAs pouvait être contrôlée, en utilisant des systèmes de catalyse organométalliques à base de Ni et de Co.¹¹ Avec ou sans ces catalyseurs, les progrès méthodologiques qui ont eu lieu depuis (amorçage, catalyse, solvant, température) permettent la conception de polymères peptidiques à longueurs de chaîne bien définies et à de grandes échelles.¹² **La polymérisation par ouverture de cycle met en jeu deux étapes importantes, l'amorçage et la propagation et elle peut impliquer différents mécanismes.** Sans contrôle, la polymérisation peut faire intervenir de façon concomitante un mécanisme d'amorçage nucléophile (attaque de l'amorceur) ou un mécanisme d'amorçage basique

(monomère activé par déprotonation, figure 41).³⁰ Lors de l'étape d'amorçage, le premier mécanisme met en jeu une attaque nucléophile directe de l'amorceur sur la fonction ester cyclique du motif NCA.³¹ A l'issue de cette attaque, l'élimination d'une molécule de CO₂ régénère un nucléophile qui peut réouvrir un monomère NCA: c'est la propagation. Pour le mécanisme d'amorçage dit basique, l'amorceur ne se comporte pas comme un nucléophile mais comme une base qui arrache le proton NH du motif NCA, conduisant à l'anion correspondant. C'est l'anion créé par déprotonation qui va donc servir d'amorceur nucléophile aboutissant, après une étape, à une propagation similaire de la polymérisation. Ensuite, l'amine réintervient pour attaquer le CO du NCA qui est en bout de chaîne et ouvrir le cycle.

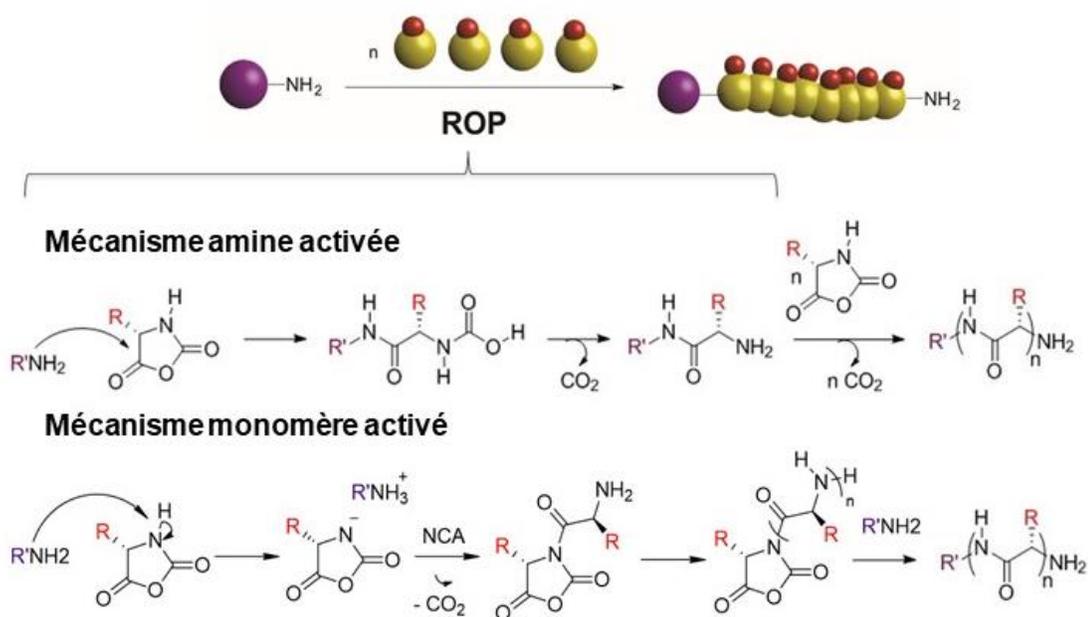


Figure 41 : Mécanismes de la polymérisation par ouverture de cycle des monomères NCAs.

Comme l'a d'abord montré T. Deming, une stratégie efficace pour éliminer les réactions secondaires lors de la polymérisation des NCAs est l'utilisation de complexes de métaux de transition comme espèces actives pour contrôler l'addition de monomères aux extrémités de la chaîne de polymères. Le mécanisme mis en jeu est alors différent et passe par des étapes de coordinations et d'insertion de ces métaux de transition.¹¹ L'utilisation des métaux de transition est un moyen d'augmenter à la fois la sélectivité et l'efficacité de la réaction.³² Grâce à cette approche, des progrès substantiels ont été réalisés depuis deux décennies, des amorceurs à base

de nickel et de cobalt³³ ont par exemple permis d'accéder en un temps record à des polypeptides à haut poids moléculaire.

1.3. Contrôle de la ROP et réactivité des monomères NCAs

Contrôler la polymérisation des NCA est un challenge important qui peut avoir des conséquences majeures sur la propriété des polypeptides. On considère une polymérisation contrôlée quand la distribution des masses moléculaires (MWD) est étroite, avec des polydispersités (PD) (PD : rapport entre la masse moléculaire moyenne en nombre M_n et la masse moléculaire moyenne en poids M_w qui caractérise la dispersion autour de la valeur moyenne) inférieures à 1,2, ou mieux, inférieures à 1,1.²⁸ On pourra de plus considérer la polymérisation comme vivante si le groupe terminal réactif responsable de la croissance de la chaîne (la propagation) reste inchangé lorsque la polymérisation s'arrête en raison d'une conversion complète, ou de la précipitation. Contrôler la ROP des NCAs requiert la maîtrise de plusieurs paramètres clés.

- **Les monomères ne doivent pas contenir d'impuretés et doivent être gardés sous atmosphère inerte** car l'eau peut influencer le déroulement de la ROP. En effet, la réactivité de l'eau et des NCA a été soigneusement étudiée par plusieurs auteurs.^{14,34} Il est admis que la réaction entraîne la formation non contrôlée de polypeptides lorsque le rapport NCA/H₂O est supérieur à 10, alors qu'une hydrolyse complète se produit lorsque ce rapport est inférieur à 10⁻³. Les rapports intermédiaires favorisent la formation non contrôlée d'oligopeptides.

- **Contrôler une réaction de polymérisation requiert que l'étape d'amorçage soit plus rapide que l'étape de propagation**, et cette exigence n'est satisfaite qu'en utilisant des nucléophiles ou des bases plus fortes que les amines libérées par l'ouverture de cycle. C'est l'une des raisons pour lesquelles les polymérisations sont généralement amorcées par des amines primaires en jouant sur la température ou sur l'état de protonation pour diminuer le mécanisme d'amorçage basique.^{35,36} On contrôlera ainsi facilement le degré de polymérisation en faisant varier la stœchiométrie du monomère et de l'amorceur, NCA/amine. Les amines fréquemment utilisées sont la n-hexylamine et la benzylamine^{37,38} mais d'autres amines permettent d'introduire des groupes terminaux fonctionnels à l'extrémité de la chaîne des polypeptides. Les amines fonctionnelles utilisées par plusieurs auteurs sont la 2-hydroxyéthylamine,³⁹ les amines avec des groupes vinyliques et les esters d'acide l-aspartique.⁴⁰

- **Le choix du solvant est un paramètre essentiel.** Dans la polymérisation des NCA, les amines secondaires peuvent se comporter à la fois comme des nucléophiles (comme les amines primaires) ou comme des bases fortes, selon leur structure et la nature du solvant. En utilisant de la diéthylamine dans le diméthylformamide (DMF), Shalitin et Katchalski,⁴¹ ont obtenu des poly- γ -benzyl-*L*-glutamate (PBLG) avec un degré de polymérisation égal au rapport entre les concentrations initiales du monomère et de l'amorceur ($[M]_0/[I]_0$) ; ce comportement est typique aux amines primaires. D'autre part, Blout et al.⁴² ont rapporté qu'avec le même amorceur dans le dioxane, le PBLG est obtenu avec un DP largement supérieur au rapport $[M]_0/[I]_0$, comme dans le cas d'amorçage par des bases fortes. Un autre exemple concerne la polymérisation du BLG-NCA amorcée par la diisopropylamine dans le DMF-dioxane (mélanges de différentes compositions). Il a été constaté que la conversion en fonction du temps et que les poids moléculaires des polymères qui y sont associés dépendent de la composition du solvant.⁴²

Ces dernières années, un certain nombre de progrès méthodologiques a significativement fait progresser la polymérisation des NCAs : elle peut maintenant être mise en œuvre plus facilement, de façon contrôlée et même en présence d'eau.

- **Une partie de ces approches agissent sur le milieu réactionnel.** En 2004, le groupe de N. Hadjichristidis a d'abord mis au point la polymérisation des NCAs amorcée par les amines primaires dans des conditions de vide poussé.⁴³ La stratégie consistait ici à déterminer si un niveau réduit d'impuretés dans le mélange réactionnel entraînerait moins de réactions secondaires de polymérisation. En suivant cette stratégie, le groupe de Giani et ses collaborateurs,³⁷ ont étudié la polymérisation de l' ϵ -trifluoroacétyl-*L*-lysine NCA (TFA-Lys NCA) dans le DMF en utilisant de la *n*-hexylamine et en faisant varier la température. Pour les polymérisations effectuées à 0°C, 99% des chaînes avaient en leurs extrémités des amines vivantes (qui restent actives durant la ROP et participent à l'amorçage), et seulement 1 % se sont avérées être des chaînes « mortes ». Des études menées sur la polymérisation de glycine et d'aniline ont montré que les températures élevées peuvent causer des réactions de terminaison repérées par la formation d'anneaux terminaux d'hydantoïne.⁴⁴ D'autre part, Wooley et al.⁴⁵ ont démontré que l'élimination du CO₂ via un flux de N₂ pendant la polymérisation des BLG-NCA activait la production des polypeptides de façon contrôlée. D'autres travaux ont traité l'influence de la pression en CO₂ sous laquelle la polymérisation est conduite. Sous pression constante

(élimination continue du CO₂ du solvant), l'acide carbamique est instable et la réaction suit la cinétique souhaitée, alors que lorsque la réaction a lieu sans élimination du CO₂ la formation de sels d'acide carbamique est favorisée.⁴⁶ Une autre stratégie a été développée par J. Cheng et al.²⁴ qui consiste en l'amorçage à l'interface d'une émulsion de la ROP des NCAs. Ils ont conçu un système biphasique eau/dichlorométhane (DCM) contenant des macro-initiateurs ancrés à l'interface. Récemment, C. Bonduelle et ses collaborateurs, ont réussi la ROP des NCAs hydrophobes à l'aide des macro-amorceurs hydrophiles dans un milieu aqueux.⁴⁷

- **Une autre partie de ces approches agissent sur l'amorceur.** H. Schlaad et ses collaborateurs³⁵ ont développé de leur côté une stratégie pour éviter le mécanisme du monomère activé, qui est à l'origine d'une réaction secondaire importante via un réarrangement en isocyanocarboxylates. Pour cela, ils ont amorcé les polymérisations avec des sels de chlorhydrate d'amine primaire, une méthodologie qui a été optimisée plus récemment avec des sels de BF₄⁻.⁴⁸ Des efforts très récents visent à garder une vitesse de réaction rapide sans l'ajout de catalyseur.⁴⁷ Ceci peut être réalisé à l'aide d'amorceurs plus réactifs tels que la triéthylaminetriamine (TREN)⁴⁹ ou LiHMDS.⁵⁰

1.4. Structurations secondaires

Les protéines se caractérisent par des niveaux hiérarchiques d'organisation spatiale allant de la structure primaire à la structure quaternaire.⁵¹ A grande échelle, la conformation peptidique est définie par un réseau continu d'acides aminés qui maintiennent rigidement leurs positions relatives les uns par rapport aux autres le long de la séquence primaire.^{52,53} Ces réseaux stables et bien organisés sont connus sous le nom de structures secondaires. La formation d'une structure secondaire correspond donc à une organisation locale des acides aminés qui crée des segments structurés le long du squelette macromoléculaire. Une conformation secondaire met en jeu des liaisons hydrogène créées entre les différents groupements amides et carbonyle de la chaîne peptidique. Pour chaque liaison peptidique reliant deux acides aminés, il correspond à des angles de torsion spécifiques (ψ , ϕ)⁵⁴ comme le montre le diagramme de Ramachandran (figure 42 a). Les deux régions principales sur ce diagramme correspondent aux structures secondaires : hélices α ^{55,56} (figure 42 b) ou les feuillets β (figure 42 c).^{57,58} D'autres structures existent, mais elles sont moins fréquentes (troisième zone du diagramme). Ces dernières comprennent des polypeptides composés de glycine et de proline.⁵⁹ Les polymères peptidiques sont plus simples

que les protéines naturelles: **la réaction de polymérisation ne permet pas de contrôler la séquence primaire des polymères peptidiques et aboutit à la synthèse de macromolécules dont les séquences sont statistiques et polydisperses.** De façon intéressante, même si les unités d'acide aminé sont répétées de façon aléatoire dans les polymères peptidiques, le squelette peptidique peut malgré tout adopter des conformations secondaires ordonnées car les liaisons peptidiques du polymère gardent leur capacité à former des liaisons hydrogènes. Il en résulte une propriété de structuration de chaîne qui est rare dans le domaine des polymères. Nous présentons par la suite et brièvement les structures secondaires en hélice α ou en feuillet β que peuvent reproduire les polymères peptidiques.

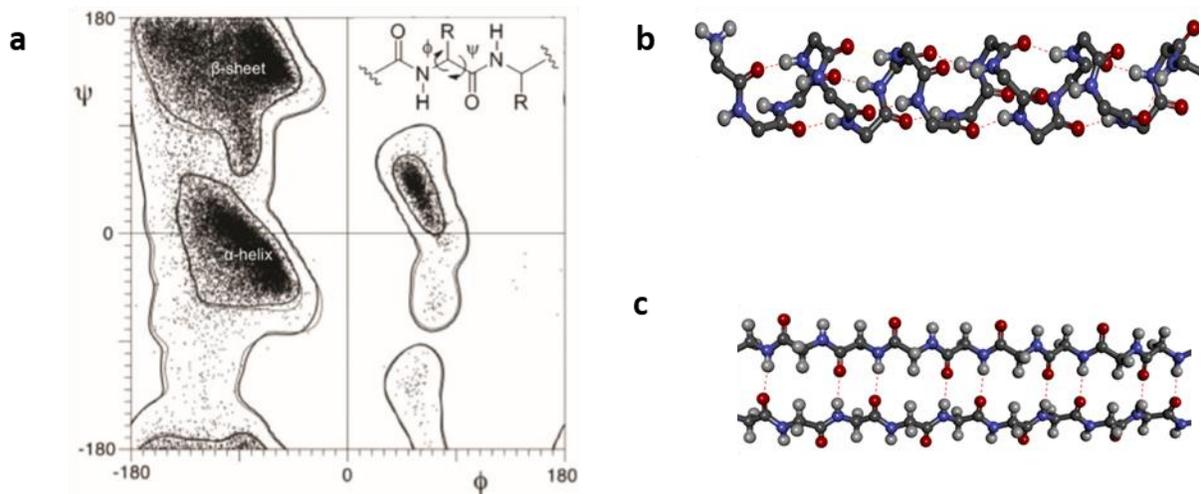


Figure 42: a. Diagramme de Ramachandran, b. Structure en hélice α , c. Structure en feuillet β .⁵⁸

Hélice α : C'est une structure secondaire sous forme de tige résultante de liaisons hydrogène intramoléculaires. Ces liaisons s'établissent entre les groupements NH en position (i) de la chaîne principale des acides aminés et le CO en position (i+4). Ce réseau de liaison hydrogène rend cette structure plus stable surtout à des degrés de polymérisation élevés. Les angles caractéristiques de cette géométrie trouvés sur le diagramme de Ramachandran sont $\phi = -60^\circ$ et $\psi = -45^\circ$.^{58,60}

Feuillet β : Le réseau de liaison hydrogène d'une feuille β se compose de paires de brins côte à côte. Les oxygènes carbonyles dans un brin permettent la création de liaisons hydrogène avec les aminohydrogènes du brin adjacent. Les deux brins peuvent être parallèles ou antiparallèles (C-terminal à N-terminal pour les polymères polypeptidiques). Les angles caractéristiques des feuillets β sont $\varphi = -130^\circ$ et $\psi = 120^\circ$.^{58,61}

La structuration secondaire des polypeptides peut être déterminée spectroscopiquement par différentes méthodes à savoir le Raman, la RMN, la spectroscopie infra-rouge (IR) et le dichroïsme circulaire (DC).⁵⁸ Le dichroïsme et l'IR sont les méthodes les plus utilisées pour déterminer les structures des polypeptides.

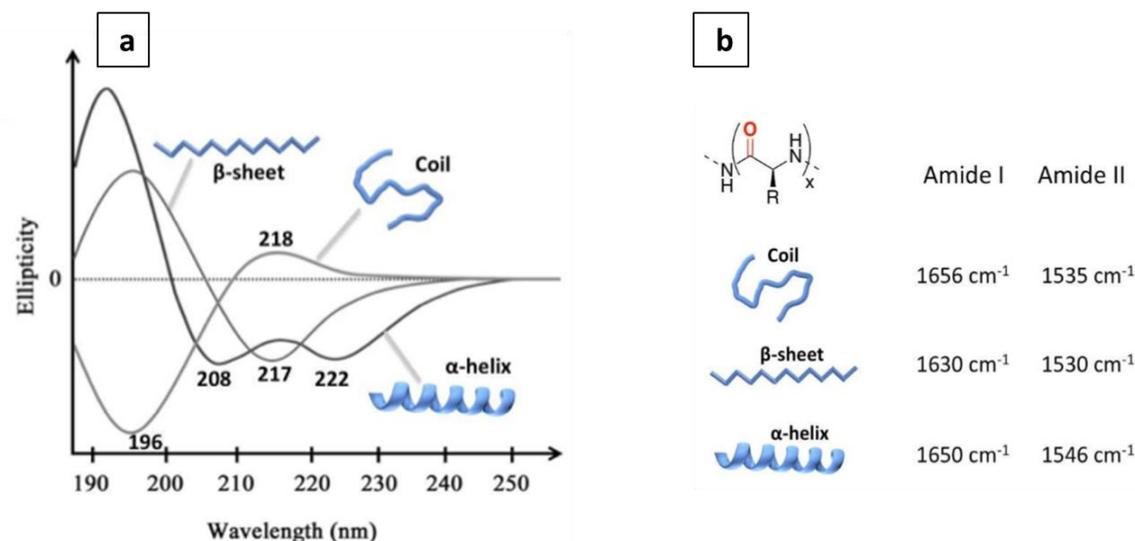


Figure 43: a) Courbes de dichroïsme circulaire caractéristiques des différentes structures secondaires b) Longueurs d'onde en IR correspondants aux vibrations CO pour chaque type de structure.⁵⁸

Selon les spectres DC présentés en figure 43 a, si la courbe présente deux minimums situés à 208 et 222 nm alors le polypeptide est structuré en hélice α . Si elle présente un maximum à 218 nm alors le polymère est en pelote statistique. Quant à la structure en feuillet β , elle est généralement caractérisée par un seul minimum situé à 217 nm.⁶² Il est aussi important de mentionner que l'environnement (température, pH...) du polypeptide peut influencer sa conformation secondaire donc ses valeurs peuvent changer d'un cas à l'autre. Les valeurs caractéristiques de chaque structure secondaire en IR sont présentées dans la figure 43 b.⁶³ **Chaque structure secondaire possède des propriétés physico-chimiques uniques et moduler ces structures est un moyen d'agir sur celles des polypeptides.** A l'échelle moléculaire, la formation de structures

secondaires agit sur le volume hydrodynamique de la macromolécule.^{64,65} Ce volume hydrodynamique est un paramètre important pour le processus d'auto-assemblage comme nous le verrons dans ce travail de thèse. D'autre part, comparé à la structure aléatoire « en pelote statistique » les structures en hélice sont plus rigides, ce qui affecte leur viscosité,⁶⁶ leur température de transition vitreuse⁶⁷ et leur séparation microphasique.⁶⁸ Passer d'une « pelote statistique » à une structure en hélice implique aussi un changement au niveau de la solubilité du polymère.

A l'échelle macroscopique, la structure secondaire des polypeptides est un paramètre clé pour moduler les propriétés des matériaux (figure 44). Citons par exemple leur effet sur la rhéologie des polypeptides et la formation des gels:⁶⁹ la transition structurale est en effet un moyen efficace pour moduler la résistance des hydrogels. D'autre part, la formation de surface à base de films polypeptidiques structurés génère des matériaux réactifs présentant d'excellentes propriétés de biocompatibilité et des fonctionnalités chimiques avancées.⁷⁰ L'utilisation de cette technique a été étendue au revêtement de surface de plusieurs types de NPs.⁷¹ Par exemple, l'acide poly(L-glutamique) structuré en hélice a été greffé sur des nanoparticules inorganiques⁷² ou organiques⁷³ pour contrôler leur dispersion via la structure secondaire du polypeptide.

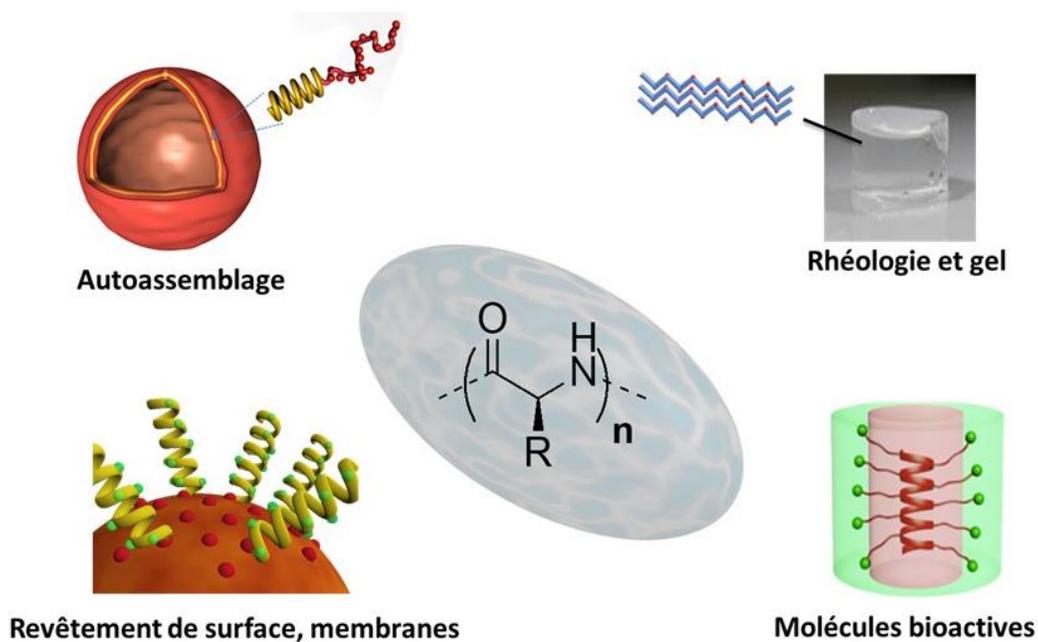


Figure 44 : Applications des polypeptides en science des matériaux. Figure adaptée de la ref [57].

Les structures secondaires ont donc une influence sur les propriétés physico-chimiques des systèmes, qui elles-mêmes sont importantes pour contrôler le déroulement des processus d'auto-assemblage. Parmi ces propriétés nous citerons principalement, la solubilité, la séparation microphasique et le volume hydrodynamique. Quand les polymères peptidiques adoptent des conformations ordonnées, les copolymères hybrides composés d'un segment polypeptide et d'un autre bloc synthétique, possèdent un caractère dit « rod-coil ». ⁷⁴ Sur la base de cette conception, les polymères peptidiques amphiphiles permettent de préparer un large éventail de nanomatériaux, notamment des vésicules utilisées pour des fins biologiques. ⁷⁴⁻⁷⁶ Nous dédions les paragraphes qui suivent à l'auto-assemblage des polymères peptidiques de ce type.

2. Polypeptides et auto-assemblages

2.1. Auto-assemblage de copolymères dibloc

L'auto-assemblage des petites molécules permet la construction de structures avec un haut degré d'organisation, sans intervention externe. Dans ce domaine, les molécules amphiphiles sont particulièrement étudiées car elles permettent la formation de différentes morphologies qu'on peut obtenir à l'état solide ou en solution (sphères, micelles, cylindre, lamelles...). ⁷⁷ Avec les molécules amphiphiles, le processus d'auto-assemblage ainsi que la dimension et la forme des structures formées varient fortement avec le volume du segment hydrophobe. Il est intéressant de noter que des morphologies similaires à celles obtenues avec des molécules organiques tensioactives sont observées à l'issue d'un processus d'auto-assemblage impliquant des copolymères à bloc (BCP). ⁷⁸ En solution, comparés aux agrégats de petites molécules tensioactives, les agrégats formés par des polymères se distinguent généralement par leurs stabilités élevées. ^{78,79} Les BCPs sont formés par des blocs immiscibles qui peuvent aboutir à la formation de microphases séparées, conduisant ainsi à la formation de structures sous différentes formes : lamelles, cylindre, sphères... ⁸⁰ Il est maintenant possible de développer une grande variété de BCP grâce au grand nombre de méthodes de polymérisation disponibles qui permettent de concevoir des architectures variées incluant les BCPs linéaires, les BCPs cycliques et les BCP branchés (architecture en étoile ou en brosse). Ces différentes architectures s'autoorganisent différemment pour donner naissance à des morphologies distinctes et parfois uniques aux BCP. ⁷⁹ Dans la suite nous nous concentrerons sur les copolymères amphiphiles dibloc et nous présentons plus précisément leurs propriétés d'auto-assemblage.

2.2. Auto-assemblage de copolymères dibloc à l'état solide

A l'état solide, la séparation de phase de copolymère dibloc (AB) dépend généralement de trois facteurs : les fractions de volume des deux blocs f_A et f_B , le degré de polymérisation total du copolymère et le paramètre donnant le degré d'incompatibilité entre les deux blocs χ_{AB} décrit par la théorie de Flory-Huggins⁸⁰ :

$$\chi_{AB} = \left(\frac{z}{K_B T} \right) \left[\varepsilon_{AB} - \frac{1}{2} (\varepsilon_{AA} + \varepsilon_{BB}) \right]$$

tel que : z : nombre de voisins proches par unité monomérique de répétition, K_B : constante de Boltzmann, $K_B T$: énergie thermique du système, ε_{AB} , ε_{AA} et ε_{BB} sont les énergies d'interaction entre les unités répétitives A-B, A-A et B-B.⁷⁴

Le degré de séparation microphasique est donné par la valeur de χN (produit de ségrégation). En cas d'augmentation de la température ou de diminution du χN , l'incompatibilité entre les blocs constitutifs diminue, tandis que l'entropie augmente, les copolymères présentant alors une transition correspondant au passage d'un état ordonné à un état désordonné. A l'état solide, plusieurs théories ont été développées décrivant ce changement de comportement des phases des blocs du copolymère.⁸¹⁻⁸³ Nous nous intéresserons ici la théorie dites « Self-Consistent Mean Field » (SCMF)⁸³ (cf diagramme, figure 45 b). Quand f_A augmente à une valeur de χN constante, la première morphologie observée est une sphère arrangée en structure cubique. A des valeurs de f_A plus importantes, on observe ensuite des cylindres, des gyroides et enfin des lamelles. **Le mécanisme de formation de ces différentes morphologies est basé sur deux facteurs : l'énergie interfaciale entre les deux blocs (contribution enthalpique) et l'étirement des chaînes (contribution entropique).** Lorsque les diblocs sont très asymétriques, c'est-à-dire que la fraction volumique d'un bloc tel que le bloc A est faible, ces derniers préfèrent alors s'agréger en microdomaines sphériques, laissant les blocs B les entourer. Si la f_A augmente à une température fixe, la fraction volumique du bloc B diminue alors les chaînes de polymère vont adopter de nouveaux arrangements et une transition morphologique des sphères aux cylindres et aux lamelles aura lieu.⁸³ L'inversion morphologique a ensuite lieu quand la composition du copolymère est inversée (figure 45 a). La théorie SCMF est vérifiée expérimentalement: par exemple, le diagramme obtenu avec le copolymère polyisoprène-*bloc*-polystyrène, dans lequel f_A

représente la fraction volumique du polyisoprène concorde parfaitement avec celui qui est défini théoriquement.⁸⁴

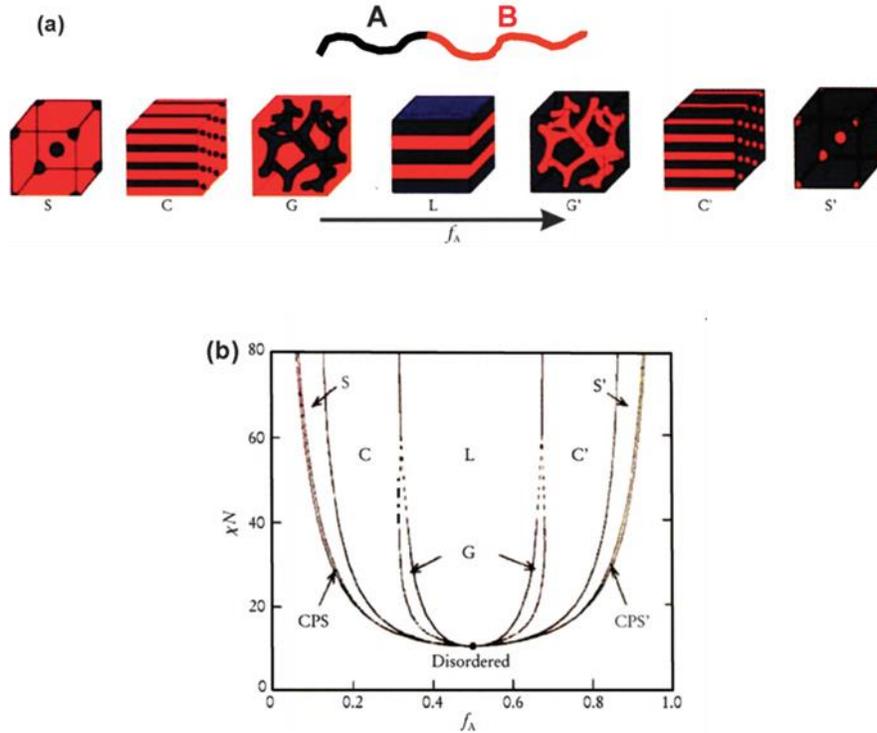


Figure 45: : a) Morphologies d'équilibre des copolymères diblocs AB à l'état solide : S et S' = sphères cubiques, C et C' = cylindres hexagonaux, G et G' = gyroïdes bicontinus, et L = lamelles b) Diagramme de phase théorique des diblocs AB prévus par la théorie « selfconsistent mean-field », en fonction de la fraction volumique (f) des blocs et du paramètre de ségrégation, χN , où χ est l'énergie d'interaction segment-segment de Flory-Huggins, N est le degré de polymérisation ; CPS et CPS' = sphères très proches ; figure copiée de la ref [71].

2.3. Auto-assemblage de copolymères dibloc amphiphile en solution

En solution, l'ajout du solvant rend le processus d'auto-assemblage plus complexe car le solvant introduit plusieurs nouveaux paramètres qui doivent être pris en compte. En prenant par exemple un système formé par un copolymère à bloc A-B dissout dans un solvant, il existe au moins six paramètres χ à prendre en compte (χ_{AB} , χ_{AS} , χ_{AN} , χ_{BS} , χ_{BN} , χ_{SN} : A et B les deux blocs du BCP, S : bon solvant pour A et B, N : non-solvant (ou mauvais solvant) pour un des deux bloc). De façon similaire à l'auto-assemblage à l'état solide, plusieurs morphologies peuvent être observées et la formation d'une morphologie en dépit d'une autre dépend principalement de trois facteurs:^{85,86}

- le degré d'étirement des chaînes de polymère formant le noyau
- la tension interfaciale entre le noyau et le solvant

- les interactions répulsives qui existent entre les chaînes formant la couche protectrice (la couche en contact avec le solvant)

Une classe spéciale de copolymères à bloc, et qui suscite un intérêt particulier est celle des copolymères amphiphiles. Dans ce cas les deux blocs sont incompatibles et ils interagissent différemment avec leur environnement en raison de leur nature chimique : ils se comportent donc différemment en solution. Ces différences peuvent induire une séparation microphasique, non seulement en milieu aqueux mais aussi dans les solvants organiques.⁸⁷ Les copolymères sont soumis à deux processus importants en présence de solvant: la micellisation et la gélification. La micellisation se produit lorsque le copolymère amphiphile est dissous dans une grande quantité de solvant sélectif pour l'un des blocs. Dans ces circonstances, les chaînes de polymères ont tendance à s'organiser en une variété de structures allant de micelles de polymères à des vésicules de polymères en passant par des cylindres.⁸⁸ Le bloc soluble sera orienté vers le solvant et constitue alors la "couronne" de l'assemblage formé, tandis que la partie insoluble sera protégée (présente au sein du "noyau" de la structure). Contrairement à la micellisation, la gélification est un état d'assemblage qui se produit à partir d'un régime de semi-dilution jusqu'à un régime de haute concentration de copolymères en solution et résulte d'un arrangement de structures ordonnées. On peut distinguer deux types de structures micellaires pour les copolymères, en fonction de la longueur relative des blocs. Si le bloc soluble est plus long que le bloc insoluble, les micelles formées se composent d'un petit noyau et d'une grande couronne, et sont donc appelées "micelles en étoile". En revanche, les micelles ayant un grand segment insoluble avec une courte couronne soluble sont appelés "crew-cut micelles".⁸⁹ Israelachvili et ses collaborateurs,⁹⁰ ont développé une approche très accessible, utilisant des considérations géométriques, qui permet de « prédire » le phénomène de micellisation avec les molécules amphiphiles de faible masse molaire. Même si l'adaptation de cette théorie pour les polymères présente certaines limites, cette théorie permet de mieux comprendre les phénomènes d'assemblage des copolymères amphiphiles. Si on prend le cas particulier des molécules amphiphiles en solution aqueuse, les principales forces régissant l'assemblage en structures bien définies sont, d'une part, l'attraction hydrophobe entre les fractions hydrophobes insolubles, et d'autre part, la répulsion entre les groupements hydrophiles due aux interactions électrostatiques ou stériques qui obligent les molécules amphiphiles à être en contact avec la solution aqueuse (cf figure 46). Si les forces d'attraction prédominent, la surface interfaciale a_0 par molécule

diminuera ; et si les forces de répulsion prédominent, a_0 augmentera. La concurrence entre ces deux forces opposées, qui dépend fortement de la géométrie des deux blocs, génère une variété de morphologies. L'hypothèse d'Israelachvili suppose que les propriétés géométriques dépendent de trois paramètres : l'interface optimale a_0 , le volume v occupé par les chaînes hydrophobes et la longueur maximale l_c de ces chaînes. Ces paramètres sont reliés entre eux par :

$$p = \frac{v}{a_0 l_c}$$

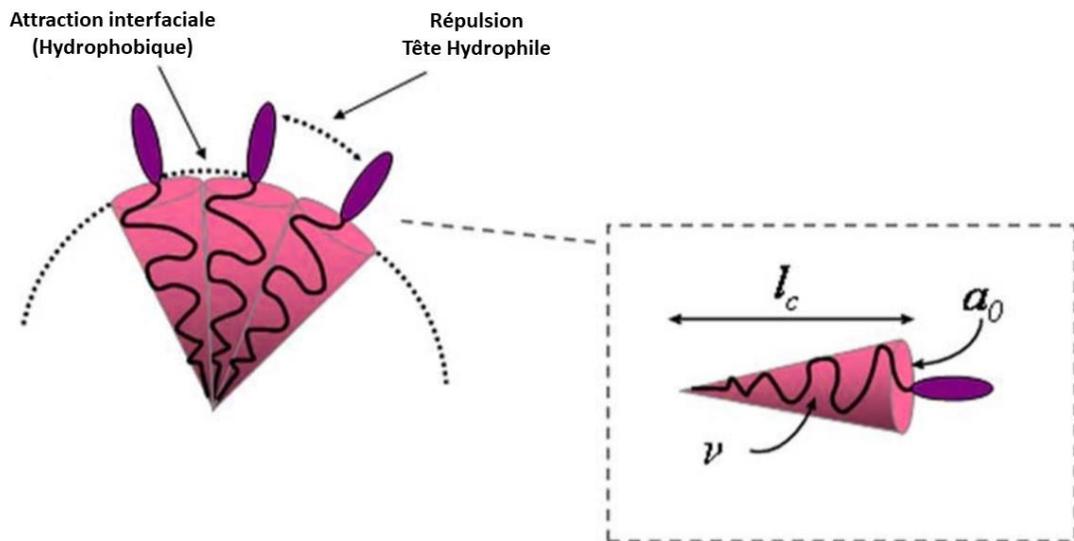


Figure 46: Illustration schématique des (attraction interfaciale et répulsion des groupes de tête) forces qui contribuent au mécanisme de formation des micelles en solution, adapté de la ref [86].

Le paramètre « p » est le facteur de forme qui détermine la structure finale, variant de petites valeurs inférieures à l'unité pour les micelles sphériques, à environ l'unité pour les bicouches bicontinues, à plus de l'unité pour les structures inversées. Les différentes morphologies pouvant résulter de l'auto-assemblage des copolymères à bloc amphiphile en solution sont présentés en figure 47. (i) et (iiia) les micelles de polymère sphériques.⁹¹ (ii) les vésicules, sous forme de sphères creuses enrobées par une membrane bicouche.^{92 93,94} (iiib) Les lamelles qui sont des bicouches plates.⁹⁵ (iiic) Les bâtonnets formés par un noyau cylindrique entourés par des couronnes hydrophobes. Leurs diamètres font environ quelques nanomètres et leurs longueurs peuvent dépasser les micromètres.

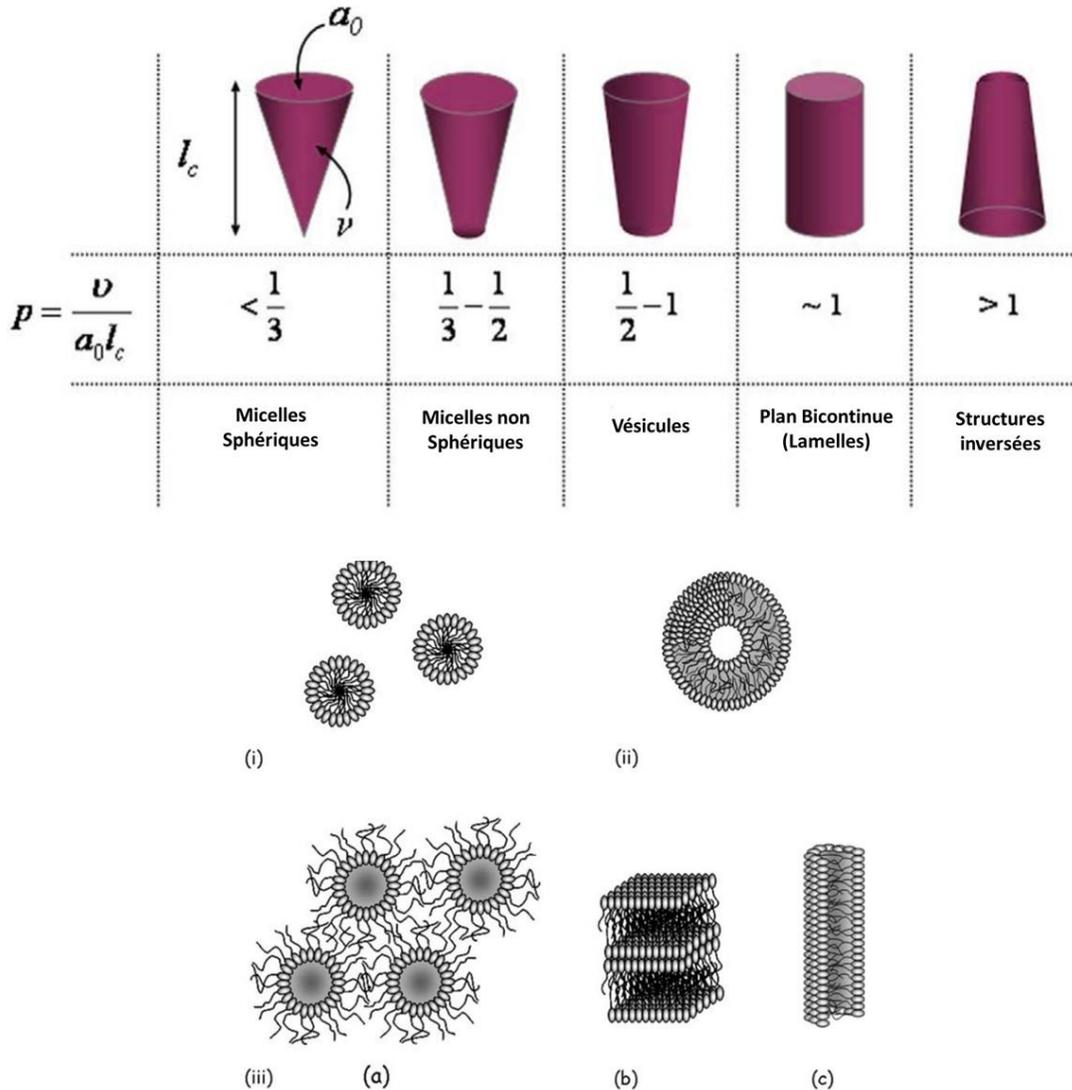


Figure 47: Dépendance de la structure micellaire finale des paramètres moléculaires intrinsèques : volume v du groupe hydrophobe, surface a_0 et longueur l_c du bloc hydrophobe, adapté de la ref [86]. Exemples de structures obtenues à partir de copolymères en bloc : (i) micelles directes, (ii) vésicules, et (iii) autres morphologies : (iiia) micelles inverses, (iiib) structures lamellaires, et (iiic) micelles cylindriques ou tubulaires.⁸⁸

Plus récemment, et par analogie avec l'approche d'Israelachvili, Disher et Eisenberg,⁹² ont essayé d'unifier les résultats expérimentaux obtenus à l'issue d'auto-assemblage en solution effectués avec différents copolymères à blocs amphiphiles. En s'appuyant sur une série d'exemples tirés de la littérature, ils ont proposé une règle pour la formation de polymersomes (vésicules à base de polymères) dans l'eau : c'est-à-dire un rapport f entre la masse de la partie hydrophile et la masse totale. $f < 50\%$ correspond à la forme cylindrique, $f > 45\%$ correspond à la formation de micelles et pour $f < 25\%$ les copolymères devraient s'auto-assembler en structures inversées.

Les travaux de Disher et Eisenberg rejoignent les études menées par Frank S. Bates. Ce dernier a étudié et rationalisé le comportement du copolymère à bloc poly(1,2-butadiène-*b*-éthylène oxide) (PB-PEO). Il a montré qu'en plus des morphologies attendues, sphères (S), cylindres (C) et bicouches (B), ce copolymère peut aussi former des "jonctions Y" qui sont difficiles à observer avec les tensioactifs et qui s'assemblent avec ce copolymère en un réseau dense et tridimensionnel. Le diagramme de phase correspondant aux morphologies résultantes de l'auto-assemblage du copolymère est présenté en figure 48. Ces morphologies sont suffisamment stables pour être observée en microscopie. ⁹⁶

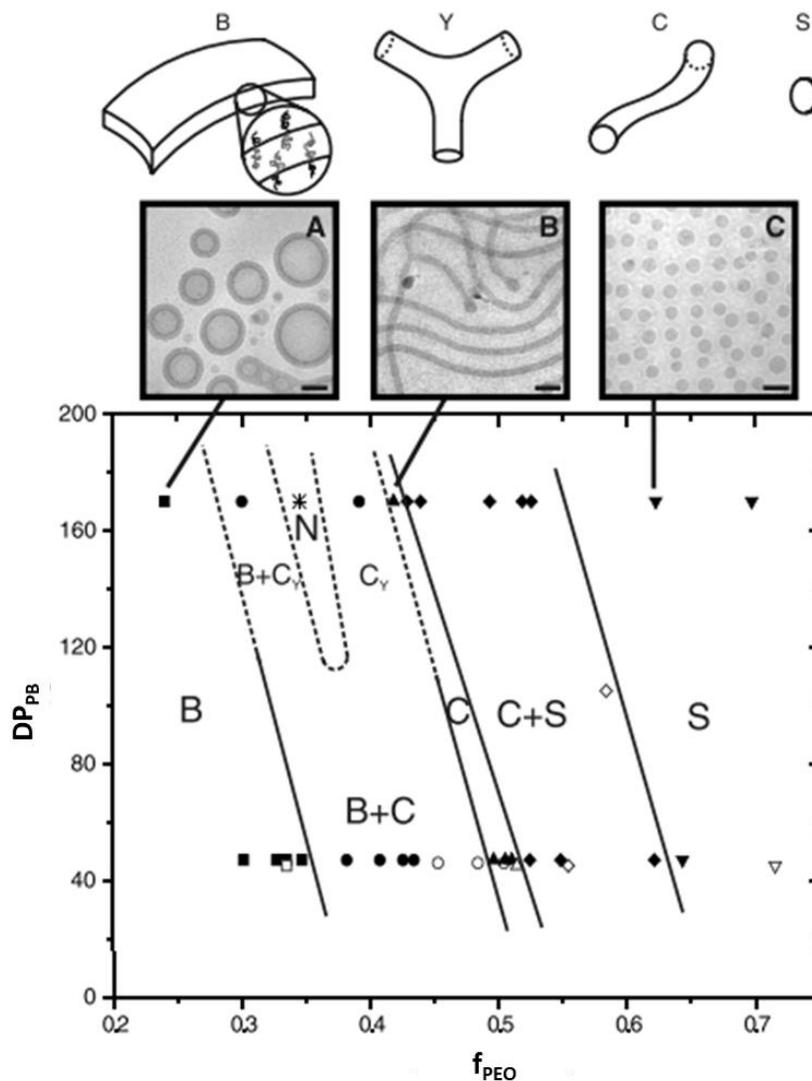


Figure 48: Diagramme morphologique du PB-PEO dans l'eau (1 % en poids) en fonction de la taille et de la composition moléculaires, où le DP_{PB} et le f_{PEO} sont les le degré de polymérisation et la fraction pondérale du PB et du PEO respectivement. Quatre motifs structurels de base : bicouches (B), jonctions (Y), les cylindres (C) et les sphères (S) ont été identifiés par cryo-MET (micrographies, (A à C)) ; figure copiée de la ref [96].

En plus des morphologies standards présentées par la théorie d'Israelachvili et Disser (cas des tensioactifs), les copolymères diblocs amphiphiles peuvent donc former de nouvelles morphologies qui dépendent du degré de polymérisation de la partie hydrophobe et de la fraction massique de la partie hydrophile. L'auto-assemblage de ces derniers, très influencé par le processus mis en œuvre, résulte en des agrégats qui sont figés, souvent hors équilibre.⁹⁷⁻⁹⁹

2.4. Auto-assemblage de copolymères incluant des blocs polypeptides

Parmi les copolymères à blocs, ceux incluant des blocs polypeptides combinent les caractéristiques des polymères synthétiques (solubilité, processabilité, élasticité...) avec celles des macromolécules constituées d'acides aminés (structure secondaire, fonctionnalité, biocompatibilité, etc.).¹⁰⁰⁻¹⁰² L'influence du ou des blocs polypeptides sur les propriétés d'assemblages sont significatives^{75,103} et s'additionne aux effets liés à l'architecture macromoléculaire cités dans le paragraphe précédent. En effet, **la conformation secondaire des polypeptides est un élément clef qui va moduler les principes établis sur l'auto-assemblage d'autres BCPs**. La conformation fait varier, parfois significativement, des propriétés telles que la rigidité de chaîne ou encore sa solubilité. Les polypeptides qui adoptent une structure en hélice α se comportent comme un bloc très rigide alors qu'ils deviendront plus flexibles s'ils sont non structurés. Comme exemple représentatif de ce comportement, l'acide poly(*L*-glutamique) (PLGA) adopte une conformation dite "bobine aléatoire" (coil) en solution aqueuse qui se dissout mieux que le même PLGA ayant une conformation en hélice α ou en feuillet β .^{103,104} De façon générale, la présence d'un bloc polypeptidique structuré en hélice α ou en feuillet β impose une contrainte géométrique, chimique et mécanique qui modifie ou influence la morphologie des structures que l'on peut obtenir à l'issue de l'auto-assemblage. Les hélices α ont par exemple tendance à s'aligner en arrangement hexagonal bidimensionnel à cause de l'alignement de leurs dipôles macromoléculaires et ces blocs ont plus facilement tendance à s'associer en monocouche et à former des morphologies lamellaires. Gallot et al.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ ont examiné la structure à l'état solide de copolymères incluant ce type de structure secondaire et ont constaté la formation préférentielle de phases lamellaires indépendamment de la composition. On peut aussi citer ici la contribution de H. Schlaad et de ses collaborateurs qui ont étudié la structure à l'état solide du copolymère à bloc polystyrène-*b*-poly(*L*-lysine). Ils ont pu montrer que les copolymères diblocs linéaires ou sous forme de brosse formaient des structures lamellaires.¹⁰⁸ Un autre effet de la

structure secondaire sur l'auto-assemblage a été décrit par S. Lecommandoux et al. L'étude a été faite sur le copolymère formé par du polystyrène et du poly(γ -benzyl-*L*-glutamate) ou de la poly(ϵ -benzyloxycarbonyl-*L*-lysine). Selon l'acide aminé et la longueur du segment peptidique, l'augmentation de la température peut induire une transition d'une structure secondaire en hélice à une structure secondaire en feuillet β . Cette étude montre qu'une petite fraction de segments peptidiques ayant une conformation en feuillet β est suffisante pour induire une morphologie supramoléculaire lamellaire.¹⁰⁹ En solution, la rigidité apportée par les structures secondaires dirige la formation de structures à l'échelle nanométrique, telles que les structures lamellaires.¹⁰⁰ Pour les copolymères amphiphiles, les structures secondaires des segments hydrophobes ont favorisé la formation de polymersomes en milieu aqueux.^{110,111} Il est intéressant de noter que pour les polymersomes constitués de poly(*L*-lysine)-*bloc*-poly(butadiène), la structuration est un outil permettant de régler la taille et/ou le gonflement des vésicules en réponse à des stimuli externes tels que le pH ou la température.¹¹² Dans cette perspective, T. Deming et ses collaborateurs ont récemment montré qu'une structuration réversible de poly(*L*-méthionine)-*bloc*-poly(*L*-leucine-*stat*-*L*-phénylalanine) permet de contrôler l'assemblage et le désassemblage de vésicules via une transition de structure secondaire.¹¹³ Ce design avancé montre clairement comment la manipulation de structures secondaires peut être essentielle pour développer des nanomatériaux innovants.

En science des matériaux, comme les propriétés des nanocomposites dépendent fortement de la dispersion des particules au sein de la matrice organique, **un enjeu majeur est de comprendre les paramètres qui régissent ou contrôlent cette dispersion.** Jusqu'à présent, peu d'études décrivent le rôle de polymères peptidiques pour contrôler l'organisation de nanoparticules métalliques à l'échelle nanométrique. Une stratégie importante de ce travail de thèse a été de développer de nouveaux assemblages de nanoparticules, stabilisés par des polymères peptidiques et d'utiliser leurs structures secondaires pour disperser ou organiser des nanoparticules métalliques. Dans ce contexte, nous avons apporté une attention particulière à contrôler la nature des interactions stabilisatrices (entre les macromolécules et la surface des nanoparticules) afin de créer, par auto-assemblage, des nanocomposites à dispersion contrôlée. L'auto-assemblage de polymères est déjà utilisé pour guider l'auto-assemblage de NPs métalliques. Comme décrit au premier chapitre, les stratégies connues et utilisées consistent à décorer des nanostructures préformées de BCPs par des NPs métalliques.^{114,115} Dans le cadre de ce travail de thèse, nous

avons exploité une autre piste que ce confinement en essayant de promouvoir des interactions polymères/NPs par chimie de coordination pour induire une séparation de phase par auto-assemblage (chapitre 4) ou une dispersité contrôlée de NPs par synthèse *in-situ* (chapitre 3). Le choix et le design des polypeptides utilisés est justifié dans la suite de ce chapitre. Ce design a consisté à introduire différentes fonctions chimiques sur l'extrémité des chaînes polymères ou sur leurs chaînes latérales afin de promouvoir des liens chimiques mettant en jeu une chimie de coordination avec la surface des NPs.

3. Polypeptides et chimie de coordination

L'interaction des acides aminés (élément constitutif des polypeptides) avec les métaux de transition est un sujet fondamental qui a déjà donné lieu à plusieurs études théoriques et expérimentales.

- **Plusieurs recherches ont d'abord mis en jeu l'adsorption des acides aminés les plus courants** (glycine, alanine, phénylalanine, lysine, acides glutamique, tartrique et aspartique) **sur divers substrats inorganiques** tels que des faces cristallines du cuivre.¹¹⁶ Les bouts de chaîne des acides aminés peuvent servir comme des points d'ancrage pour interagir avec les métaux. Citons par exemple les groupements imidazoles de l'acétylhistamine ou de l'imidazole-4-propionamide qui interagissent avec les Cu^{2+} pour former des cycles « chélates ». ¹¹⁷ C'est le même cas pour les groupements amides de la glycine qui établissent des liaisons chélates avec les ions de cuivre.¹¹⁸ Il a été prouvé aussi que les ions Cu^{2+} et Ni^{2+} forment tous les deux des liaisons chélates avec le picolinamide neutre par l'intermédiaire de l'azote de la pyridine et de l'oxygène de l'amide. Avec Cu^{2+} en solution neutre et Ni^{2+} en solution légèrement basique, un hydrogène d'amide se déprotone de chacun des deux ligands pour former un bis-chélate par l'intermédiaire des atomes d'azote de la pyridine et de l'amide.¹¹⁹

- D'autre part, les acides aminés contenant du soufre comme la cystéine ou la méthionine ont été utilisés plusieurs fois en combinaison avec l'Or^{120,121} ou l'Argent.¹²² Comme mentionné au chapitre introductif (paragraphe 2.1), le soufre a une grande affinité envers les surfaces métalliques et surtout pour l'Or. L'interaction entre les molécules à base de peptides et les surfaces métalliques a été largement exploitée dans les domaines de plasmonique. La fixation de peptides contenant de la cystéine sur des surfaces métalliques, en particulier l'or, montre de fortes

interactions pour former la liaison Au-S. Le groupe amine des peptides s'adsorbe également sur les surfaces métalliques en formant des liaisons covalentes. Des interactions fortes des surfaces métalliques avec les peptides ont été démontrées en assemblant des nanobatonnets¹²³ et des nanosphères¹²⁴ en structures macroscopiques utilisant des groupes amines, des groupes thiols.

- Concernant les oligopeptides, il a été montré que les groupements carboxylates,¹²⁵ les thiols¹²⁶ et les amines¹²⁶ présents sur leurs bouts de chaînes se coordinent bien à la surface des NPs d'Or. Pour un peptide contenant de la phénylalanine conjugué à des NPs d'Or, il a été montré que le peptide interagit avec l'or avec son cycle phénylalanine, qui est proche de la surface et presque parallèle à celle-ci.¹²⁷

- La chimie de coordination est également un bon moyen pour moduler la structuration des polypeptides. Par exemple, l'acide poly(glutamique) ou le poly(carboxyméthyl-L-cystéine) peuvent changer de structure de manière réversible (hélice à « pelote statistique ») en modulant leurs coordinations à des sels de Zn^{2+} ou de Cd^{2+} .^{128,129}

Dans ce chapitre nous visons à améliorer la capacité des polypeptides à établir des liens de chimie de coordination pour mieux contrôler l'assemblage et la structuration des NPs métalliques. Nous avons donc cherché à développer une stratégie de synthèse facile à mettre en œuvre pour introduire des fonctions chimiques "ligands" favorisant des points d'ancrage avec la surface inorganique des nanoparticules (cf : tableau 1, chapitre 1). L'ingénierie macromoléculaire nous donne le choix entre deux leviers macromoléculaires pour introduire ces points d'ancrages :

- **via des amorceurs** qui nous permettent à l'issue de la polymérisation d'introduire des ligands sur le bout de chaîne des polypeptides tels que les alcynes (propargylamine comme amorceur), benzyl (benzylamine comme amorceur...).

- **via des réactions de post- polymérisation (PPM)** sur les chaînes latérales d'un polypeptide déjà formé en couplant des ligands sur les chaînes latérales du polymère (amines aromatiques, alcynes, benzyles, fonctions esters...).

La PPM est une stratégie très utilisée avec les polypeptides car certains monomères incorporent des groupements fonctionnels sur leurs chaînes latérales qui sont inertes lors des réactions de synthèse de polypeptides mais qui peuvent servir comme sites pour des réactions de post polymérisations (PPM, figure 49).⁶

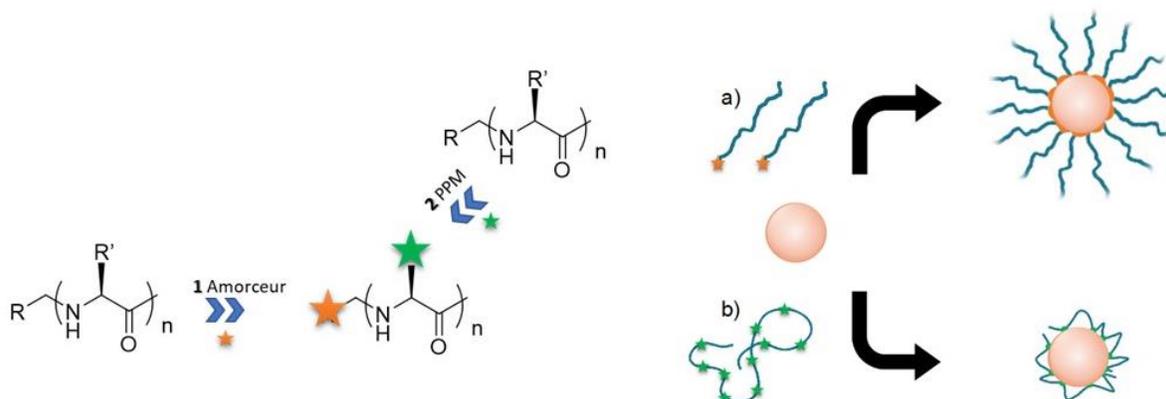


Figure 49 : Synthèse des polypeptides à chaînes latérales modifiées. a) point d'ancrage en bout de chaîne (amorceur), b) point d'ancrage sur la chaîne latérale (PPM).

Dans ce travail de thèse, nous avons mis en œuvre et développé la synthèse complète d'une librairie de poly(γ -benzyl-*L*-glutamate) (PBLG), un polypeptide connu pour se structurer en hélice α , dont il est facile de contrôler la fonctionnalité de bout de chaîne pendant l'amorçage et dont la synthèse peut se faire de façon contrôlée jusqu'à de hauts degrés de polymérisation.¹³⁰ A partir de cette librairie, nous avons développé des réactions de modification de chaînes latérales efficaces permettant d'accéder à d'autres polypeptides, toujours structurés mais exposant d'autres ligands de chimie de coordination (différents points d'ancrage possibles). La réaction que nous avons choisie est inspirée d'un travail de P. Hammond et met en œuvre le greffage par couplage peptidique.¹³¹ Pour rappel, le couplage peptidique est une réaction consistant en la création d'une liaison entre un acide carboxylique et une amine pour générer une fonction amide. Ce couplage nécessite une déshydratation qui généralement n'aura pas lieu de manière spontanée d'où le recours à des agents de couplages.¹³² Les carbodiimides sont très utilisés comme agents de couplage pour la synthèse peptidique. Leurs réactions génèrent des espèces actives appelées *O*-acylisourée, qui subiront ensuite une aminolyse pour générer de l'urée comme produit secondaire. L'activation de l'extrémité C terminale du peptide peut générer une épimérisation et la formation d'oxazolone. Le proton porté par le carbone asymétrique devient plus acide engendrant ainsi l'inversion de configuration du C α .¹³³ Pour éliminer les réactions secondaires le carbodiimide est généralement utilisé en combinaison avec les *N*-hydroxybenzotriazoles (HOBT) qui protone la *O*-acylisourée, empêchant ainsi les réactions intramoléculaires.¹³⁴ Le mécanisme

du couplage peptidique à partir d'un PBLG, dont la fonction acide carboxylique est déprotégée, est présenté en schéma 5.

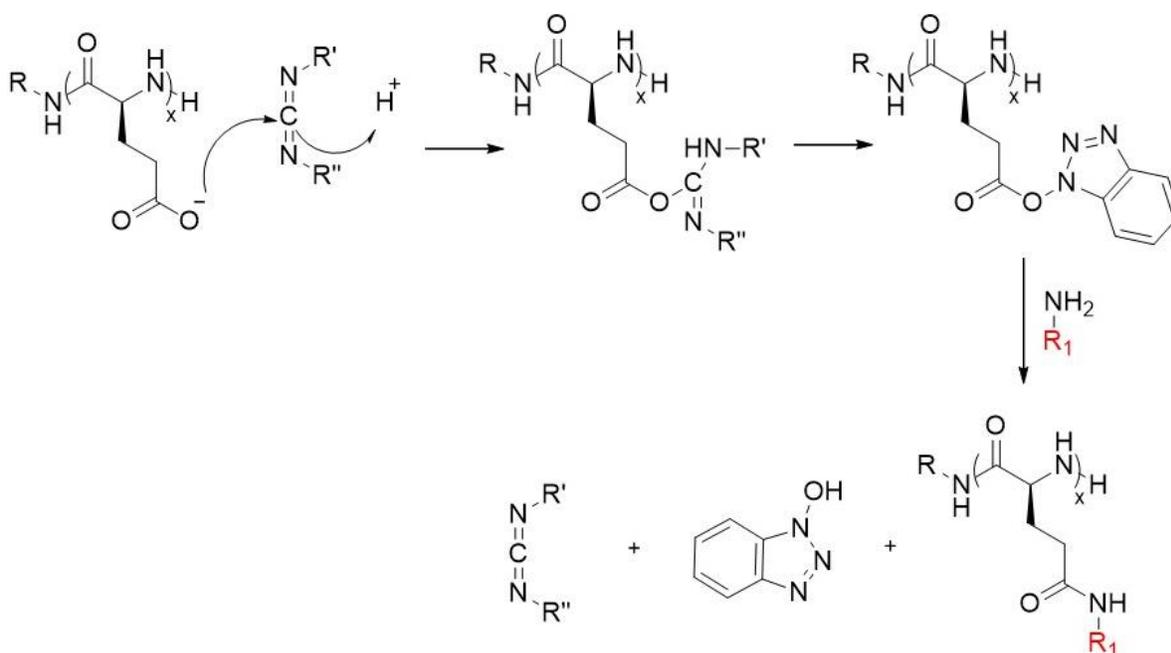


Schéma 5 : Mécanisme du couplage peptidique.

3.1. Poly(γ -benzyl-*L*-glutamate) (PBLG) : synthèse et caractérisations



Schéma 6 : Synthèse du PBLG par ROP du BLG-NCA dans le DMF.

Le PBLG est le polypeptide synthétique le plus étudié.⁶ Il est facilement synthétisé par la polymérisation par ouverture de cycle (ROP) des monomères *L*-glutamate de γ -benzyl *N*-carboxyanhydrides (BLG-NCA, schéma 6).¹³⁵ Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi d'amorcer cette polymérisation avec trois amines différentes : la propargylamine, l'hexylamine et la benzylamine. Nous voulons ainsi faire varier la nature chimique de l'extrémité terminale du

PBLG en utilisant différentes amines pour moduler l'ancrage des polymères avec la surface des NPs. Les synthèses ont été effectuées pour couvrir un large éventail de masses molaires (DP variant de 60 jusqu'à 400). La polymérisation contrôlée par ouverture de cycle de BLG-NCA a été mise en œuvre dans le diméthylformamide (DMF) à une concentration de 1,9 mol/L et dans des conditions permettant de contrôler la ROP. Pour vérifier la conversion des monomères, un suivi IR a été effectué en vérifiant la disparition des bandes situées à 1785 cm⁻¹ et à 1853 cm⁻¹ qui sont spécifiques de la fonction *N*-carboxyanhydride (figure 50).

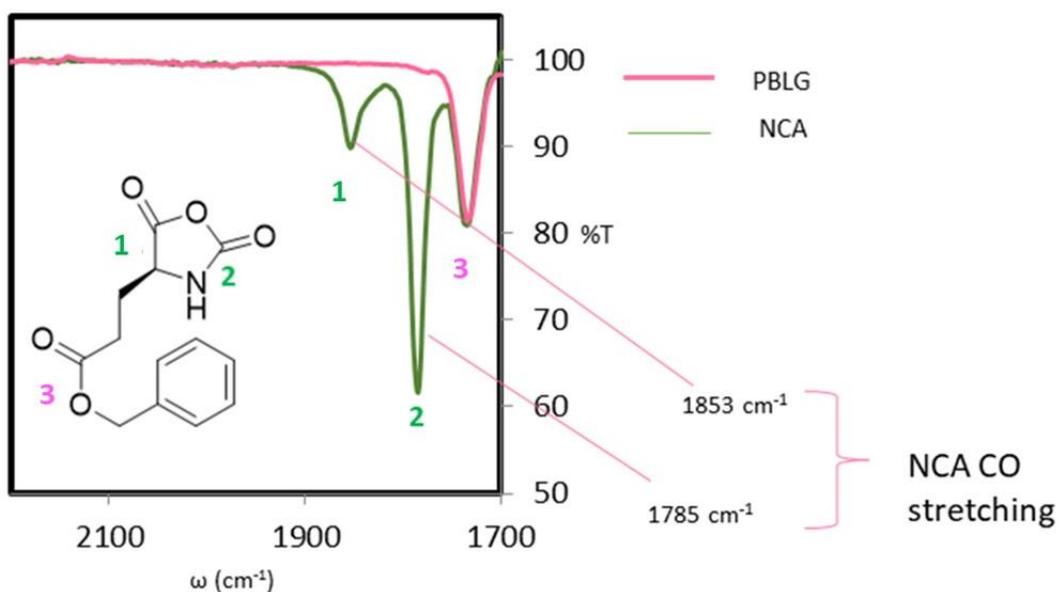


Figure 50: Suivi de la ROP par IR.

A conversion totale, les polymères ont été précipités dans du diéther puis abondamment rincé avec le même solvant pour obtenir une poudre blanche cristalline (cf tableau 2 pour les différentes polymérisations et pour leurs rendements). Les PBLGs ont été obtenus avec des bons rendements qui varient entre 66% et 91%. L'analyse des polymères purifiés a d'abord été mise en œuvre par RMN ¹H. La RMN est effectuée dans le CDCl₃ en ajoutant du TFA (15% du volume total) dans le but de minimiser l'influence de la structuration en hélice. Un exemple de spectre RMN d'un polymère (PBLG₂) amorcé avec l'hexylamine est présenté en figure 51. La RMN permet de déterminer le degré de polymérisation du polymère selon l'équation suivante :

$$M_{n\text{PBLG}} = \frac{I_{BLG} M_{BLG}}{I_A} + M_A$$

Avec I_A et I_{BLG} correspondent respectivement aux intensités des protons des pics de référence de l'amorceur (I_A sera le pic « **a** » ou « **b** » sur la figure 51) et des chaînes latérales du PBLG (I_{BLG} sera au choix le pic **d**, **f** ou **g** sur la figure 51). M_{BLG} et M_A : masses molaires du monomère et de l'amorceur. On veut que le DP soit le plus proche possible du ratio stœchiométrique initial $[NCA]/[Amorceur]$. Les caractérisations effectuées et compilées dans le tableau 2 indiquent que les DP déterminés par RMN sont proches des DP envisagés.

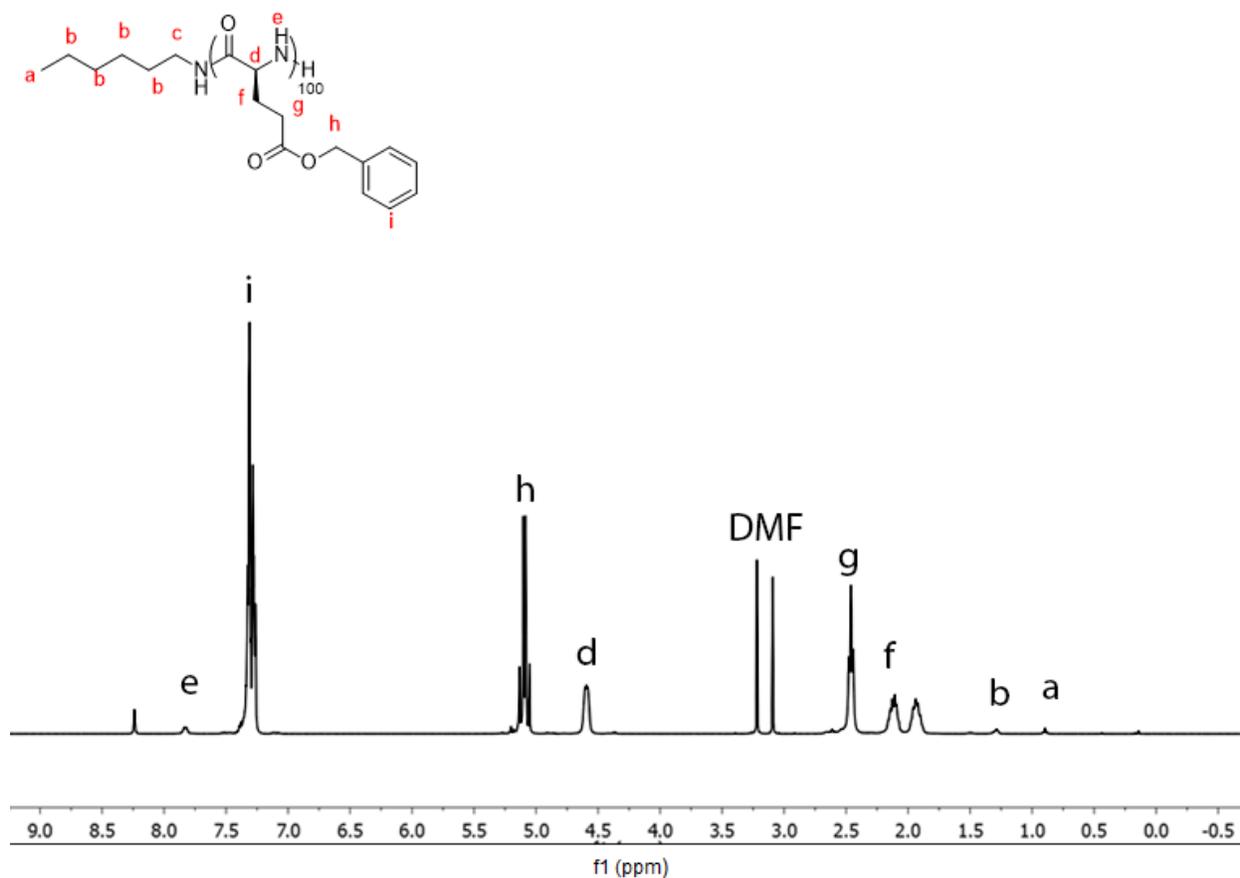


Figure 51 : Spectre RMN 1H du PBLG amorcé par hexylamine.

L'analyse des polymères purifiés (amorçés par la propargylamine) a ensuite été mise en œuvre par chromatographie d'exclusion stérique. Ces analyses ont permis de mesurer des M_n (g/mol) allant de 15100 (69) à 105000 (481) et associés à de faibles indices de polydispersité (PDI) de 1,21 à 1,33 avec une bonne concordance de la composition du polymère et la stœchiométrie initiale entre le monomère et l'amorceur (tableau 2).

Tableau 2: PBLG à différents degrés de polymérisation et amorcés par différentes amines

PBLG	Amorceurs (= R)	M/A* (th)	M/A (RMN)	Rdt	Mn (g/mol)	PDI
1	Hexylamine	240	150	66%	-	-
2	Hexylamine	100	85	90%	-	-
3	Benzylamine	100	-	91%	-	-
6	Propargylamine	60	59	71%	15100 (69)	1.21
7	Propargylamine	120	92	72%	26500 (120)	1.25
4	Propargylamine	240	171	69%	47500 (217)	1.25
5	Propargylamine	400	373	71%	105000 (481)	1.33

*M/A : Monomère/Amorceur

3.2. Modification de l'affinité pour les métaux avec la post-polymérisation (PPM)

Dans une deuxième étape de notre stratégie de synthèse, nous nous intéressons au design de plusieurs polypeptides dérivés du PBLG qu'on va obtenir par modification chimique post-polymérisation en modifiant les chaînes latérales en deux étapes. La première étape consiste à déprotéger le groupement benzyl pour engager les acides carboxyliques qui seront générés dans une deuxième étape de couplage par chimie peptidique.

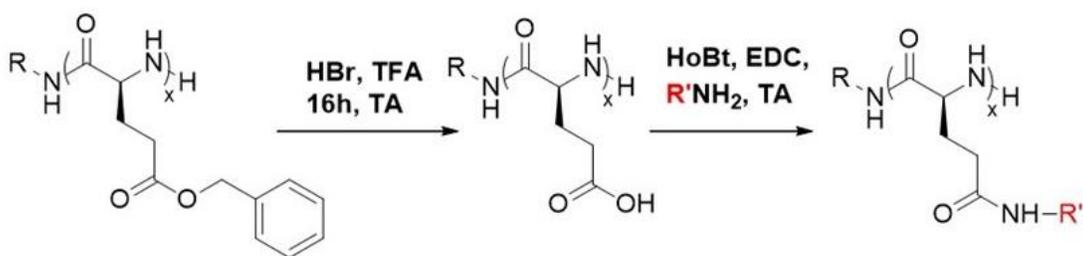


Schéma 7 : réaction générale de PPM du PBLG.

Pour ce faire, nous nous sommes inspiré des travaux de Paula T. Hammond et son équipe¹³¹ qui ont déjà développé la synthèse du poly(γ -propargyl-*L*-glutamine) (PPLQ). La synthèse de ce premier dérivé à partir de ces travaux est présenté dans le paragraphe suivant.

3.2.1. Poly(γ -propargyl-*L*-glutamine) (PPLQ) : synthèse et caractérisation

Les travaux de Paula T. Hammond décrivent l'introduction de propargylamine sur les chaînes latérales de PBLG. Les procédures publiées mettent en œuvre du PBLG qui est dissout dans du THF et refroidit jusqu'à 0°C. Une solution froide d'hydroxyde de lithium est alors ajoutée au milieu réactionnel à 4°C pendant 12h. La solution est ensuite diluée avec de l'eau, et extraite 3 fois avec de l'éther diéthylique. La phase organique est alors éliminée et le pH de la phase aqueuse est ajusté à une valeur de 2 avec du HCl 6 M puis lyophilisée pour donner un solide blanc (l'acide polyglutamique (PGA)). Le PGA est ensuite dissous dans du DMF, puis de l'hydroxybenzotriazole (HoBt) est ajouté ainsi que l'amine qu'on veut introduire. Le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDC) est ensuite ajouté en portions sous agitation. Après 24 heures et une précipitation dans un mélange du MeOH/H₂O, le polymère est séché sous vide pour donner une poudre blanche.¹³¹ **Dans le cadre de cette thèse, nous avons optimisé cette procédure de synthèse. Il a d'abord fallu revoir la première étape qui est une étape d'hydrolyse conduisant à la formation de l'acide polyglutamique (PGA).** La procédure que nous utilisons a consisté à dissoudre le PBLG dans un milieu acide TFA et à ajouter goutte à goutte une solution de HBr concentrée. Après précipitation dans le diéthy éther, nous obtenons directement du PGA qu'on peut solubiliser dans du DMF. Il a ensuite fallu définir pour chaque fonctionnalisation, les conditions pour lesquels le polymère a pu être précipité après le couplage peptidique. Nous avons ensuite eu recours à la méthode de P. Hammond comme mentionné précédemment pour coupler la propargylamine (0,5 ml, 7,8 mmol, 1,44 eq) à l'aide des agents de couplage : HoBt (1,15 g, 7,5 mmol, 1,4 eq) et EDC (1,3 ml, 7,7 mmol, 1,42). Une fois le polymère final récupéré (PPLQ) nous avons effectué un test de solubilité pour déterminer dans quels solvants ce polypeptide pourrait être soluble. Le polymère obtenu n'est soluble que dans le DMF ou le DMSO. En fait, le DMF est un solvant aprotique de faible volatilité. Il est fréquemment utilisé pour des réactions chimiques qui nécessitent un pouvoir de solvabilité élevé.

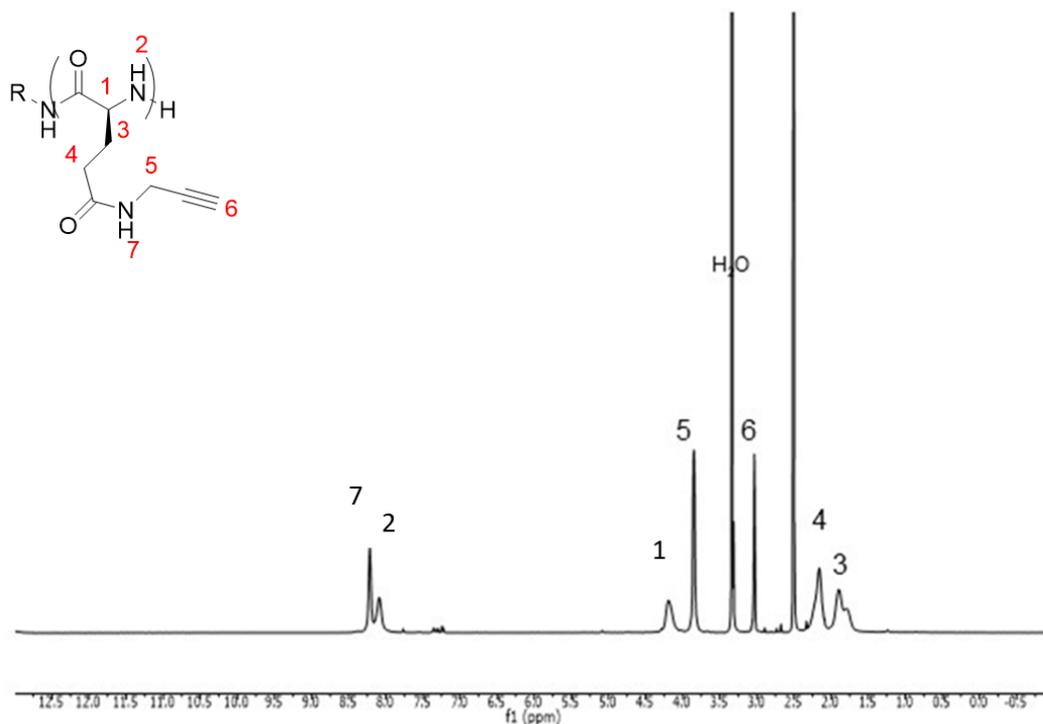


Figure 52 : Spectre RMN ^1H du PPLQ (solvant : DMSO-d_6).

L'analyse RMN ^1H du PPLQ a été réalisée dans le DMSO-d_6 (figure 52). Le spectre montre deux singulets à 3,03 et 3,85 ppm correspondant respectivement aux CH_2 et CH du propargyl. Ainsi on note la disparition du pic correspondant au benzyl du PBLG qui se situe généralement à 7,32 ppm ce qui confirme le couplage sélectif des groupements propargyl sur les γ -carboxylates des *L*-glutamates. Ces résultats ont été confirmés par des analyses de RMN du carbone 13 (cf annexe page 226). Une analyse infrarouge a complété ces caractérisations pour déterminer la structure secondaire du PPLQ. Le spectre est présenté en figure 53.

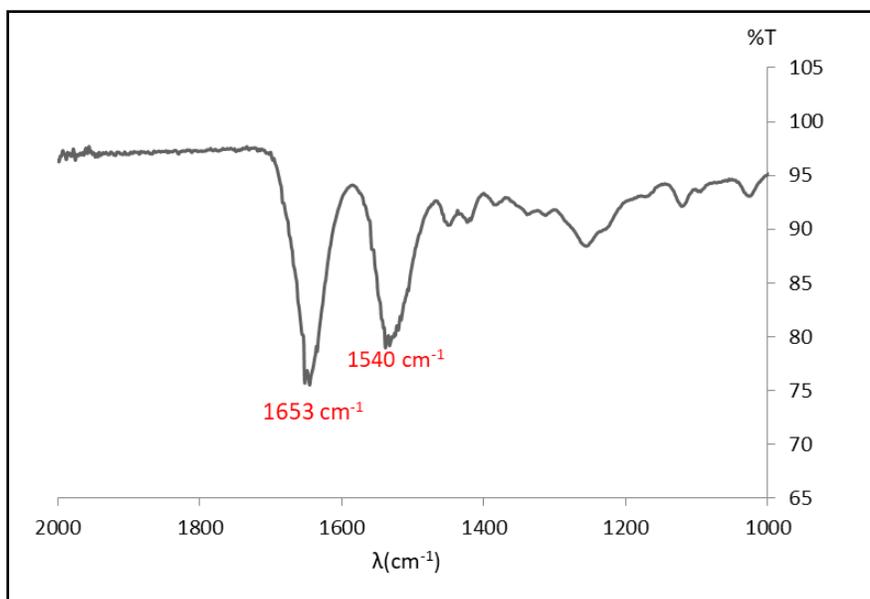


Figure 53: Analyse de structure du PPLQ par IR.

Les valeurs de longueur d'onde en IR caractéristiques des vibrations du CO de l'amide sont situées à 1540 cm^{-1} et 1653 cm^{-1} ; le polymère est donc structuré en hélice α . Nous avons donc bien réussi à reproduire la synthèse de P. Hammond et nous avons optimisé la première étape de synthèse qui consiste en la formation du PGA par une réaction d'hydrolyse acide du PBLG. Nous avons aussi réussi à coupler la propargylamine à ce PGA avec une densité de greffage supérieure à 95%. Ce greffage a été calculé par RMN ^1H en choisissant le pic situé à 4,20 ppm (s, 1H, CHO) du polypeptide comme pic de référence (figure 52). Ensuite l'intégration de chaque pic de la propargylamine doit correspondre au nombre de protons attendus pour que la réaction de couplage soit complète (3.85 (s, 2H, NHCH_2CH), 4.20 (s, 1H, CHO)).

3.2.2. Vers d'autres dérivés du PBLG introduisant des ligands aromatiques

Une fois la synthèse optimisée, notre deuxième objectif méthodologique concernant la PPM a été d'étendre le couplage peptidique des chaînes latérales à d'autres amines pour moduler la chimie de coordination possible entre ces chaînes latérales et des surfaces métalliques. **Les différents points d'ancrage introduits par ce couplage permettront ensuite de faire varier la coordination à la surface des NPs métalliques.** Nous avons donc envisagé une première série de substituants avec des groupements aromatiques sur les chaînes latérales mais avec différents espaceurs. Les groupements aromatiques peuvent en effet avoir des interactions faibles de type π -stacking avec la surface des NPs. La distance entre ces groupements et la chaîne principale du

polymère est contrôlée par la taille de l'espaceur. Nous avons tout d'abord introduit des groupements aromatiques tels que la benzylamine pour obtenir un polypeptide qui ressemble dans sa structure au PBLG mais dans lequel les groupements ester du PBLG sont substitués par des groupements amides. Cette première modification chimique nous sera utile pour étudier l'influence du groupement ester du PBLG dans le processus d'auto-assemblage. La synthèse a été faite en deux étapes comme dans le cas du PPLQ. Tout d'abord nous passons par la déprotection du groupement acide carboxylique du PBLG à l'aide du mélange TFA/HBr, qui va ensuite servir pour la réaction du couplage peptidique. La benzylamine (0,354 ml, 3,24 mmol, 1,42 eq) a été couplée à l'aide des agents de couplage EDC et HoBt. Nous avons ensuite effectué un test de précipitation pour déterminer les solvants adéquats pour la purification (cf partie expérimentale). Le MeOH a été choisi comme solvant de précipitation et de lavage. Il permet aussi d'enlever l'excès du HoBt et de l'amine (protocole détaillé en partie expérimentale). Après synthèse, le PBLQ a été caractérisé par RMN ^1H dans du CDCl_3/TFA (cf figure 54 ci-dessous). En prenant les intégrations signaux du pic « **d** » du polypeptide et « **h, i** » de l'amine introduite, nous pouvons conclure que la réaction PPM résulte d'un polypeptide greffé à plus de 95% avec de la benzylamine.

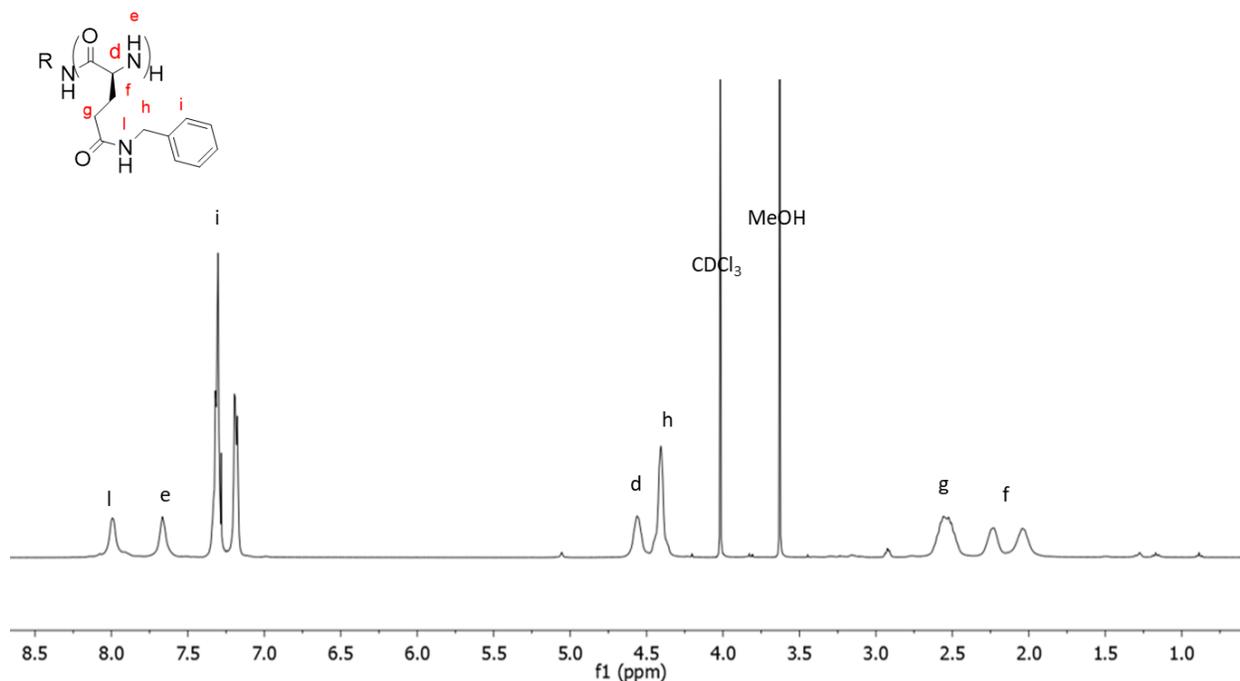


Figure 54: Spectre RMN ^1H du PBLQ ; solvant : CDCl_3/TFA .

Le PBLQ est un analogue du PBLG dans lequel les esters de la chaîne latérale sont remplacés par des amides. Cette modification chimique introduit des changements majeurs de solubilité. Alors que le PBLG est soluble dans un grand nombre de solvants organiques (THF, chloroforme, toluène, DMF...), le PBLQ n'est soluble que dans le DMF. Parmi les hypothèses pouvant expliquer ce changement de solubilité, nous pouvons d'abord considérer une modification de la nature de la structure secondaire du polypeptide. Nous avons donc étudié cette structuration par spectroscopie IR sur poudre (figure 55). Après analyse, le spectre fait apparaître deux bandes correspondantes aux amides I et II qui sont situées respectivement à 1528 et 1640 cm^{-1} ce qui correspond à une structure en feuillet β . Le changement de structure secondaire entre le PBLG (hélices α) et le PBLQ (feuillet β) rend ce polymère insoluble dans le THF qui est le solvant adéquat pour les auto-assemblages et la synthèse des nanoparticules métalliques.

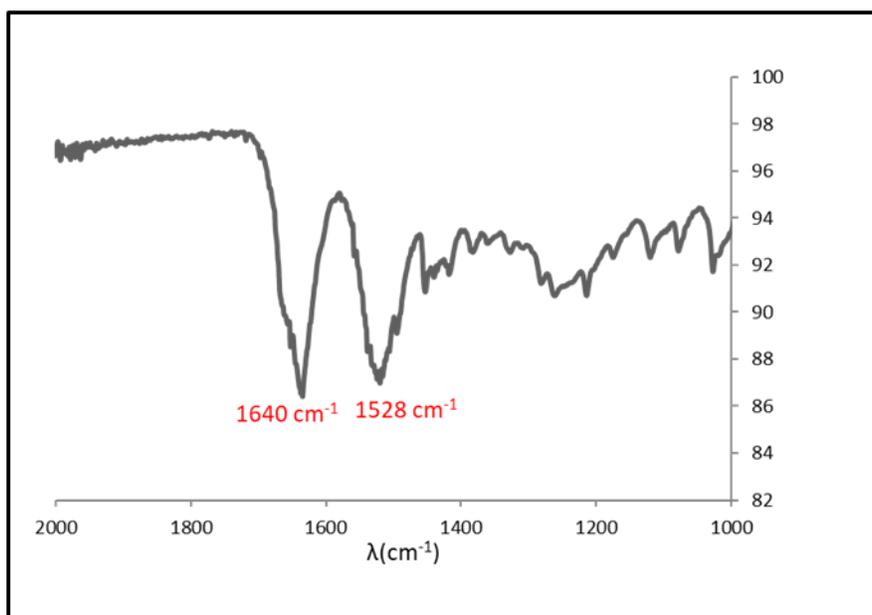


Figure 55 : Spectre IR du PBLQ.

Pour améliorer cette solubilité nous nous sommes ensuite intéressés au couplage peptidique d'un acide aminé sur les chaînes latérales pouvant introduire un noyau aromatique similaire à la benzylamine : la phénylalanine. La synthèse a encore été faite en deux étapes : nous avons d'abord déprotégé le PBLG à l'aide du mélange TFA/HBr, puis nous réalisons la réaction du couplage peptidique. La phénylalanine (0,745 ml, 3,24 mmol, 1,42 eq) a été couplée à l'aide des agents de couplage EDC et HoBt et nous avons ensuite effectué un test de précipitation (cf partie expérimentale) pour déterminer les solvants adéquats pour la purification. Nous avons essayé

plusieurs solvants pour le lavage et la précipitation du PPhLQ. Le solvant adéquat dans ce cas est le MeOH (protocole détaillé en partie expérimentale). Après synthèse, le PPhLQ a été caractérisé par RMN ^1H dans du DMF- d_7 (figure 56).

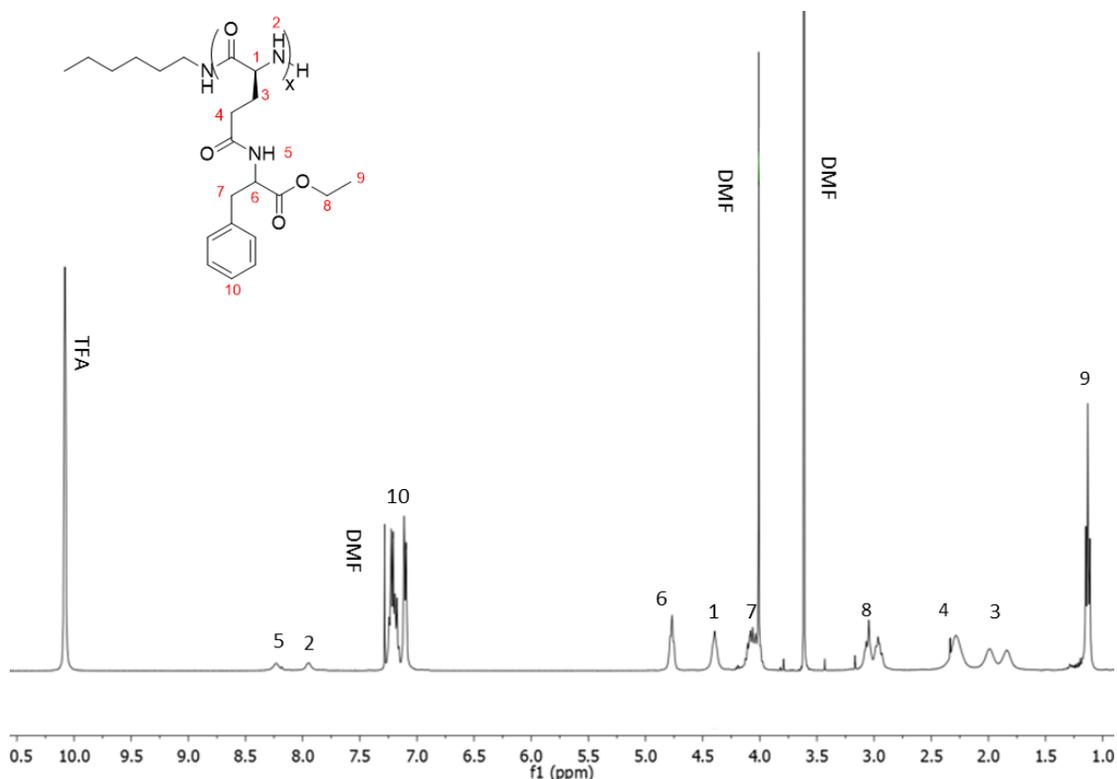


Figure 56: Spectre RMN ^1H du PPhLQ ; solvant : DMF- d_7 .

En prenant les intégrations des signaux du pic « 1 » du polypeptide et des pics « 8, 9 » de l'amine introduite, nous pouvons conclure que la réaction PPM résulte d'un polypeptide greffé à plus de 95% avec de la phénylalanine. Le polypeptide résultant se caractérise par une double chiralité qui peut avoir de l'influence sur la structure secondaire et par ailleurs orienter différemment l'organisation des NPs métalliques. Des études sur cette structuration restent à mener et n'ont pas eu le temps d'être abouties dans le cadre de cette thèse. L'avantage de ce polypeptide est qu'il est soluble dans le THF (solvant utilisé pour la synthèse des NPs métalliques).

Nous avons enfin essayé d'introduire un groupement EDZ (0,746 g, 3,24 mmol, 1,42 eq). La première étape consistant toujours à déprotéger le groupement acide carboxylique du PBLG dans un milieu acide (TFA/HBr). Cette étape permet d'obtenir le PGA qui sera le composé de départ de la réaction de couplage peptidique activée par l'EDC et HoBt. Pour la purification et le

lavage, nous avons choisi le MeOH comme solvant. Après synthèse le PZEDALQ a été caractérisé par RMN ^1H en utilisant le CDCl_3/TFA comme solvant.

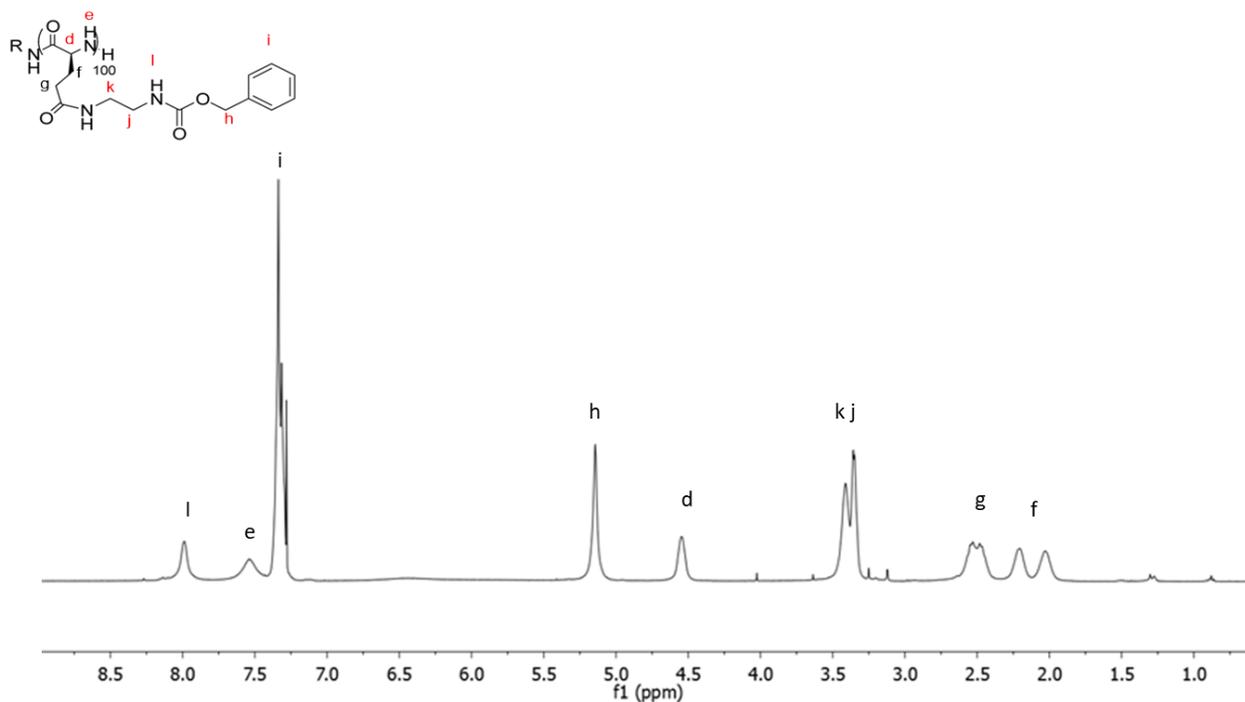


Figure 57: Spectre RMN ^1H du PZEDALQ ; solvant CDCl_3/TFA .

En prenant les intégrations signaux du pic « **d** » du polypeptide et des pics « **k, j** » de l'amine introduite (figure 57), nous pouvons conclure que la réaction PPM résulte d'un polypeptide greffé à plus de 95% avec de la ZEDA.HCl. Ce polymère n'est soluble que dans le DMF et il se structure en hélice α , comme déduit à partir de l'IR en figure 58 où les bandes des amides I et II sont situées respectivement à 1540 et 1652 cm^{-1} .

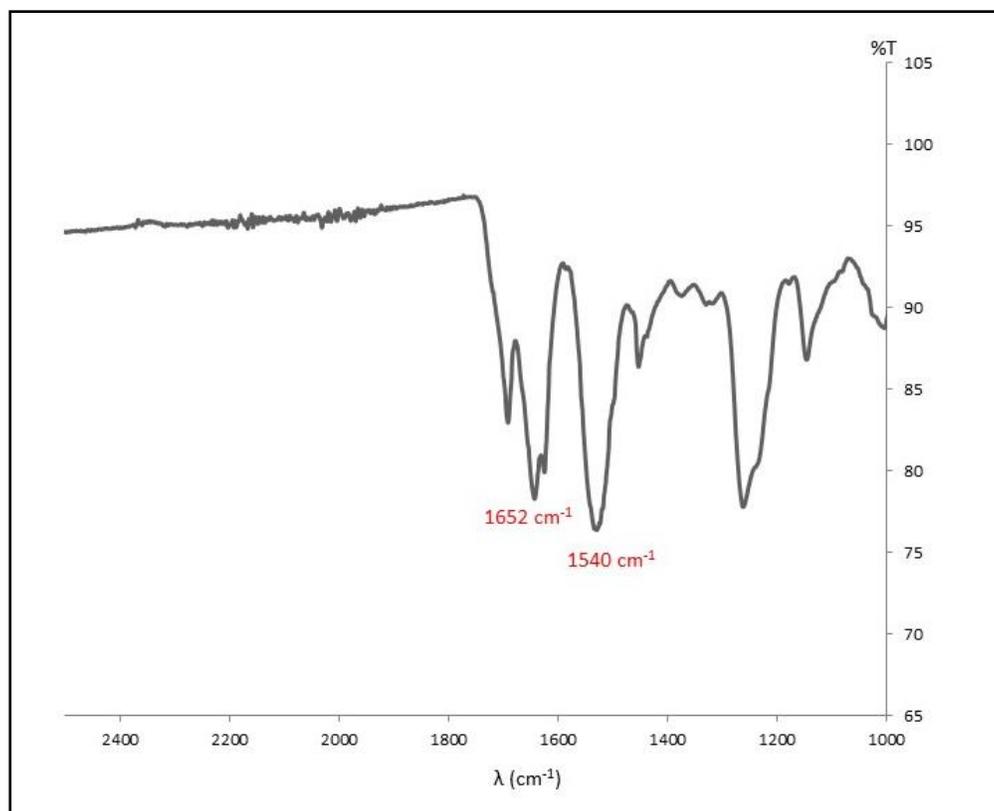


Figure 58 : Spectre IR du PZEDALQ.

Tableau 3 : Résumé des couplages permettant d'introduire des groupements aromatiques.

R'	DP	Densité de greffage (%)	solubilités	IR (cm⁻¹)
<chem>NCC1=CC=CC=C1</chem>	100	>95	DMF	1528 1640
<chem>CCOC(=O)C(N)Cc1ccccc1</chem>	100	>95	THF	
<chem>CCOC(=O)NCCN</chem>	100	>95	DMF	1540 1652

3.2.3. Vers des dérivés du PBLG introduisant des ligands qui promeuvent une coordination plus forte

Les différents points d'ancrage introduits par notre stratégie PPM permettent de faire varier la coordination à la surface des NPs métalliques en introduisant différents espaceurs ou différentes fonctions chimiques. Nous avons d'abord introduit des noyaux aromatiques avec différents espaceurs (cf tableau 3). Dans un deuxième temps, **nous avons voulu introduire des ligands pouvant interagir plus fortement avec les surfaces métalliques : des cycles azotés** (pyridine, imidazole). En effet, ces groupements fonctionnels peuvent former des liaisons de coordination avec la surface des nanoparticules grâce à leurs doublets non liants libres. Dans cette nouvelle étape méthodologique, l'enjeu est d'arriver à des densités de greffage élevées alors que la basicité/nucléophile de l'amine aromatique peut interférer avec le couplage peptidique. Nous avons d'abord commencé avec le greffage de la picolylamine qui contient un groupement pyridine connue par son affinité envers les surfaces métalliques. Par exemple, Bruno Chaudret et al. ont stabilisé des NPs de ruthénium en utilisant du 4-(3-phenylpropyl)pyridine comme ligand.¹³⁶ Cette amine aromatique est couplée suite à la réaction de déprotection du PBLG qui est faite dans un milieu acide. Le PGA récupéré à la fin de cette étape est dissout dans le DMF. Auquel une solution d'HoBt a été ajoutée puis la picolylamine et finalement l'EDC. Pour la précipitation et le lavage, nous avons effectué un test de différents solvants, le PPIlQ est précipité dans l'ACN, et lavé 2 fois à l'acétone (protocole plus détaillé en partie expérimentale). Le polypeptide PPIlQ a été caractérisé par RMN ¹H dans un mélange D₂O/HCl qui a révélé une densité de greffage qui dépasse 95% et ceci en tenant en compte les intégrations du pic « e » du polypeptide et du pic « h » de la picolylamine (cf, figure 59). Après analyse en IR qui a montré des pics des amides situés respectivement à 1550 et 1653 cm⁻¹ nous concluons que le PPIlQ est structuré en hélice (figure 60).

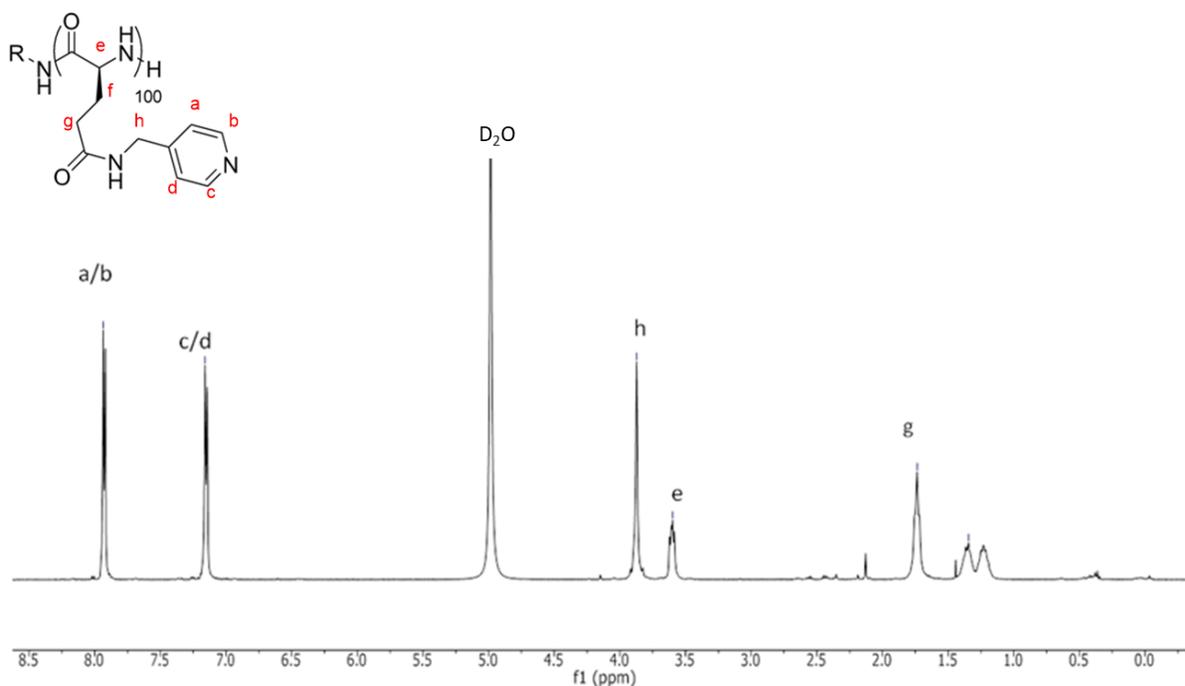


Figure 59: Spectre RMN ^1H du PPILO ; solvant : $\text{D}_2\text{O}/\text{HCl}$.

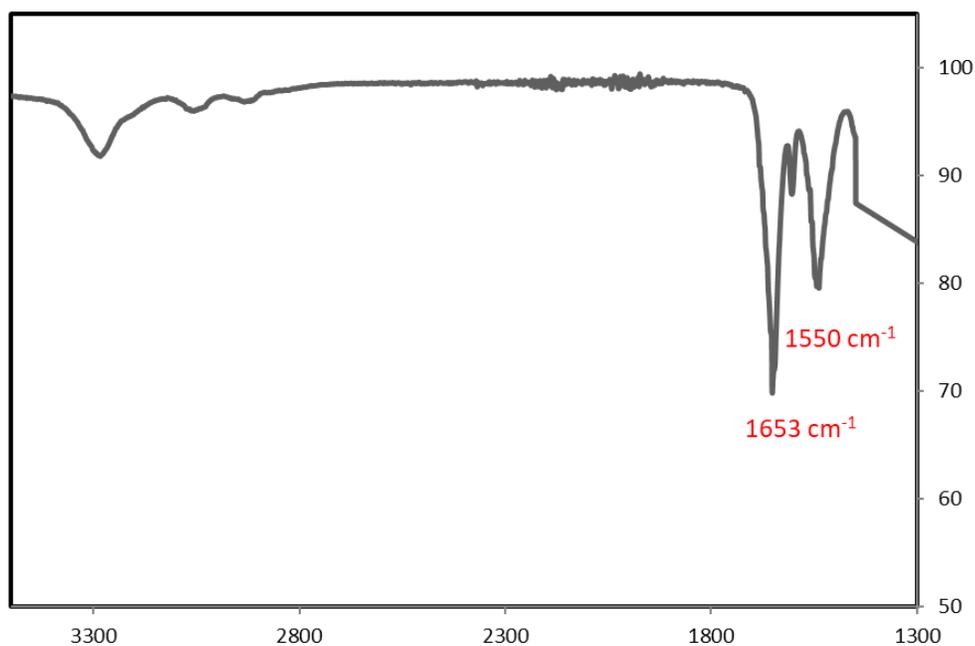


Figure 60: Spectre IR du PPILO.

L'histamine aussi est parmi les amines que nous avons choisie de coupler via la réaction de PPM qui consiste à déprotéger le PBLG dans un milieu acide en premier lieu puis utiliser des agents de couplage EDC/HoBt pour greffer l'amine sur la chaîne latérale du PGA. En effet B. Le

Droumaguet et al.¹³⁷ ont montré que les unités imidazoles greffées sur des surfaces présentent une forte affinité envers les nanoparticules d'or et permettent une dispersion de taille homogène et dense. Pour la synthèse du polypeptide correspondant PHLQ, nous avons optimisé différents paramètres de la réaction (stœchiométrie d'histamine, température) et la meilleure conversion obtenue par RMN ¹H a été de 70%, ceci en prenant en compte l'intégration des signaux du pic « e » du polypeptide et des pic « m,l » de l'histamine (cf, figure 61).

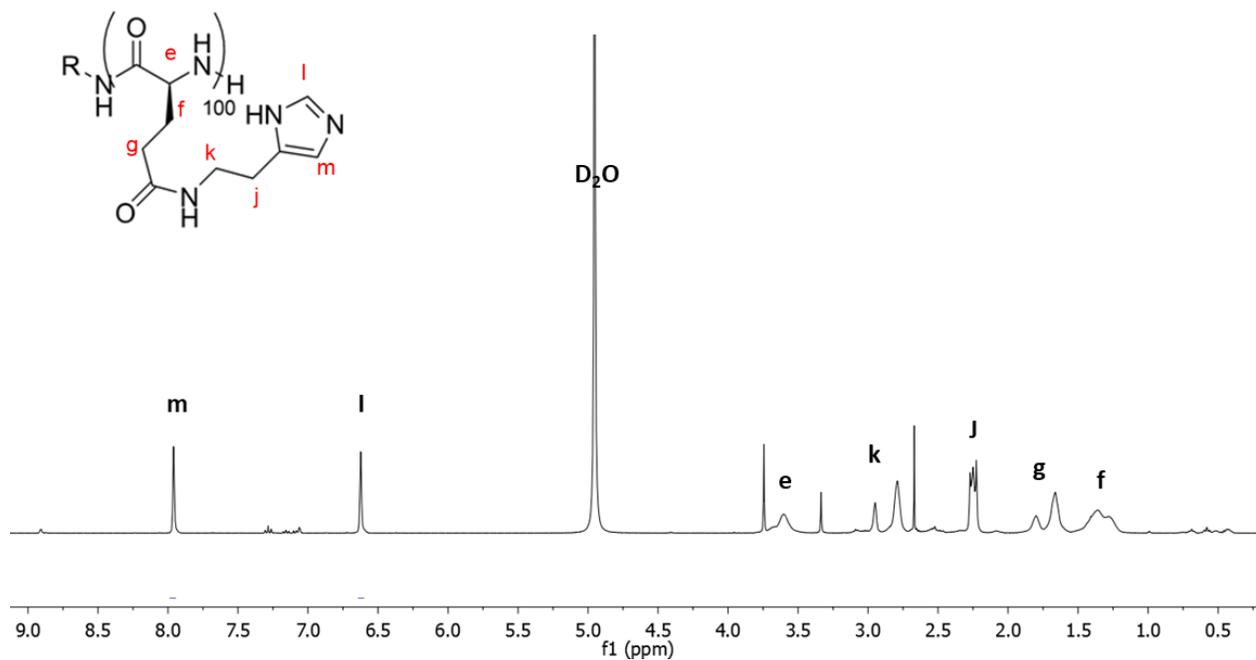
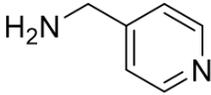
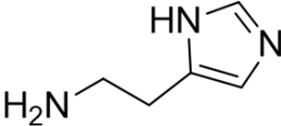
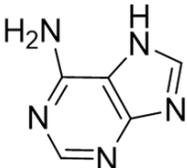


Figure 61: Spectre RMN ¹H du PHLQ ; solvant : D₂O.

Concernant le greffage d'adenine la réaction n'était pas optimisée et nous n'avons pas obtenu de conversion. La densité de greffage était donc très faible.

Tableau 4 : Résumé des couplages permettant d'introduire des amines aromatiques

R'	DP	Densité de greffage (%)	solubilités	IR (cm⁻¹)
	100	>95	DMF	1550 1653
	100	70	-	-
	100	-	-	-

4. Conclusion

Une librairie de polypeptides synthétiques, destinés à interagir avec des NPs métalliques, a été préparée via une stratégie de greffage post polymérisation menée sur un polypeptide de référence, le PBLG. Cette stratégie permet de promouvoir la chimie de coordination en modulant les fonctionnalités chimiques de chaînes latérales et de faire ainsi varier la force et la dynamique des points d'ancrages que l'on peut générer entre la surface de la NP et le polymère. Ce design chimique vise à offrir un moyen de mieux contrôler la structuration des nanoobjets et de faire varier la nature du ligand en fonction du métal utilisé. D'autre part et à travers ce design chimique, nous voulons exploiter la propriété spécifique des polypeptides à savoir leur capacité à former des structurations secondaires pour guider et moduler la dispersion des NPs dans une matrice polymère. L'enjeu dans nos synthèses est de trouver à chaque fois le bon solvant pour purifier chaque polypeptide et que la solubilité soit adéquate pour la combiner à la formulation avec des NPs.

Dans le cadre de ce travail de recherche, les polypeptides après greffage sont peu solubles et parfois uniquement dans le DMF. Comme nous le verrons dans les chapitres suivants, ce solvant n'est pas forcément un bon milieu pour promouvoir l'auto-assemblage des NPs métalliques : le

DMF ne solubilise par exemple pas les précurseurs organométalliques si l'on veut mettre en œuvre leur synthèse *in-situ*. D'un autre côté, pour promouvoir l'auto-assemblage et la stabilisation des nanoparticules, il est difficile à enlever du milieu réactionnel. Ce solvant est aussi susceptible de casser les structures secondaires du polypeptide, un levier supramoléculaire sur lequel nous comptons nous appuyer pour organiser les NPs. A la recherche d'une alternative, il a été montré que les alcools fluorés présentent une bonne capacité à dissoudre des séquences peptidiques difficiles à solubiliser, en particulier l'hexafluoro-2-propanol (HFIP).¹³⁸ Des essais préliminaires menés avec ce solvant (à petit volume) pour solubiliser les polypeptides sont présentés dans le cadre du chapitre dédié à l'auto-assemblage (cf chapitre 4). Néanmoins, le problème de l'insolubilité des polypeptides, notamment dû à leurs structurations secondaires en feuillet β est encore loin d'être complètement maîtrisé. Les macromolécules à base de peptides ont tendance à s'agréger et sur le plan physico-chimique, le type et l'intensité des interactions électrostatiques, de liaison hydrogène et de Van der Waals entre les macromolécules présentes en solution semblent régir le degré d'agrégation du soluté. Ceci était et demeure une limite commune et sérieuse à la production et à l'utilisation de nombreux peptides et protéines dans un large éventail d'applications biotechnologiques et pharmaceutiques.¹³⁹ Il existe d'innombrables études structurales dans la littérature utilisant des méthodes spectroscopiques pour mieux comprendre les processus complexes d'agrégation des chaînes peptidiques.^{140,141} D'autres se sont basées sur les polarités de solvants^{142,143} ou également sur leurs propriétés acido-basiques.¹³⁹

1. Wang, J., Liu, K., Xing, R. & Yan, X. Peptide self-assembly: thermodynamics and kinetics. *Chemical Society Reviews* **45**, 5589–5604 (2016).
2. van der Linden, E. & Venema, P. Self-assembly and aggregation of proteins. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **12**, 158–165 (2007).
3. Chen, C.-L. & Rosi, N. L. Peptide-Based Methods for the Preparation of Nanostructured Inorganic Materials. *Angewandte Chemie International Edition* **49**, 1924–1942 (2010).
4. Fan, J. *et al.* Construction of a versatile and functional nanoparticle platform derived from a helical diblock copolypeptide-based biomimetic polymer. *Polym. Chem.* **5**, 3977–3981 (2014).
5. Nicolás, P., Ferreira, M. L. & Lassalle, V. A review of magnetic separation of whey proteins and potential application to whey proteins recovery, isolation and utilization. *Journal of Food Engineering* **246**, 7–15 (2019).
6. Deming, T. J. Synthesis of Side-Chain Modified Polypeptides. *Chem. Rev.* **116**, 786–808 (2016).
7. Hest, J. C. M. van & A. Tirrell, D. Protein-based materials, toward a new level of structural control. *Chemical Communications* **0**, 1897–1904 (2001).
8. Garanger, E. & Lecommandoux, S. Towards Bioactive Nanovehicles Based on Protein Polymers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 3060–3062 (2012).
9. Merrifield, R. B. Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide. *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2149–2154 (1963).
10. Wong, C.-H. & Zimmerman, S. C. Orthogonality in organic, polymer, and supramolecular chemistry: from Merrifield to click chemistry. *Chem. Commun.* **49**, 1679 (2013).

11. Deming, T. J. Facile synthesis of block copolypeptides of defined architecture. *Nature* **390**, 386–389 (1997).
12. Song, Z., Tan, Z. & Cheng, J. Recent Advances and Future Perspectives of Synthetic Polypeptides from N-Carboxyanhydrides. *Macromolecules* **52**, 8521–8539 (2019).
13. Cheng, J. & Deming, T. J. Synthesis of Polypeptides by Ring-Opening Polymerization of α -Amino Acid N-Carboxyanhydrides. *Peptide-Based Materials* 1–26 (2011).
14. Bartlett, P. D. & Jones, R. H. A Kinetic Study of the Leuchs Anhydrides in Aqueous Solution. II. **79**, 7 (1957).
15. Kramer, J. R. & Deming, T. J. General Method for Purification of α -Amino acid-N-carboxyanhydrides Using Flash Chromatography. *Biomacromolecules* **11**, 3668–3672 (2010).
16. Fuller, W. D., Verlander, M. S. & Goodman, M. A procedure for the facile synthesis of amino-acid N-carboxyanhydrides. *Biopolymers* **15**, 1869–1871 (1976).
17. Katakai, R. & Iizuka, Y. An improved rapid method for the synthesis of N-carboxy .alpha.-amino acid anhydrides using trichloromethyl chloroformate. *J. Org. Chem.* **50**, 715–716 (1985).
18. Daly, W. H. & Poché, D. The preparation of N-carboxyanhydrides of α -amino acids using bis(trichloromethyl)carbonate. *Tetrahedron Letters* **29**, 5859–5862 (1988).
19. Koga, K., Sudo, A. & Endo, T. Revolutionary phosgene-free synthesis of α -amino acid N-carboxyanhydrides using diphenyl carbonate based on activation of α -amino acids by converting into imidazolium salts. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **48**, 4351–4355 (2010).
20. Nagai, A. *et al.* A Facile Synthesis of N-Carboxyanhydrides and Poly(α -amino acid) Using Di-tert-butyltricarboxylate. *Macromolecules* **37**, 2332–2334 (2004).

21. Lagrille, O., Danger, G., Boiteau, L., Rossi, J. C. & Taillades, J. Process improvement in amino acids N-carboxyanhydride synthesis by N-carbamoyl amino acid. *Amino acids* **36**, 341–7 (2008).
22. Deming, T. J. Living polymerization of α -amino acid-N-carboxyanhydrides. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **38**, 3011–3018 (2000).
23. Semple, J. E., Sullivan, B. & Sill, K. N. Large-scale synthesis of α -amino acid-N-carboxyanhydrides. *Synthetic Communications* **47**, 53–61 (2017).
24. Song, Z. *et al.* Synthesis of polypeptides via bioinspired polymerization of in situ purified N-carboxyanhydrides. *PNAS* **116**, 10658–10663 (2019).
25. Curtius, T. & Sieber, W. Umwandlung von Malonsäure in Glykokoll und von Methylmalonsäure in α -Alanin. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **54**, 1430–1437 (1921).
26. Wessely, F. & Mayer, J. Über Carbonyl-bis-aminos iuren und deren Umwandlungsprodukte II. 10.
27. Kricheldorf, H. R. Syntheses of Biodegradable and Biocompatible Polymers by Means of Bismuth Catalysts. *Chem. Rev.* **109**, 5579–5594 (2009).
28. Deming, T. *Peptide-Based Materials*. (Springer Science & Business Media, 2012).
29. Okada, M., Aoi, K. & Tsutsumiuchi, K. Synthesis of Glycopeptide-conjugates *via* Ring-opening Polymerization of Sugar-substituted α -Amino Acid N-Carboxyanhydrides (GlycoNCAs). *Proceedings of the Japan Academy, Series B* **73**, 205–209 (1997).
30. Kricheldorf, H. R. Mechanism of the NCA polymerization. VI. Investigations on cocatalysts of the base-initiated NCA polymerization. *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **17**, 97–109 (1979).

31. Hadjichristidis, N., Iatrou, H., Pitsikalis, M. & Sakellariou, G. Synthesis of Well-Defined Polypeptide-Based Materials via the Ring-Opening Polymerization of α -Amino Acid N - Carboxyanhydrides. *Chem. Rev.* **109**, 5528–5578 (2009).
32. Werner, H. Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry. Von J. P. Collman, L. G. Hegedus, J. R. Norton und R. G. Finke. Oxford University Press, Oxford 1987. XII, 989 S., geb. £ 40.00. – ISBN 0-935702-51-2. *Angewandte Chemie* **100**, 1145–1146 (1988).
33. Deming, T. J. Cobalt and Iron Initiators for the Controlled Polymerization of α -Amino Acid-N-Carboxyanhydrides. *Macromolecules* **32**, 4500–4502 (1999).
34. Bartlett, P. D. & Dittmer, D. C. A Kinetic Study of the Leuchs Anhydrides in Aqueous Solution. II ¹. *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 2159–2160 (1957).
35. Dimitrov, I. & Schlaad, H. Synthesis of nearly monodisperse polystyrene–polypeptide block copolymers via polymerisation of N-carboxyanhydrides. *Chem. Commun.* 2944–2945 (2003).
36. M. Habraken, G. J., M. Wilsens, K. H. R., E. Koning, C. & Heise, A. Optimization of N - carboxyanhydride (NCA) polymerization by variation of reaction temperature and pressure. *Polymer Chemistry* **2**, 1322–1330 (2011).
37. Vayaboury, W., Giani, O., Cottet, H., Deratani, A. & Schué, F. Living Polymerization of α -Amino Acid N-Carboxyanhydrides (NCA) upon Decreasing the Reaction Temperature. *Macromol. Rapid Commun.* **25**, 1221–1224 (2004).
38. Kricheldorf, H. R., v. Lossow, C. & Schwarz, G. Primary Amine and Solvent-Induced Polymerizations of L- or D,L-Phenylalanine N-Carboxyanhydride. *Macromolecular Chemistry and Physics* **206**, 282–290 (2005).

39. Singh, V. & Tiwari, M. Structure-Processing-Property Relationship of Poly(Glycolic Acid) for Drug Delivery Systems 1: Synthesis and Catalysis. *International Journal of Polymer Science* (2010).
40. Rao, V. S., Lapointe, P. & McGregor, D. N. Synthesis of uniform poly(aspartic acids). *Die Makromolekulare Chemie* **194**, 1095–1104 (1993).
41. Shalitin, Y. & Katchalski, E. Amine Initiated Copolymerization of N-Carboxy- α -amino Acid Anhydrides 1. 7.
42. Cosani, A., D'este, G., Peggion, E. & Scofone, E. Solvent effects in N-carboxyanhydride (NCA) polymerization initiated by strong base type initiators. *Biopolymers* **4**, 595–599 (1966).
43. Aliferis, T., Iatrou, H. & Hadjichristidis, N. Living Polypeptides. *Biomacromolecules* **5**, 1653–1656 (2004).
44. Sluyterman, L. a. Æ. & Labruyère, B. Side reactions in the polymerization of α -amino acid n-carbonic anhydrides. Titration data of polyglycine and polyalanine. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **73**, 347–354 (1954).
45. Zou, J. *et al.* A Facile Glovebox-Free Strategy To Significantly Accelerate the Syntheses of Well-Defined Polypeptides by N -Carboxyanhydride (NCA) Ring-Opening Polymerizations. *Macromolecules* **46**, 4223–4226 (2013).
46. Rinaudo, M. & Domard, A. Kinetics of γ -benzyl-L-glutamate NCA's polymerizations and molecular-weight distributions on corresponding polymers. *Biopolymers* **15**, 2185–2199 (1976).

47. Grazon, C. *et al.* Aqueous Ring-Opening Polymerization-Induced Self-Assembly (ROPISA) of N-Carboxyanhydrides. *Angewandte Chemie International Edition* **59**, 622–626 (2020).
48. Conejos-Sánchez, I., Duro-Castano, A., Birke, A., Barz, M. & J. Vicent, M. A controlled and versatile NCA polymerization method for the synthesis of polypeptides. *Polymer Chemistry* **4**, 3182–3186 (2013).
49. Zhao, W., Gnanou, Y. & Hadjichristidis, N. Fast and Living Ring-Opening Polymerization of α -Amino Acid N-Carboxyanhydrides Triggered by an “Alliance” of Primary and Secondary Amines at Room Temperature. *Biomacromolecules* **16**, 1352–1357 (2015).
50. Wu, Y. *et al.* Lithium hexamethyldisilazide initiated superfast ring opening polymerization of alpha-amino acid N -carboxyanhydrides. *Nature Communications* **9**, 5297 (2018).
51. Wood, E. J. Proteins: Structures and molecular properties: By T E Creighton. pp 515. W H Freeman, New York. 1983. £33.75 ISBN 0-7167-1566-X. *Biochemical Education* **13**, 88–88 (1985).
52. Levitt, M. & Chothia, C. Structural patterns in globular proteins. *Nature* **261**, 552–558 (1976).
53. Richardson, J. S. The anatomy and taxonomy of protein structure. *Adv. Protein Chem.* **34**, 167–339 (1981).
54. Ramachandran, G. N. & Sasisekharan, V. Conformation of polypeptides and proteins. *Adv. Protein Chem.* **23**, 283–438 (1968).

55. Pauling, L., Corey, R. B. & Branson, H. R. The structure of proteins: Two hydrogen-bonded helical configurations of the polypeptide chain. *PNAS* **37**, 205–211 (1951).
56. Pauling, L. & Corey, R. B. Configurations of Polypeptide Chains With Favored Orientations Around Single Bonds. *Proc Natl Acad Sci U S A* **37**, 729–740 (1951).
57. Seebach, D., Hook, D. F. & Glättli, A. Helices and other secondary structures of β - and γ -peptides. *Biopolymers* **84**, 23–37 (2006).
58. Bonduelle, C. Secondary structures of synthetic polypeptide polymers. *Polymer Chemistry* **9**, 1517–1529 (2018).
59. Chothia, C. & Murzin, A. G. New folds for all-beta proteins. *Structure* **1**, 217–222 (1993).
60. Baker, E. G. *et al.* Local and macroscopic electrostatic interactions in single α -helices. *Nat Chem Biol* **11**, 221–228 (2015).
61. Schneider, J. P. & Kelly, J. W. Templates That Induce α -Helical, β -Sheet, and Loop Conformations. *Chem. Rev.* **95**, 2169–2187 (1995).
62. Bulheller, B. M., Rodger, A. & Hirst, J. D. Circular and linear dichroism of proteins. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **9**, 2020 (2007).
63. Miyazawa, T. & Blout, E. R. The Infrared Spectra of Polypeptides in Various Conformations: Amide I and II Bands ¹. *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 712–719 (1961).
64. Huesmann, D. *et al.* Revisiting Secondary Structures in NCA Polymerization: Influences on the Analysis of Protected Polylysines. *Macromolecules* **47**, 928–936 (2014).
65. Chittchang, M. *et al.* Poly(L-lysine) as a model drug macromolecule with which to investigate secondary structure and microporous membrane transport, part 2: diffusion studies. *J. Pharm. Pharmacol.* **54**, 1497–1505 (2002).

66. Kim, J. R. & Ree, T. Dimensional Properties of Polypeptides in the Helix–Coil Transition Region II. Intrinsic Viscosity. *Polym J* **16**, 677–680 (1984).
67. Papadopoulos, P. *et al.* Thermodynamic Confinement and α -Helix Persistence Length in Poly(γ -benzyl-L-glutamate)-b-poly(dimethyl siloxane)-b-poly(γ -benzyl-L-glutamate) Triblock Copolymers. *Biomacromolecules* **7**, 618–626 (2006).
68. Sánchez-Ferrer, A. & Mezzenga, R. Secondary Structure-Induced Micro- and Macrophase Separation in Rod-Coil Polypeptide Diblock, Triblock, and Star-Block Copolymers. *Macromolecules* **43**, 1093–1100 (2010).
69. Oelker, A. M., Morey, S. M., Griffith, L. G. & Hammond, P. T. Helix versus coil polypeptide macromers: gel networks with decoupled stiffness and permeability. *Soft Matter* **8**, 10887–10895 (2012).
70. Niwa, M., Kuwagaki, Y., Yamaguchi, S. & Higashi, N. Effect of the helix macrodipole on surface-initiated N-carboxyanhydride polymerization on gold. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **42**, 1839–1841 (2003).
71. T, B. & A, H. Hybrid Nanomaterials by Surface Grafting of Synthetic Polypeptides Using N-Carboxyanhydride (NCA) Polymerization. *Adv Mater* **28**, 5725–5731 (2016).
72. Borase, T., Iacono, M., Ali, S. I., Thornton, P. D. & Heise, A. Polypeptide core–shell silica nanoparticles with high grafting density by N-carboxyanhydride (NCA) ring opening polymerization as responsive materials and for bioconjugation. *Polym. Chem.* **3**, 1267–1275 (2012).
73. Knoop, R. J. I. *et al.* Stimuli Responsive Peptide Conjugated Polymer Nanoparticles. *Macromolecules* **43**, 4126–4132 (2010).

74. Mai, Y. & Eisenberg, A. Self-assembly of block copolymers. *Chemical Society Reviews* **41**, 5969–5985 (2012).
75. Klok, H.-A. & Lecommandoux, S. Supramolecular Materials via Block Copolymer Self-Assembly. *Advanced Materials* **13**, 1217–1229 (2001).
76. Schatz, C., Louguet, S., Le Meins, J.-F. & Lecommandoux, S. Polysaccharide-block-polypeptide Copolymer Vesicles: Towards Synthetic Viral Capsids. *Angewandte Chemie International Edition* **48**, 2572–2575 (2009).
77. Fong, C., Le, T. & J. Drummond, C. Lyotropic liquid crystal engineering—ordered nanostructured small molecule amphiphile self-assembly materials by design. *Chemical Society Reviews* **41**, 1297–1322 (2012).
78. Alexandridis, P. & Lindman, B. *Amphiphilic Block Copolymers: Self-Assembly and Applications*. (Elsevier, 2000).
79. Micellization of block copolymers. *Progress in Polymer Science* **28**, 1107–1170 (2003).
80. Bates, F. S. Polymer-Polymer Phase Behavior. *Science* **251**, 898–905 (1991).
81. Grozea, C. M., Li, I. T. S., Grozea, D. & Walker, G. C. Microdomain Orientation of Diblock Copolymer Ultrathin Films Solvent Annealed at Low Temperatures. *Macromolecules* **44**, 3901–3909 (2011).
82. Leibler, L. Theory of Microphase Separation in Block Copolymers. *Macromolecules* **13**, 1602–1617 (1980).
83. Matsen, M. W. & Bates, F. S. Unifying Weak- and Strong-Segregation Block Copolymer Theories. *Macromolecules* **29**, 1091–1098 (1996).
84. Khandpur, A. K. *et al.* Polyisoprene-Polystyrene Diblock Copolymer Phase Diagram near the Order-Disorder Transition. *Macromolecules* **28**, 8796–8806 (1995).

85. Zhang, L. & Eisenberg, A. Multiple Morphologies and Characteristics of “Crew-Cut” Micelle-like Aggregates of Polystyrene-*b*-poly(acrylic acid) Diblock Copolymers in Aqueous Solutions. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 3168–3181 (1996).
86. Zhang, L. & Eisenberg, A. Formation of crew-cut aggregates of various morphologies from amphiphilic block copolymers in solution. *Polymers for Advanced Technologies* **9**, 677–699 (1998).
87. Förster, S. & Antonietti, M. Amphiphilic Block Copolymers in Structure-Controlled Nanomaterial Hybrids. *Advanced Materials* **10**, 195–217 (1998).
88. Rodríguez-Hernández, J., Chécot, F., Gnanou, Y. & Lecommandoux, S. Toward ‘smart’ nano-objects by self-assembly of block copolymers in solution. *Progress in Polymer Science* **30**, 691–724 (2005).
89. Moffitt, M., Khougaz, K. & Eisenberg, A. Micellization of Ionic Block Copolymers. *Acc. Chem. Res.* **29**, 95–102 (1996).
90. Israelachvili, J. N. *Intermolecular and Surface Forces*. (Academic Press, 2011).
91. Cameron, N. S., Corbierre, M. K. & Eisenberg, A. 1998 E.W.R. Steacie Award Lecture Asymmetric amphiphilic block copolymers in solution: a morphological wonderland. *Can. J. Chem.* **77**, 1311–1326 (1999).
92. Discher, D. E. & Eisenberg, A. Polymer Vesicles. *Science* **297**, 967–973 (2002).
93. Cui, H., Chen, Z., Zhong, S., Wooley, K. L. & Pochan, D. J. Block Copolymer Assembly via Kinetic Control. *Science* **317**, 647–650 (2007).
94. Zhong, S., Cui, H., Chen, Z., L. Wooley, K. & J. Pochan, D. Helix self-assembly through the coiling of cylindrical micelles. *Soft Matter* **4**, 90–93 (2008).

95. Zhang, L. & Eisenberg, A. Morphogenic Effect of Added Ions on Crew-Cut Aggregates of Polystyrene-b-poly(acrylic acid) Block Copolymers in Solutions. *Macromolecules* **29**, 8805–8815 (1996).
96. Jain, S. & Bates, F. S. On the Origins of Morphological Complexity in Block Copolymer Surfactants. *Science* **300**, 460–464 (2003).
97. Karayianni, M. & Pispas, S. Self-Assembly of Amphiphilic Block Copolymers in Selective Solvents. in *Fluorescence Studies of Polymer Containing Systems* (ed. Procházka, K.) 27–63 (Springer International Publishing, 2016).
98. Wu, D., Huang, Y., Xu, F., Mai, Y. & Yan, D. Recent advances in the solution self-assembly of amphiphilic “rod-coil” copolymers. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **55**, 1459–1477 (2017).
99. Varlas, S., Lawrenson, S. B., Arkinstall, L. A., O’Reilly, R. K. & Foster, J. C. Self-assembled nanostructures from amphiphilic block copolymers prepared via ring-opening metathesis polymerization (ROMP). *Progress in Polymer Science* **107**, 101278 (2020).
100. Hanson, J. A., Li, Z. & Deming, T. J. Nonionic Block Copolypeptide Micelles Containing a Hydrophobic *rac*-Leucine Core. *Macromolecules* **43**, 6268–6269 (2010).
101. Matsui, H., Ueda, M., Makino, A. & Kimura, S. Molecular assembly composed of a dendrimer template and block polypeptides through stereocomplex formation. *Chemical Communications* **48**, 6181–6183 (2012).
102. Fuks, G., Talom, R. M. & Gauffre, F. Biohybrid block copolymers: towards functional micelles and vesicles. *Chem. Soc. Rev.* **40**, 2475–2493 (2011).
103. Carlsen, A. & Lecommandoux, S. Self-assembly of polypeptide-based block copolymer amphiphiles. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **14**, 329–339 (2009).

104. Aujard-Catot, J., Nguyen, M., Bijani, C., Pratviel, G. & Bonduelle, C. Cd²⁺ coordination: an efficient structuring switch for polypeptide polymers. *Polymer Chemistry* **9**, 4100–4107 (2018).
105. Billot, J.-P., Douy, A. & Gallot, B. Synthesis and structural study of block copolymers with a hydrophobic polyvinyl block and a hydrophilic polypeptide block: Copolymers polystyrene/poly(L-lysine) and polybutadiene/poly(L-lysine). *Die Makromolekulare Chemie* **177**, 1889–1893 (1976).
106. Perly, B., Douy, A. & Gallot, B. Block copolymers polybutadiene/poly(benzyl-L-glutamate) and polybutadiene/poly(N5-hydroxypropylglutamine) preparation and structural study by X-ray and electron microscopy. *Die Makromolekulare Chemie* **177**, 2569–2589 (1976).
107. Billot, J.-P., Douy, A. & Gallot, B. Preparation, fractionation, and structure of block copolymers polystyrene-poly(carbobenzoxy-L-lysine) and polybutadiene-poly(carbobenzoxy-L-lysine). *Die Makromolekulare Chemie* **178**, 1641–1650 (1977).
108. Solid-state morphologies of linear and bottlebrush-shaped polystyrene–poly(Z-l-lysine) block copolymers. *Polymer* **43**, 5321–5328 (2002).
109. Lecommandoux, S., Achard, M.-F., Langenwalter, J. F. & Klok, H.-A. Self-Assembly of Rod–Coil Diblock Oligomers Based on α -Helical Peptides. *Macromolecules* **34**, 9100–9111 (2001).
110. Bellomo, E. G., Wyrsta, M. D., Pakstis, L., Pochan, D. J. & Deming, T. J. Stimuli-responsive polypeptide vesicles by conformation-specific assembly. *Nature Mater* **3**, 244–248 (2004).

111. Rodríguez-Hernández, J. & Lecommandoux, S. Reversible Inside–Out Micellization of pH-responsive and Water-Soluble Vesicles Based on Polypeptide Diblock Copolymers. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 2026–2027 (2005).
112. Gebhardt, K. E., Ahn, S., Venkatachalam, G. & Savin, D. A. Role of secondary structure changes on the morphology of polypeptide-based block copolymer vesicles. *Journal of Colloid and Interface Science* **317**, 70–76 (2008).
113. Rodriguez, A. R., Kramer, J. R. & Deming, T. J. Enzyme-Triggered Cargo Release from Methionine Sulfoxide Containing Copolypeptide Vesicles. *Biomacromolecules* **14**, 3610–3614 (2013).
114. Shenhar, R., Jeoung, E., Srivastava, S., Norsten, T. B. & Rotello, V. M. Crosslinked Nanoparticle Stripes and Hexagonal Networks Obtained via Selective Patterning of Block Copolymer Thin Films. *Advanced Materials* **17**, 2206–2210 (2005).
115. Chan, Y. N. C., Schrock, R. R. & Cohen, R. E. Synthesis of silver and gold nanoclusters within microphase-separated diblock copolymers. *Chem. Mater.* **4**, 24–27 (1992).
116. Barlow, S. M. *et al.* Supramolecular Assembly of Strongly Chemisorbed Size- and Shape-Defined Chiral Clusters: S- and R-Alanine on Cu(110). *Langmuir* **20**, 7171–7176 (2004).
117. Klotz, L.-O. & Weser, U. Biological chemistry of copper compounds. in *Copper and Zinc in Inflammatory and Degenerative Diseases* (eds. Rainsford, K. D., Milanino, R., Sorenson, J. R. J. & Velo, G. P.) 19–46 (Springer Netherlands, 1998). doi:10.1007/978-94-011-3963-2_3.

118. Dobbie, H., Kermack, W. O. & Lees, H. Complex-formation between polypeptides and metals. 1. Application of various experimental methods to the glycine–copper system. *Biochem J* **59**, 240–246 (1955).
119. Sigel, H. & Martin, R. B. Coordinating properties of the amide bond. Stability and structure of metal ion complexes of peptides and related ligands. *Chem. Rev.* **82**, 385–426 (1982).
120. Cossaro, A. *et al.* Electronic and Geometric Characterization of the l-Cysteine Paired-Row Phase on Au(110). *Langmuir* **22**, 11193–11198 (2006).
121. Di Felice, R. & Selloni, A. Adsorption modes of cysteine on Au(111): Thiolate, amino-thiolate, disulfide. *J. Chem. Phys.* **120**, 4906–4914 (2004).
122. Smerieri, M., Vattuone, L., Costa, D., Tielens, F. & Savio, L. Self-Assembly of (S)-Glutamic Acid on Ag(100): A Combined LT-STM and Ab Initio Investigation. *Langmuir* **26**, 7208–7215.
123. Lan, X. *et al.* Au Nanorod Helical Superstructures with Designed Chirality. *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 457–462 (2015).
124. Fu, X. *et al.* Assemblies of Metal Nanoparticles and Self-Assembled Peptide Fibrils—Formation of Double Helical and Single-Chain Arrays of Metal Nanoparticles. *Advanced Materials* **15**, 902–906 (2003).
125. Bieri, M. & Bürgi, T. l-Glutathione Chemisorption on Gold and Acid/Base Induced Structural Changes: A PM-IRRAS and Time-Resolved in Situ ATR-IR Spectroscopic Study. *Langmuir* **21**, 1354–1363 (2005).

126. Morozzo della Rocca, B., Smith, C. I., Tesauro, C., Desideri, A. & Weightman, P. Adsorption of the cysteine–tryptophan dipeptide at the Au(110)/liquid interface studied using reflection anisotropy spectroscopy. *Surface Science* **604**, 2170–2176 (2010).
127. Am, V. *et al.* Interaction of the CLPFFD peptide with gold nanospheres. A Raman, surface enhanced Raman scattering and theoretical study. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* **134**, 251–256 (2014).
128. Aujard-Catot, J., Nguyen, M., Bijani, C., Pratviel, G. & Bonduelle, C. Cd²⁺ coordination: an efficient structuring switch for polypeptide polymers. *Polym. Chem.* **9**, 4100–4107 (2018).
129. Bonduelle, C. *et al.* Smart metallopoly(L-glutamic acid) polymers: reversible helix-to-coil transition at neutral pH. *RSC Adv.* **6**, 84694–84697 (2016).
130. Han, J. *et al.* The synthesis, deprotection and properties of poly(γ -benzyl-L-glutamate). *Sci. China Chem.* **56**, 729–738 (2013).
131. Wang, W. & T. Hammond, P. Hydrolysis resistant functional polypeptide scaffold for biomaterials. *Polymer Chemistry* **9**, 346–351 (2018).
132. Sheehan, J. C., Preston, J. & Cruickshank, P. A. A Rapid Synthesis of Oligopeptide Derivatives without Isolation of Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 2492–2493 (1965).
133. Albericio, F. & Carpino, L. A. Coupling reagents and activation. *Meth. Enzymol.* **289**, 104–126 (1997).
134. Carpino, L. A. 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole. An efficient peptide coupling additive. *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 4397–4398 (1993).

135. Guo, J., Huang, Y., Jing, X. & Chen, X. Synthesis and characterization of functional poly(γ -benzyl-L-glutamate) (PBLG) as a hydrophobic precursor. *Polymer* **50**, 2847–2855 (2009).
136. Favier, I. *et al.* A new and specific mode of stabilization of metallic nanoparticles. *Chem. Commun.* 3296–3298 (2008) doi:10.1039/B804402C.
137. Liu, Y., Guerrouache, M., Kebe, S. I., Carbonnier, B. & Droumaguet, B. L. Gold nanoparticles-supported histamine-grafted monolithic capillaries as efficient microreactors for flow-through reduction of nitro-containing compounds. *J. Mater. Chem. A* **5**, 11805–11814 (2017).
138. Shen, F., Tang, S. & Liu, L. Hexafluoro-2-propanol as a potent cosolvent for chemical ligation of membrane proteins. *Sci. China Chem.* **54**, 110–116 (2011).
139. Malavolta, L., Pinto, M. R. S., Cuvero, J. H. & Nakaie, C. R. Interpretation of the dissolution of insoluble peptide sequences based on the acid-base properties of the solvent. *Protein Sci* **15**, 1476–1488 (2006).
140. Structurally Homologous All β -Barrel Proteins Adopt Different Mechanisms of Folding. *Biophysical Journal* **85**, 459–472 (2003).
141. Prediction of “Aggregation-prone” and “Aggregation-susceptible” Regions in Proteins Associated with Neurodegenerative Diseases. *Journal of Molecular Biology* **350**, 379–392 (2005).
142. Empirical parameters for donor and acceptor properties of solvents. *Electrochimica Acta* **21**, 661–670 (1976).
143. Solvation of polymers as model for solvent effect investigation: proposition of a novel polarity scale. *Tetrahedron* **58**, 4383–4394 (2002).



CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE IN-SITU

1. Nanoparticules hyperbranchées	130
1.1. Nanoparticules hyperbranchées de platine	133
1.1.1. Influence du polymère	133
1.1.2. Optimisation des paramètres de la synthèse <i>in-situ</i>	139
1.1.3. Interaction PBLG-NP de Pt	142
1.1.4. Généralisation à d'autres polymères	146
1.1.5. Réactivité catalytique des nanoparticules de Pt	148
1.2. Généralisation à d'autres métaux	149
1.2.1. Nanoparticules hyperbranchées d'iridium	152
1.2.1.1. Effet du polymère.....	152
1.2.1.2. Interaction NP d'Ir-PBLG.....	154
1.2.1.3. Généralisation à d'autres polymères	158
1.2.1.4. Réactivité catalytique des NPs d'Ir.....	159
1.2.2. Nanoparticules d'Au stabilisées par du PBLG	160
2. Conclusion.....	163

Comme nous l'avons décrit dans le chapitre 1 de cette thèse, les nanoparticules métalliques se forment dans des solutions colloïdales selon un mécanisme simple basé sur la nucléation et la croissance. Pour des conditions de nucléation et de croissance similaires (solvant, température) :

- **la morphologie des nanoparticules est étroitement dépendante de leur composition chimique** car la nature du précurseur métallique est un facteur clé qui détermine la taille et la forme finale des nanoobjets. Par exemple, lors de la fabrication de nanoparticules sous atmosphère réductrice (H_2) de trois différents précurseurs de Pt ($K_2[Pt(C_2O_4)_2]$, K_2PtCl_4 ou K_2PtCl_6), Fu et al. ont observé que les nanoparticules préparées à partir de $K_2[Pt(C_2O_4)_2]$ sont celles qui présentent la distribution de taille la plus étroite. La réduction de ce précurseur métallique est en effet plus lente que celles des deux autres précurseurs, ce qui permet de mieux dissocier les étapes de nucléation et de croissance, et par conséquent de mieux contrôler la distribution de taille.¹

- **lors d'une synthèse par réduction de précurseurs organométalliques, l'agent réducteur influence également la morphologie de la NP.** L'hydrogène est parmi les agents réducteurs les plus utilisés pour la synthèse des NPs à partir de ces précurseurs. Plusieurs auteurs l'ont utilisé pour synthétiser des NPs de Pt de différentes formes en utilisant des polymères comme ligands.²

- la présence de surfactants (e.g. CTAB, sodium dodecylsulfate),^{3,4} de polymère (e.g. PVP, PVA),^{5,6} et d'autres petites molécules (e.g. thiols, amines)⁷ présents dans le milieu réactionnel comme additifs peuvent aussi jouer un rôle significatif expliquant la morphologie des NPs. Ces différents ligands sont ajoutés comme stabilisants pour contrôler l'étape de croissance des NPs et leurs morphologies en modifiant les énergies de surface des différentes facettes et leurs taux de croissance.^{8,9} Ils servent aussi à éviter la coalescence des NPs.

Dans ce chapitre nous avons étudié comment les polymères peptidiques pouvaient introduire un contrôle lors de la coalescence de différents types de NPs métalliques et de voir si ce contrôle influençait la morphologie des NPs (taille et forme). A titre d'exemple, le groupe d'El-Sayed a démontré comment des polymères utilisés comme ligands pouvaient apporter un contrôle lors de la synthèse de nanoparticules de platine en jouant sur la concentration de ce dernier pour obtenir des morphologies en cube, en tétraèdre ou octaèdre tronqué.¹⁰ En fait, l'utilisation des polymères est un outil puissant déjà utilisés à maintes reprises

pour moduler et guider les morphologies de nanoparticules 1) en modifiant leur concentration lors de la synthèse¹¹ 2) ou en modulant leur structure chimique.¹²

1. Nanoparticules hyperbranchées

La synthèse contrôlée de nanocristaux métalliques en solution colloïdale a remarquablement progressée.¹³⁻¹⁵ Il est maintenant possible de générer des nanoparticules hyperbranchées sous forme de multipodes ou de nanodendrites avec différents types de métaux : Pt,¹⁶⁻¹⁹ Pd,^{20,21} Au,^{22,23} Ag^{24,25} et Rh.^{26,27} La synthèse des NPs hyperbranchées peut avoir lieu en suivant différents mécanismes : surcroissance cinétiquement contrôlée, croissance basée sur l'agrégation, croissance hétérogène des nucléi, gravure sélective... Ces mécanismes sont schématisés en figure 62 et détaillés dans les paragraphes qui suivent.

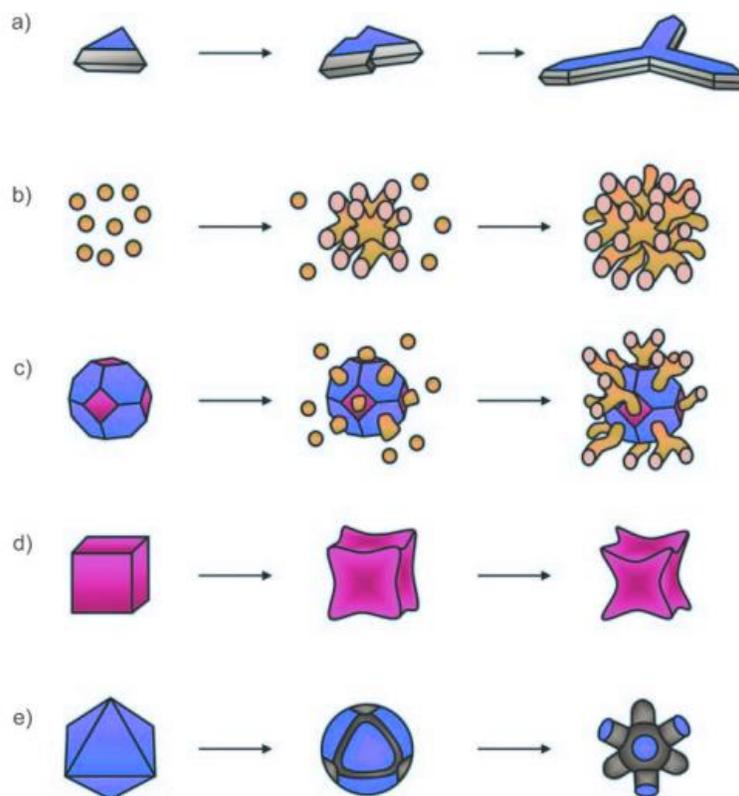


Figure 62: Diverses voies pouvant conduire à des nanoparticules métalliques hyperbranchées : a) Croissance anisotrope en multipode ; b) Croissance par agrégation en « nanodendrite » ; c) Croissance par agrégation par l'ajout d'un nucléi externe et formation d'une « nanodendrite » bimétallique ; d) Gravure sélective sur les facettes et les bords ; et e) Gravure sélective sur les coins et les bords.²⁸⁻³⁰ figure adaptée de la ref [1].

a) Croissance des nanocristaux en multipodes

Dans une synthèse en solution, des nanocristaux de métaux de structure fcc ont tendance à prendre une forme polyédrique : cube, octaèdre... et ceci dépend du taux de croissance des facettes des nanocristaux. **Par rapport à un nanocristal polyédrique de même volume, un nanocristal de morphologie hyperbranchée comme un multipode a une plus grande surface et une énergie de surface plus élevée.** Par conséquent, la formation de nanocristaux en forme de multipodes n'est pas favorisée thermodynamiquement et nécessite une croissance sous contrôle cinétique. À faible vitesse de croissance, un nanocristal peut subir un processus de relaxation, au cours duquel les adatoms peuvent migrer sur la surface du nanocristal pour minimiser l'énergie totale de surface,³¹ et par conséquent un nanocristal polyédrique sera obtenu. Lorsque la vitesse de croissance dépasse le régime thermodynamique contrôlé, une surcroissance anisotrope peut se produire en raison d'un taux d'addition atomique plus rapide que celui de la diffusion des adatoms, les facettes à haute énergie se développant plus rapidement que les facettes à faible énergie.⁴¹

b) Gravure sélective

La corrosion est un phénomène qui est généralement indésirable lorsque que l'on veut maintenir l'intégrité des nanoparticules. Mais elle est parfois utilisée pour produire des nano-objets métalliques de morphologies non conventionnelles. Par exemple, quand la synthèse est réalisée à l'air en présence des espèces chimiques comme des halogénures ou des ions fer (III) des réactions oxydatives peuvent avoir lieu, et mener à des objets de forme cubiques.¹³

c) Nanostructures dendritiques issues de la croissance de nanocristaux par agrégation

Des études expérimentales récentes ont montré que la coalescence des particules peut jouer un rôle important dans la croissance des nanocristaux.³¹⁻³⁵ Ce phénomène est généralement observé pour des petites nanoparticules, à la fois en raison de leur énergie plus élevée due à un rapport surface/volume plus important et d'une fréquence de collision plus élevée associée à leur plus grande mobilité. Si les nanoparticules diffusent par mouvement brownien, elles sont susceptibles de s'agréger de manière contrôlée, et par conséquent une croissance « dendritique » peut se produire.³⁶ L'un des premiers travaux de calcul théorique démontrant la croissance dendritique par agrégation limitée par diffusion (DLA) a été rapporté par Witten et Sander en 1981, qui ont

utilisé un modèle simple dans lequel des particules à diffusion aléatoire sont ajoutées, une à la fois, à un agrégat de particules en croissance. Ils ont confirmé la génération d'un grand agrégat caractérisé par une structure dendritique.³⁷ Ce type de nano-objet a été obtenu expérimentalement par Byungkwon Limet son équipe en décomposant du K_2PtCl_4 dans un milieu aqueux en utilisant l'acide ascorbique en présence du PVP (poly(vinyl pyrrolidone)).³⁵ Une étude récente a montré que ce type de nanostructures de platine préparées avec de l'acide *L*-ascorbique est en effet le résultat de l'auto-agrégation de petites particules de platine initialement formées comme montré en figure 63.

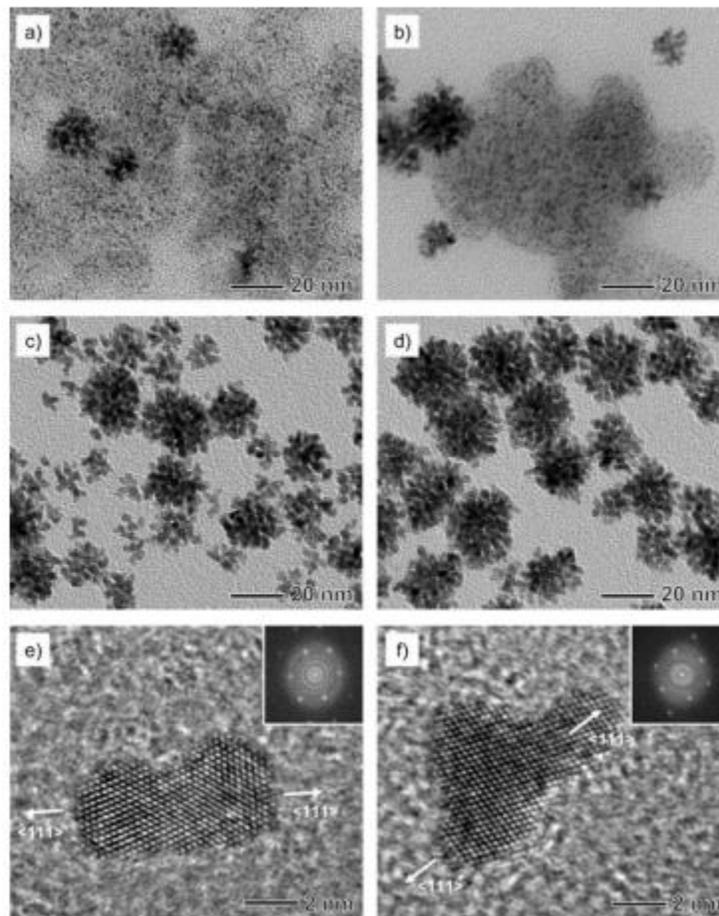


Figure 63: a-d) Images MET montrant l'évolution morphologique des nanodendrites Pt. a) 1 ; b) 2 ; c) 5 ; et d) 10 min. e, f) Images MET haute résolution (HRTEM) de petits agrégats de Pt obtenues à 5 min de la réaction.³⁵

Les résultats présentés dans ce chapitre sont basés principalement sur l'utilisation du PBLG comme agent de stabilisation. Ce polypeptide a déjà été utilisé par Tetsu Yonezawa et son équipe pour stabiliser des NPs d'au obtenues par la réduction d'un sel métallique $HAuCl_4$

par NaBH_4 . Ils ont montré que le PBLG ne permet pas une bonne stabilisation des NPs (figure 64 a). Ils ont alors fonctionnalisé son bout de chaîne avec de l'acide lipoiqque (figure 64 b)³⁸ pour introduire un disulfure en extrémité de chaîne capable de mieux se coordiner à la surface des nanoparticules.

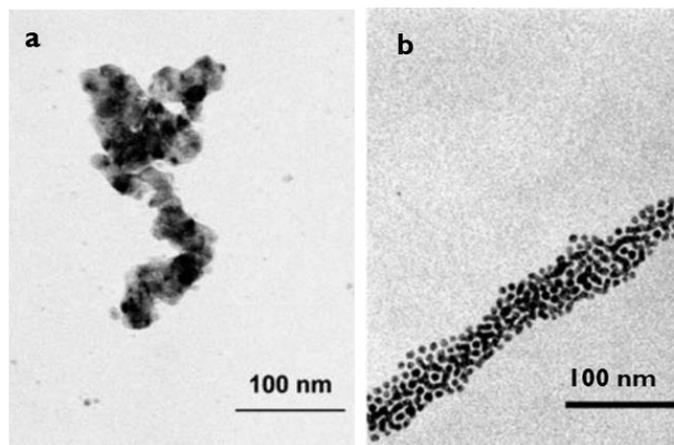


Figure 64 : Images MET des nanoparticules d'or stabilisées par du PBLG avant (a) et après (b) sa fonctionnalisation à l'acide lipoiqque.³⁸

1.1. Nanoparticules hyperbranchées de platine

Dans le cadre de ce travail de thèse et comme décrit au premier chapitre, la synthèse des nanoparticules de platine est faite en une seule étape en suivant une approche organométallique. Pour les synthèses qui seront présentées, le précurseur métallique $\text{Pt}_2(\text{dba})_3$ a été décomposé sous 3 bars de H_2 en présence du PBLG à température ambiante et pendant 1h. La réaction a été faite dans le THF qui est un bon solvant pour le polymère et le précurseur. La synthèse du PBLG a été décrite dans le deuxième chapitre (voir partie 3.1). Celui que nous avons utilisé pour la synthèse *in-situ* des NPs métalliques est amorcé par l'hexylamine. Des PBLGs différents avec des degrés de polymérisation variant de 30 à 240 ont été testés pour la stabilisation des NPs.

1.1.1. Influence du polymère

a) Nombre d'équivalent

Nous avons étudié en premier lieu l'effet de la présence du PBLG sur la formation des NPs de Pt. Comme référence, nous avons commencé par décomposer le précurseur seul sous H_2 en absence du polymère. Nous avons obtenu des sphères hyperbranchées faisant 40 nm de taille (figure 65 a). En ajoutant des nombres d'équivalent (eq.) (**eq. est défini comme le rapport stœchiométrique entre le nombre d'unités monomère et les quantités d'atomes de platine**)

en monomère croissants de 0,5 eq. (figure 65 b) et 3 eq. (figure 65 c) nous avons obtenu des nanoobjets sous forme de nanodendrites de taille de plus en plus petite. A 3eq., la morphologie obtenue est légèrement différente : les nanoparticules forment des NPs de Pt allongées et hyperbranchées.

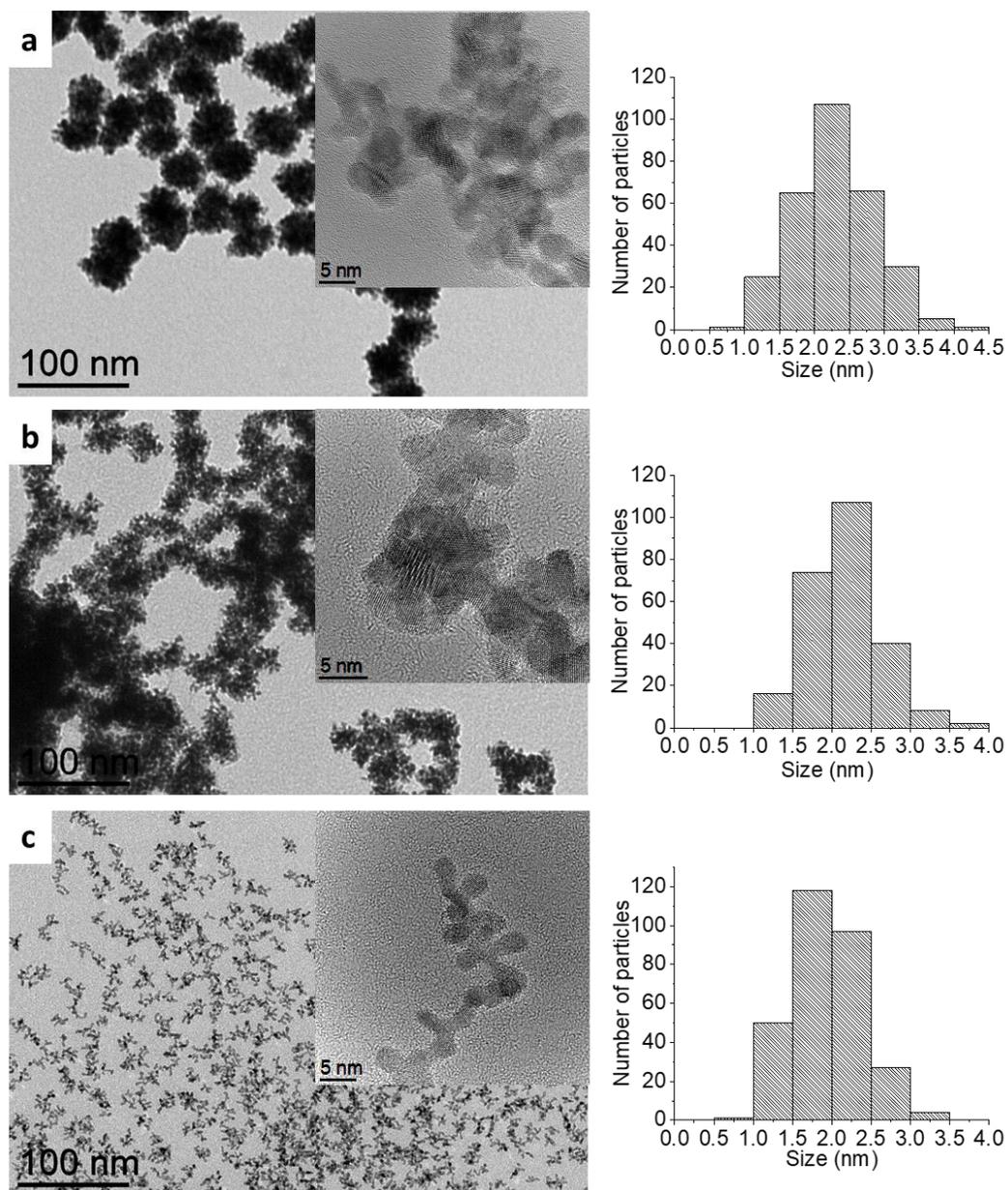


Figure 65: Images MET et HRTEM (encarts) de nanoparticules de platine stabilisées par du PBLG (DP 240) à différents nombres d'équivalents : a : 0 eq., b : 0,5 eq., c : 3eq, et distribution de taille des cristallites : 0 eq. : 2.2 ± 0.6 nm ; 0,5 eq. : 2.1 ± 0.4 nm ; 3eq : 1.9 ± 0.4 nm.

La microscopie électronique à haute résolution (HRTEM) a montré que ces nanoobjets résultent de la coalescence de nanocristaux de Pt faisant 2 nm de taille. Les distributions de taille des cristallites présentes en figure 65 confirment cette affirmation. En effet, quelle que soit la taille de l'objet final, on retrouve systématiquement un élément de base constitutif de l'ordre de 2 nm. Les petites nanoparticules ont un potentiel chimique élevé et ont alors tendance à s'agréger pour réduire l'énergie de surface. Nous pouvons conclure des analyses microscopiques que le PBLG aide à contrôler cette coalescence vu qu'en augmentant sa quantité en solution la coalescence entre les NPs diminue. Ce qui fait appel au troisième mécanisme décrit précédemment : le mécanisme de croissance par agrégation.

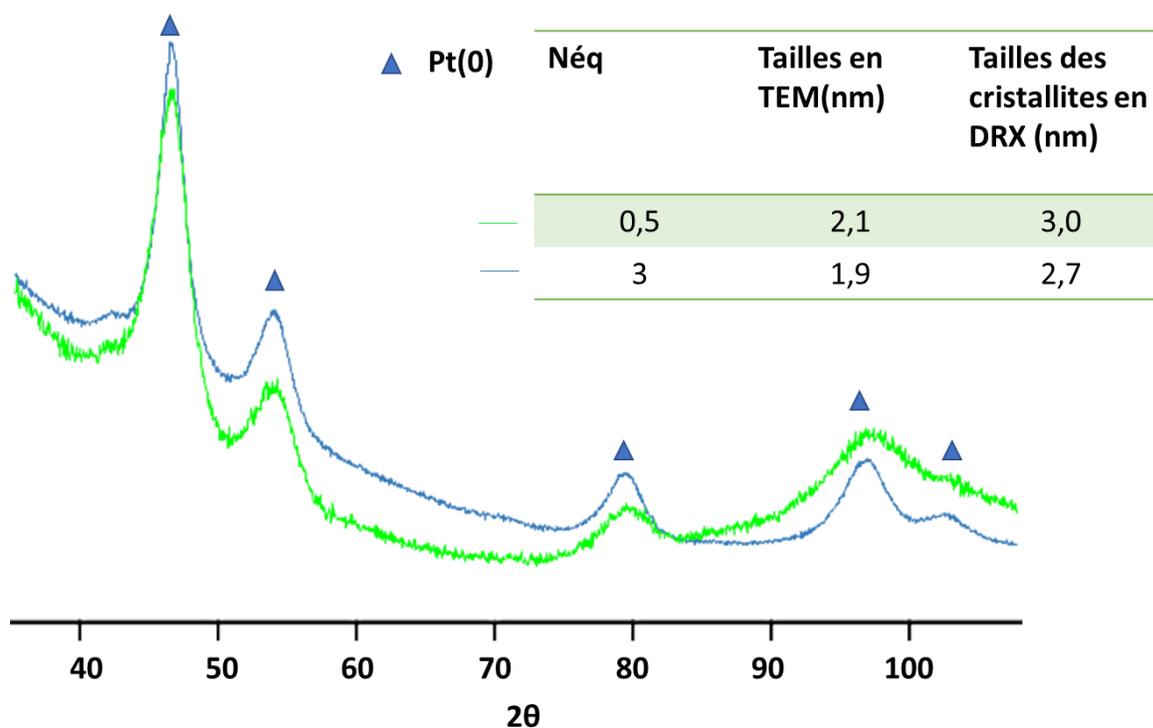


Figure 66 : Diffractogrammes de NPs de Pt-PBLG (DP240, 0,5 eq.) en vert et des NPs de Pt-PBLG (DP240, 3 eq.) en bleu avec la taille des cristallites correspondante.

Nous avons ensuite réalisé des analyses par DRX pour déterminer les tailles des cristallites et les comparer à celles obtenues à partir des images MET. Nous avons retrouvé la structure fcc du Pt (0) et nous n'avons pas distingué de pics correspondants au Pt oxydé. Nous avons trouvé aussi des tailles autour de 3 nm, légèrement plus grandes que celles mesurées par MET, qui étaient autour de 2 nm. Cette différence peut être expliquée par des biais expérimentaux, lors du traitement d'image pour la MET, et par une plus forte sensibilité des grosses particules d'une

distribution pour la DRX. Dans tous les cas, nous obtenons des ordres de grandeurs cohérents entre les deux techniques. Nous constatons que la taille des cristallites déterminée par DRX est dans le même ordre de grandeur pour les deux échantillons confirmant ainsi l'hypothèse émise qui consiste à contrôler la coalescence des petites cristallites par le biais du polymère (figure 66).

b) Degrés de polymérisation (DP)

Après avoir étudié l'influence de la stœchiométrie en unité monomère sur la coalescence, nous avons également examiné l'effet du degré de polymérisation du PBLG sur la synthèse *in-situ* et sur les morphologies. Pour ce faire nous avons synthétisé des NPs de Pt en présence du polymère en variant à chaque fois son DP (1, 30, 100, 240). Le nombre d'eq. a été fixé à 3 puisque c'est la stœchiométrie qui nous a permis d'obtenir des NPs moins agrégées et plus stables. A l'issue de la synthèse, nous avons analysé les solutions contenant les nano-objets par MET. A un degré de polymérisation égal à 100 la synthèse a abouti à des NPs de même morphologie (figure 67 b) que celles obtenues avec un PBLG 240 (figure 67a) mais avec moins d'agrégation. A un DP égal à 30 nous remarquons la formation de NPs ultra petites dont la coalescence est limitée (figure 67 c).

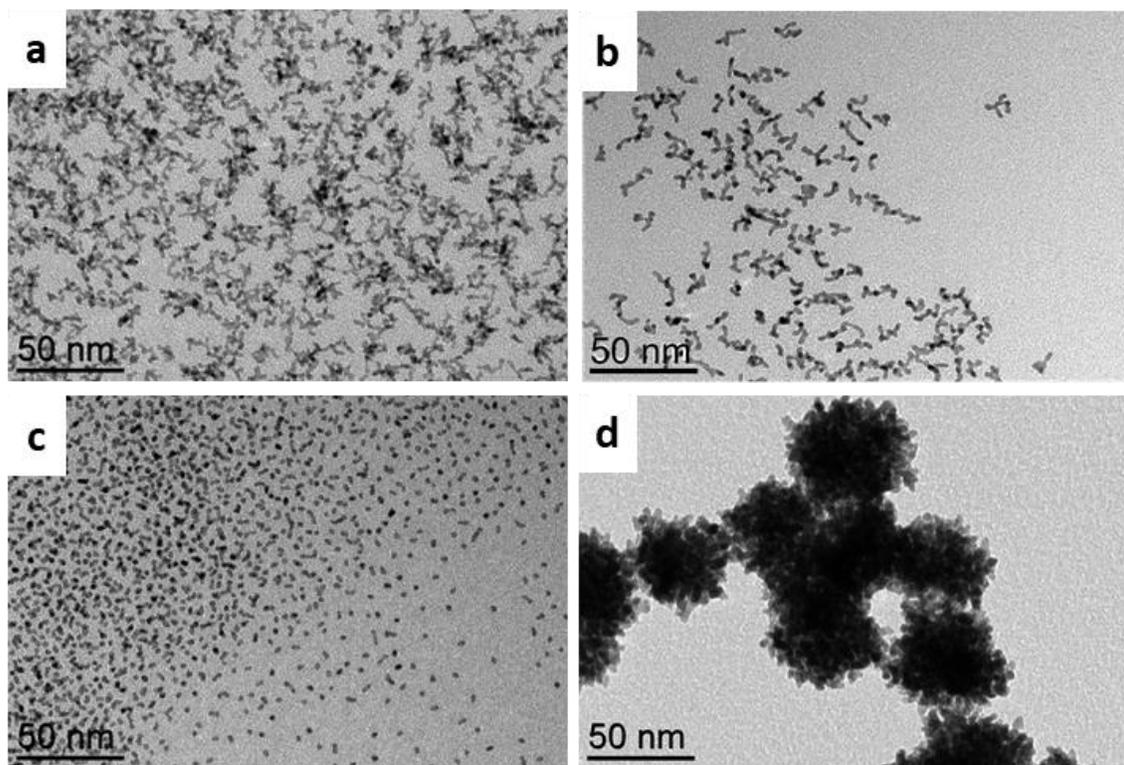


Figure 67 : Effet de la variation du degré de polymérisation sur le contrôle de la coalescence des NPs de Pt, avec 3eq. de polymère: a) PBLG 240, b) PBLG 100, c) PBLG 30, et d) de monomère BLG-NCA.

Finale­ment, nous avons fait la syn­thèse en pré­sen­ce du mono­mère BLG-NCA seul (figure 67 d). La forme des NPs res­sem­blent aux NPs nues obte­nues en ab­sen­ce de li­gands (figure 65 a). Ce ré­sul­tat montre que les mono­mères NCAs et donc les chaînes laté­rales non mul­ti­valentes n'in­fluencent pas la syn­thèse *in-situ*. Nous pou­vons alors dé­duire que le con­trôle de la coales­cence des NPs de Pt qui est ob­ser­vé avec le PBLG né­ces­site un en­com­bre­ment sté­rique ou une coor­di­na­tion mul­ti­ple à la sur­face de la NP. Les NPs de Pt sphé­riques non coales­cées et iso­lées obte­nues avec un PBLG₃₀ ont en­suite été carac­té­ri­sés par HRTEM (figure 68). Nous re­mar­quons que les NPs sont mono­dis­perses et mono­cristal­lines. Nous re­trou­vons une dis­tri­bu­tion de taille de cris­tal­lites de $1,9 \pm 0,4$ nm, ce qui con­firme la for­ma­tion dans un pre­mier temps de nano­cristaux de l'ordre de 2 nm. A un DP égal à 30 nous re­mar­quons donc la for­ma­tion de NPs ultra­petites dont la coales­cence est li­mitée. Ceci peut être dû au fait que les hé­lices sont plus courtes dans le cas du DP 30 (4 nm de longueur théo­rique) que dans le cas du DP 240 (22 nm de longueur théo­rique). Donc il y aura plus d'hé­lices qui en­to­urent la sur­face de la NPs em­pê­chant ain­si leur coales­cence comme le montre la repré­sen­ta­tion sché­ma­tique en figure 69.

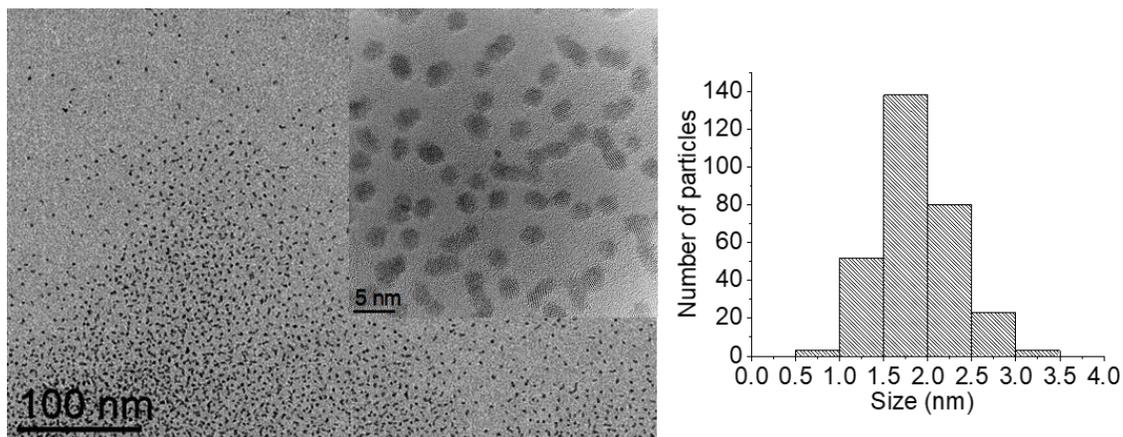


Figure 68: Images MET et HRTEM de nanoparticules de platine stabilisées par du PBLG : DP 30, 3eq. : $1,9 \pm 0,4$ nm.

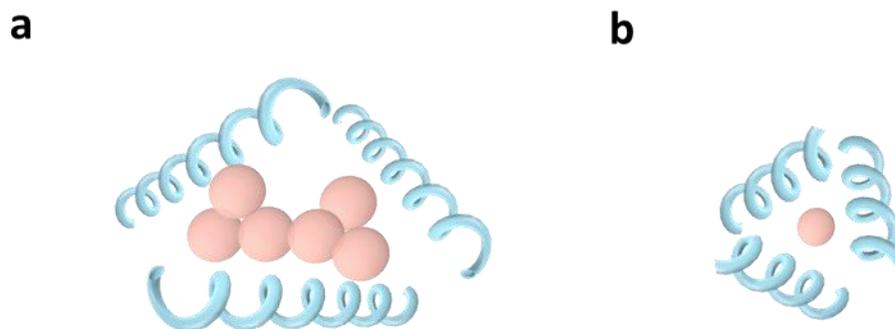


Figure 69: Représentation schématique de la stabilisation des nanoparticules de Pt par a. un PBLG à grand DP et b. un PBLG à petit DP.

c) Effet du groupement terminal

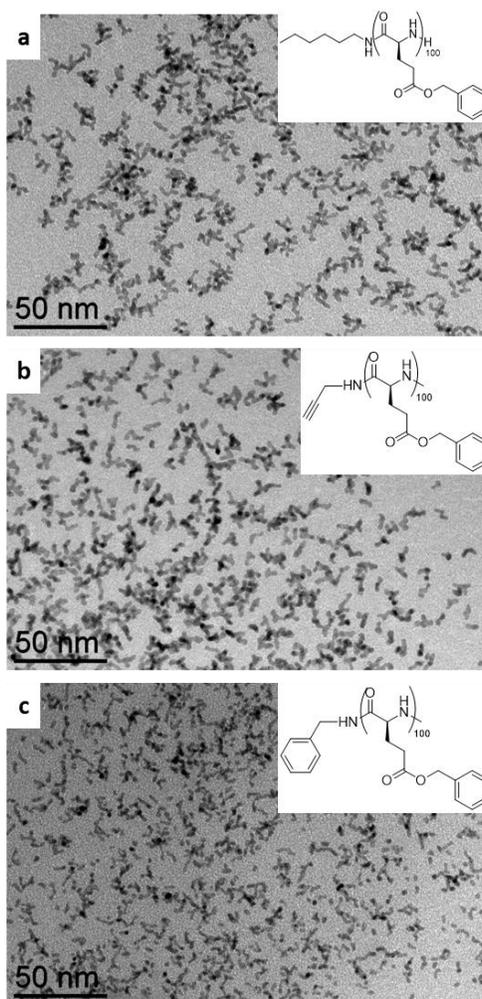


Figure 70: Effet du changement de la chaîne terminale sur la morphologie des NPs de Pt : utilisation de PBLG (DP 100, 3 eq.) amorcé par différentes amines, a) hexylamine, b) propargylamine, c) benzylamine.

Pour déterminer les groupements chimiques clefs du polypeptide qui influent sur le contrôle de la coalescence des NPs, nous avons réalisé des synthèses avec des PBLG d'un degré de polymérisation 100 en faisant varier les points d'ancrage présents en bout de chaîne (cf synthèse en chapitre 2 et figure 70). En utilisant l'hexylamine (figure 70 a), la propargylamine (figure 70 b) ou la benzylamine (figure 70 c) comme amorceurs nous obtenons des PBLGs qui induisent la même forme et taille des NPs et nous ne remarquons pas d'effet marqué sur le contrôle de la coalescence des nanoparticules. Varier la nature chimique de ces groupements terminaux n'a donc montré aucun effet significatif sur la formation des NPs de Pt. Ceci peut être expliqué par le fait que l'extrémité de chaîne n'engage pas d'interaction avec la surface des NPs et que son influence sur l'encombrement stérique est négligeable.

1.1.2. Optimisation des paramètres de la synthèse *in-situ*

Nous avons ensuite fait varier différents paramètres réactionnels (à un nombre d'eq. en monomère (3eq.) et un degré de polymérisation (240) constants) pour étudier leurs effets sur le mécanisme de formation des NPs de Pt. **Nous avons d'abord cherché à faire varier le temps de la réaction.** En utilisant des observations réalisées avec la MET à différents temps de réaction (figure 71), nous confirmons qu'après 5 min, les premières NPs hyperbranchées commencent à être formées. A l'issue de ce premier prélèvement, il reste néanmoins du précurseur qui n'a pas réagi car nous remarquons la présence d'objets micrométriques, qui correspondent à des agrégats de précurseur non réagi (figure 71a encart). A plus fort grandissement nous observons des NPs hyperbranchées, similaires à celles décrites précédemment (figure 71a). A 20 min (figure 71b) nous observons la même morphologie de NPs que celle observée à 5 min. A 40 et 60 min (figure 71c et d) nous ne remarquons aucun changement, ni de forme, ni de degré de coalescence. A 24 h les nano-objets hyperbranchés commencent à s'agréger (figure 71e). Cette étude a permis de montrer que les objets hyperbranchés se forment dès les premiers instants de la synthèse et qu'ensuite le nombre de ces objets augmentent au cours de la réaction. Après un temps long d'agitation, les nanoparticules finissent par précipiter, ce qui se traduit à l'échelle microscopique par une agrégation des nanoobjets. A l'issue de cette étude, nous décidons de garder un temps de réaction standard de 60 min pour toutes nos expériences, un temps qui permet de maximiser la conversion du précurseur tout en évitant une précipitation du système.

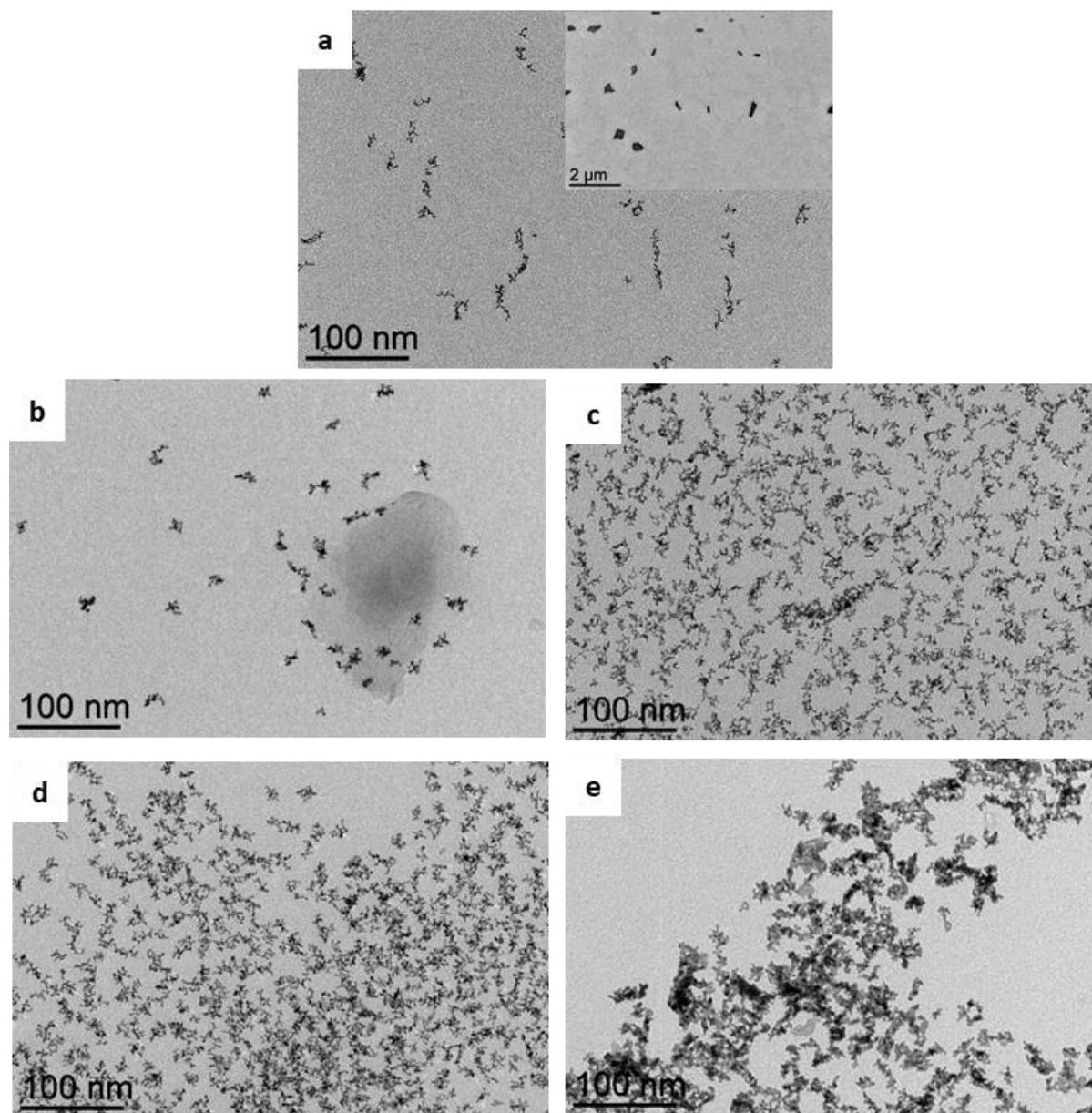


Figure 71: Effet du temps sur la morphologie des nanoparticules de Pt hyperbranchées : a) 5 min ;(encart : 2 μ m : précurseur non réagi, 100nm : NPs hyperbranchées) b) 20 min, c) 40 min, d) 60 min, e) 24h.

Nous avons ensuite cherché à faire varier la température de la réaction. En effet, la formation d'objets hyperbranchés étant réalisée sous contrôle cinétique, il est attendu que la température influence significativement leurs synthèse *in-situ*. Les résultats présentés jusqu'à présent ont été obtenus à température ambiante (figure 72 a). En chauffant à 60 °C les nano-objets gardent la même morphologie (figure 72 b). Nous n'avons pas chauffé davantage pour ne pas déstructurer le polymère mais nous pouvons conclure que les variations de température dans

ces proportions n'influencent pas la vitesse de décomposition des précurseurs ou de l'agrégation des cristallites.

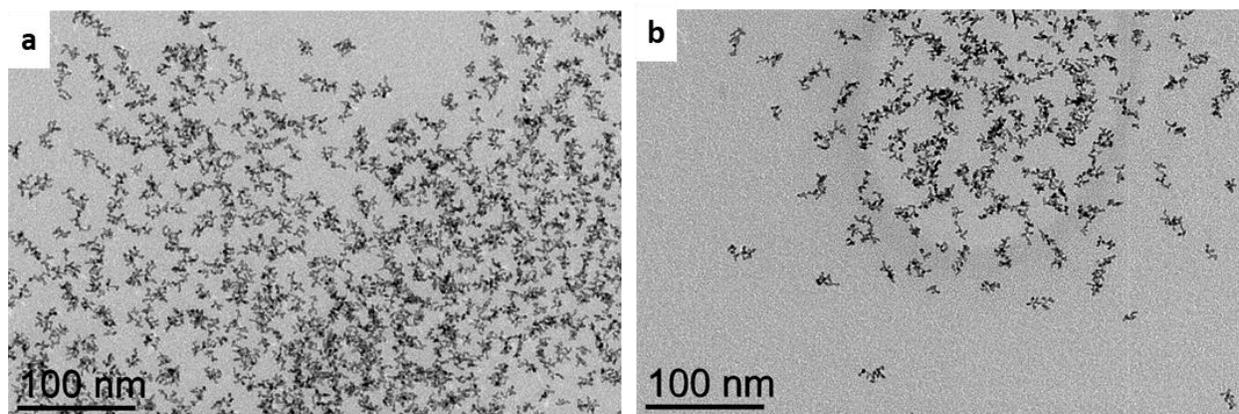


Figure 72: Etude de l'effet de la température sur la morphologie des NPs de Pt : a) T ambiante, b) $60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Un paramètre qui peut aussi influencer la décomposition des précurseurs organométalliques pour former les espèces réactives est la pression de dihydrogène. Celle qu'on a utilisé pour la préparation des nanoparticules est égale à 3 bars (figure 73 a). Nous avons fait un test à une pression plus basse. A une pression égale à 0,5 bar (figure 73 b) nous obtenons la même forme et taille de nano-objets.

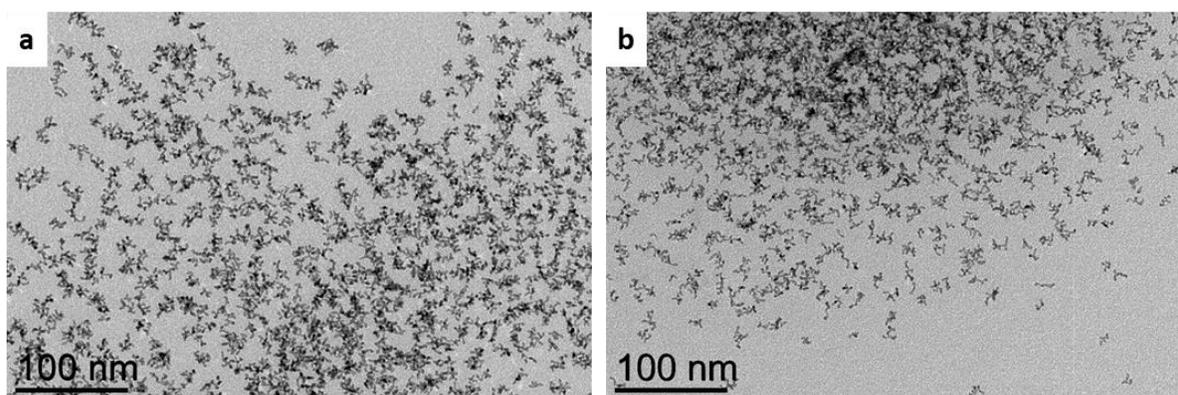


Figure 73: Etude de l'effet de la pression de H_2 sur la morphologie des nanoparticules de Pt : a) 3 bars, b) 0,5 bars.

De même, le changement de la concentration de la solution s'est révélé sans aucun effet sur la morphologie des nanoparticules. Nous avons changé différentes concentrations en changeant le volume et en gardant les mêmes masses (concentration initiale : 1 mg/ml). Nous remarquons que même en diluant 25 fois nous gardons la même morphologie des NPs (figure 74).

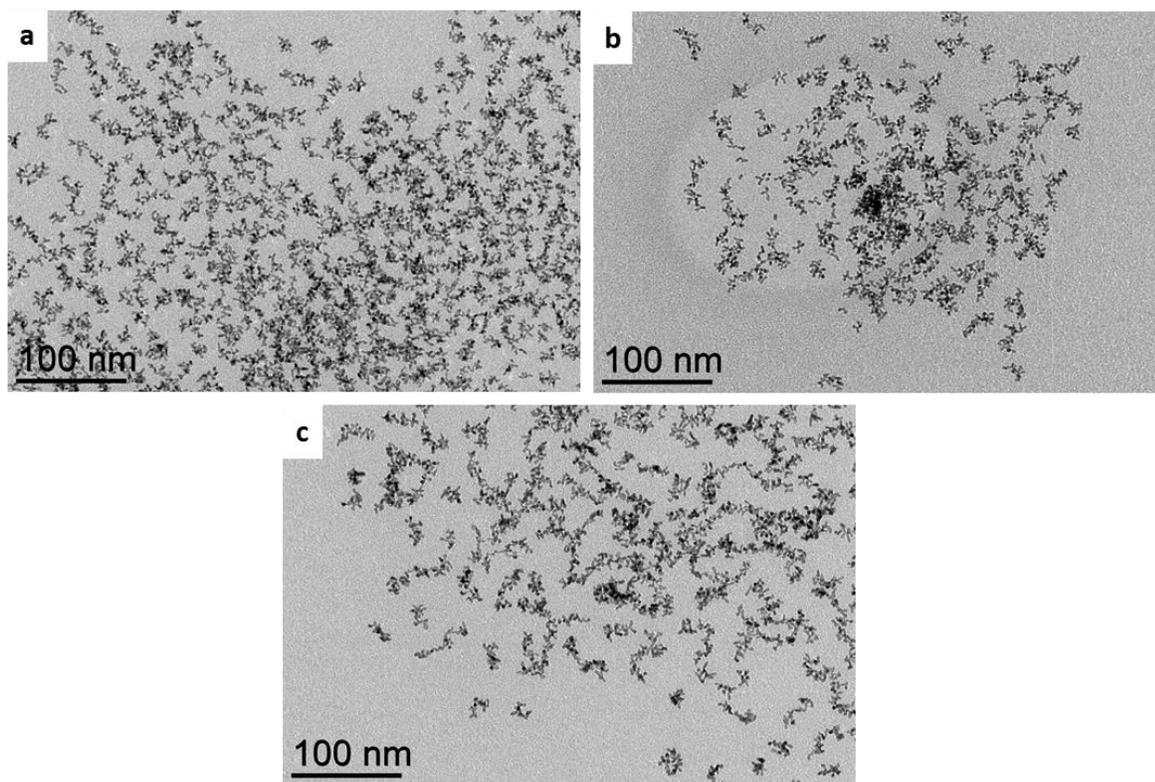


Figure 74: Etude de l'effet de la concentration sur la morphologie des nanoparticules de Pt : a) 1 mg/ml, b) 0,1 mg/ml, c) 0,04 mg/ml.

Finalement, aucun paramètre cinétique (temps, température, pression...) n'a un effet significatif sur la morphologie des NPs à un nombre d'éq. en polymère et un degré de polymérisation constant. Nous avons donc une synthèse robuste qui ne dépend pas de petites variations de conditions de réaction. Par contre, certains paramètres clés liés à la structure chimique du polymère, tels que le nombre d'équivalent en unité monomère ou le degré de polymérisation, permettent de moduler le contrôle de la coalescence et donc de la morphologie des nanoobjets obtenus.

1.1.3. Interaction PBLG-NP de Pt

Le PBLG seul ainsi que les matériaux hybrides formés à l'issue de la synthèse *in-situ* (NPs de Pt-PBLG) ont été analysés par XPS (figure 75), afin de voir si une interaction de coordination est établie au sein du nanocomposite. En effet, le PBLG contient de nombreuses fonctions chimiques susceptibles d'établir des liaisons, par exemple par chimie de coordination, avec les NPs en formation : en particulier, les fonctions amides de la chaîne principale. En XPS, ces fonctions correspondent à un azote neutre avec un pic N1s à 400 eV, comme nous pouvons le voir pour le PBLG seul de référence. Les signaux N1s pour tous les échantillons en présence de

NPs stabilisées par le PBLG 240 à 0,5 eq. et 3 eq. et par le PBLG 30 à 3 eq., montrent un seul pic situé à 400,5 eV correspondant aux azotes libres (le signal détecté sans NPs). Nous remarquons l'absence des pics correspondants alternativement à des azotes coordonnés à la surface de NPs de Pt, réduits, que l'on attendrait à des valeurs autour de 398 eV.³⁹

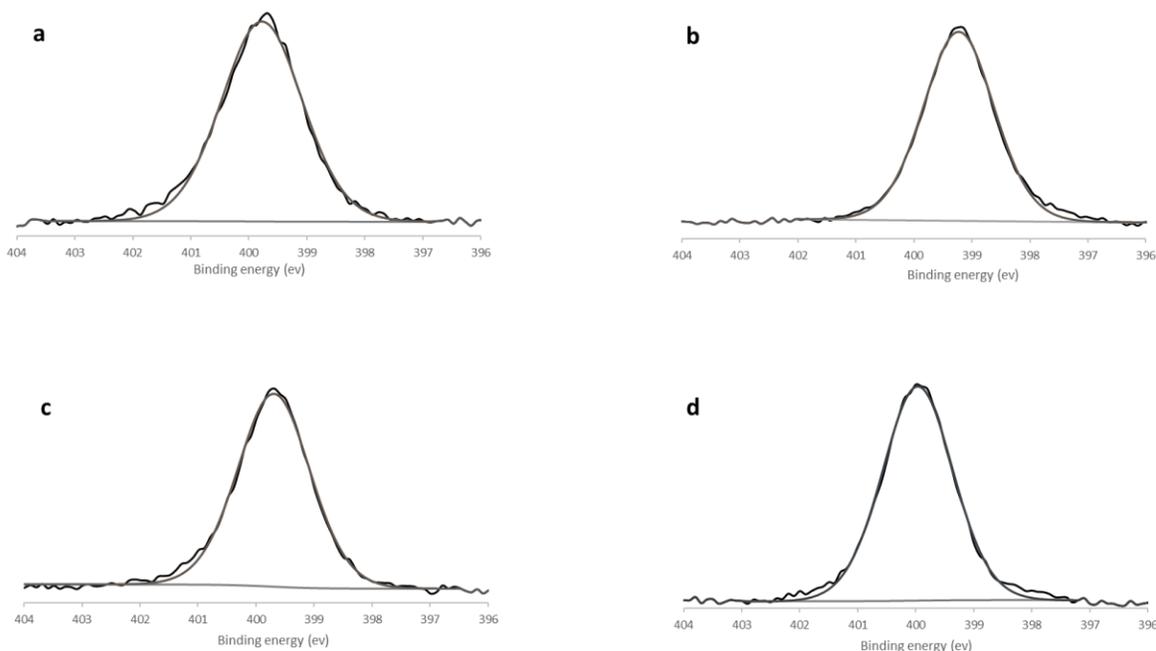


Figure 75 : Signaux XPS de l'azote N(1s) obtenus pour a) PBLG seul, b) NPs Pt-PBLG (DP240, 3eq.), c) NPs Pt-PBLG (DP240, 0,5eq.), d) NPs Pt-PBLG (DP30, 3eq.).

Les signaux XPS du Pt4f mettent en évidence deux pics correspondant à la présence de Pt (0) et de Pt oxydé. La composante oxydée correspond aux atomes de surfaces de la NP. A un DP de PBLG constant (240) et en faisant varier le nombre d'eq. de 0,5 à 3 (figure 76 b,c) l'oxydation de surfaces des NPs de Pt mesurée par XPS au seuil du Pt4f reste constante autour de 21%. Il n'y a donc pas d'effet de DP sur l'oxydation de surface des NPs de Pt.

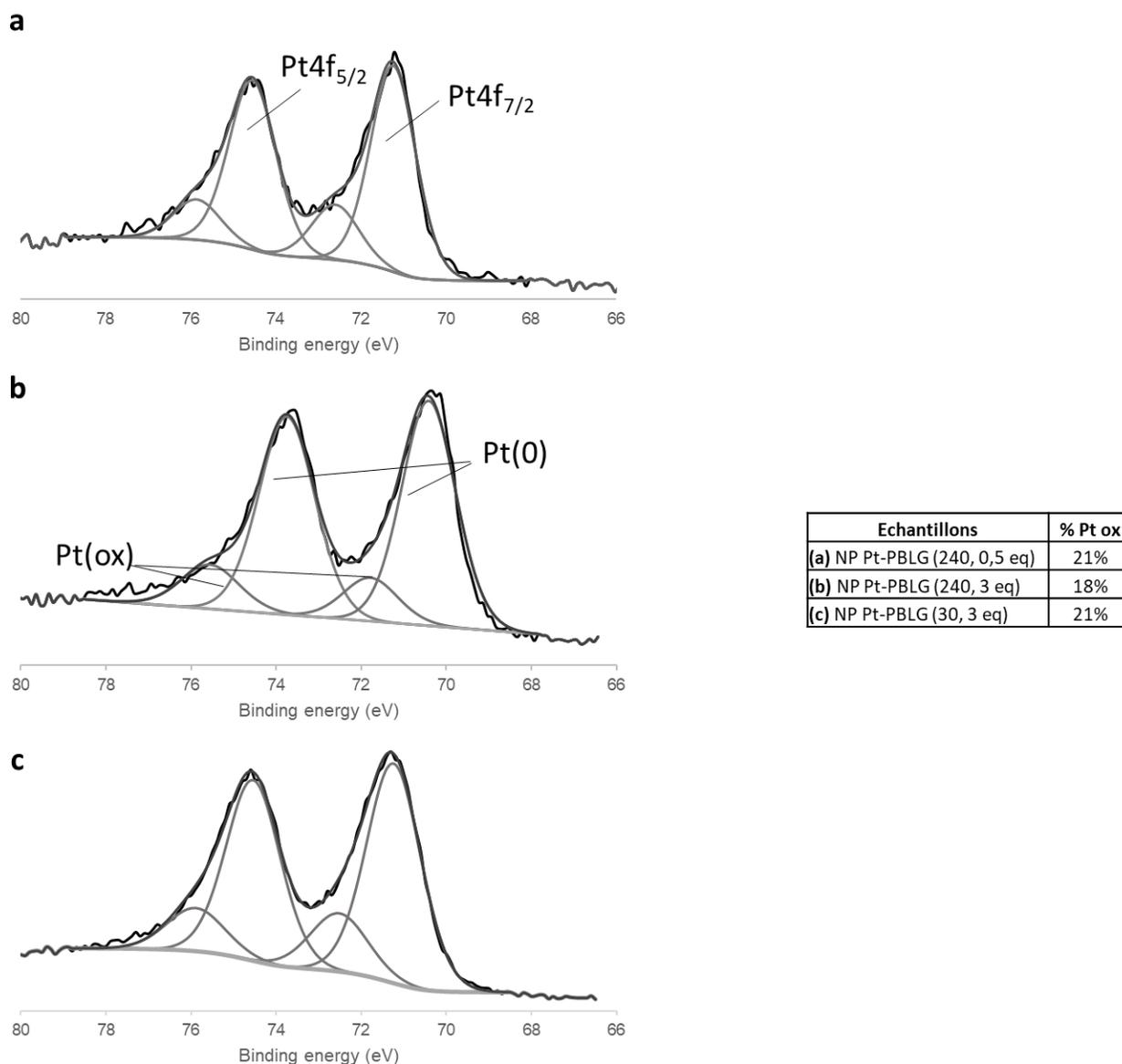


Figure 76: Signaux XPS de Pt ($4f_{5/2}$ et $4f_{7/2}$) pour a) NP Pt-PBLG (DP240, 3eq.), b) NP Pt-PBLG (DP240, 0,5 eq.), c) NP Pt-PBLG (DP30, 3eq.).

Pour mieux étudier la coordination à la surface des NPs, le CO peut-être utilisé comme une sonde en IR de la densité électronique de surface des NPs de Pt formées. Une variation des énergies de vibration du CO terminal aux alentours de $1950-2050\text{ cm}^{-1}$ ou du CO pontant aux alentours de $1850-1950\text{ cm}^{-1}$ est une preuve de variation de la densité électronique à la surface des NPs. En effet, si cette surface est enrichie en électron (par exemple par la coordination d'un ligand donneur), la rétrodonation vers les orbitales antiliantes du CO affaiblirait la liaison CO et décalerait les pics vers les basses énergies. Nous avons donc mis une solution de NPs dans le

THF sous 2 bars de CO pendant 12h. Nous constatons qu'il n'y a pas de décalage notable au niveau du CO terminal (2060 cm^{-1}) par rapport au spectre des NPs nues (figure 77). Nous pouvons donc conclure de ces différentes analyses qu'il n'y a pas de liaisons de coordination entre les NPs et le polymère à l'issue de la synthèse *in-situ*.

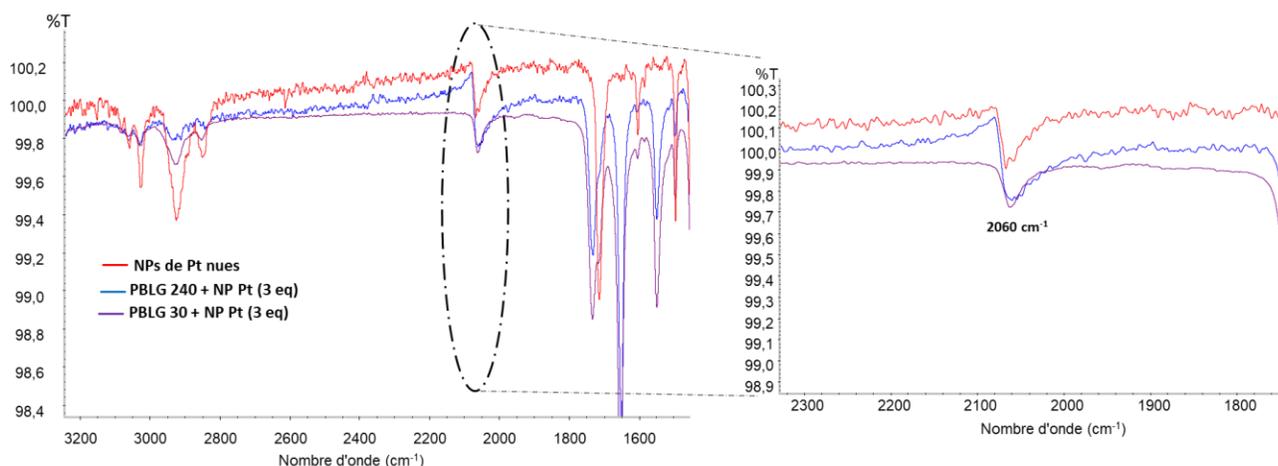


Figure 77: Spectre IR des NPs de Pt nues (rouge), des NPs Pt-PBLG (DP 240, 3eq.) (bleu), des NPs Pt-PBLG (DP 30, 3eq.) (violet) avant et après chargement au CO : pic correspondant au CO pontant situé à 2060 cm^{-1} .

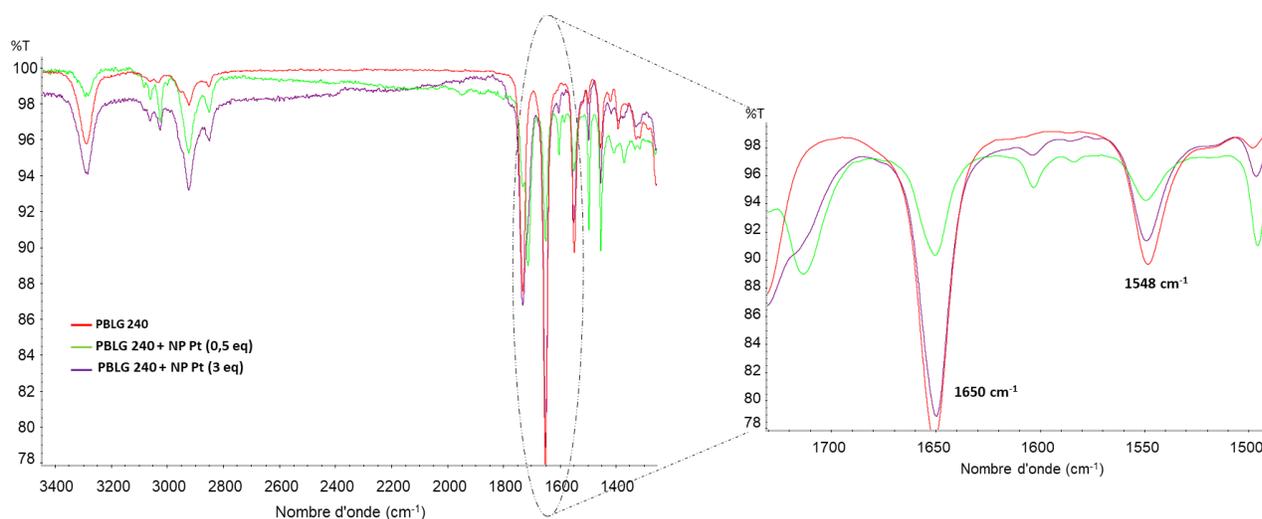


Figure 78 : Spectre IR du PBLG 240 (rouge), des NPs de Pt-PBLG 240 (0,5 eq.) (vert), des NPs de Pt-PBLG 240 (3 eq.) (violet).

Nous avons également utilisé l'IR pour déterminer la structure du PBLG au sein du matériau hybride en comparant cette analyse à celle du PBLG seul. Les bandes caractéristiques des amides se situent toujours à 1548 et 1650 cm^{-1} pour les différents échantillons (PBLG, NPs de Pt-PBLG 240 (0,5 eq.), des NPs de Pt-PBLG 240 (3 eq.) ce qui confirme leurs structurations en hélice α même combinés aux NPs (figure 78).

L'ensemble des études spectroscopiques nous oriente donc vers **une stabilisation purement stérique des nano-objets pendant la synthèse et un contrôle de l'agrégation des cristallites de Pt par l'encombrement particulier apporté par les polymères, grâce à trois paramètres : leur quantité relative, leur DP et leur structuration secondaire.**

1.1.4. Généralisation à d'autres polymères

Pour aller plus loin dans l'influence que pouvaient avoir les polymères, nous avons aussi testé les polypeptides dérivés du PBLG obtenus à partir de la méthodologie de post-polymérisation présentée au chapitre 2. Ces polypeptides ont été utilisés comme de nouveaux ligands pour réaliser la synthèse *in-situ* des NPs de Pt. Pour ces polypeptides et comme mentionné au deuxième chapitre nous avons néanmoins des contraintes de solubilité. De ce fait, nous avons utilisé un mélange de THF/HFIP pour les synthèses des NPs de Pt dirigées par les différents polypeptides. Nous avons tout d'abord vérifié que l'HFIP n'a pas d'effet sur la morphologie des NPs de Pt-PBLG qui est notre synthèse de référence. Comme le montre les images MET, pour un PBLG à DP égal à 100 (3eq.) nous ne remarquons pas de différence de morphologie significative des NPs (figure 79).

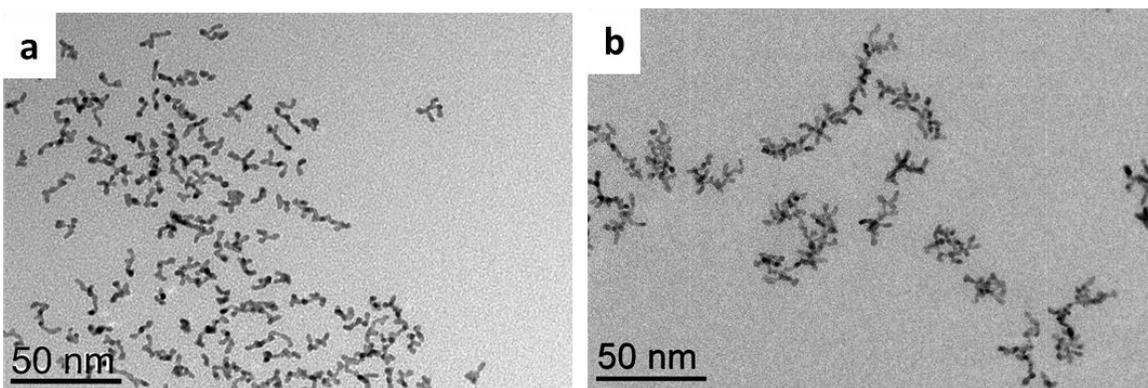


Figure 79 : NPs de Pt-PBLG100 (3 eq.) synthétisées : a) dans du THF, b) dans un mélange THF/HFIP.

Nous avons alors généralisé cette étude à d'autres polypeptides ayant la même longueur de chaîne que le PBLG (DP = 100) et qui sont solubles dans le même mélange de solvants. Avec ces modifications nous modulons la structure chimique des polymères et l'encombrement stérique de la structuration secondaire. Nous avons commencé avec deux essais de synthèse impliquant le PBLQ qui se caractérise par un encombrement stérique similaire à celui du PBLG et avec le PZEDALQ qui donne lieu à encombrement plus important (figure 80). Pour ces deux

polypeptides, les images MET révèlent des NPs de formes inhomogènes, la coalescence des petites cristallites n'étant pas parfaitement contrôlée dans les conditions utilisées (3 bars de H₂, Ta). Pour expliquer ce résultat nous pouvons émettre l'hypothèse que ces polymères adoptent une conformation différente (hélices plus souples ou plus compactes) dans le mélange de solvant utilisé mais cette hypothèse reste à étudier.

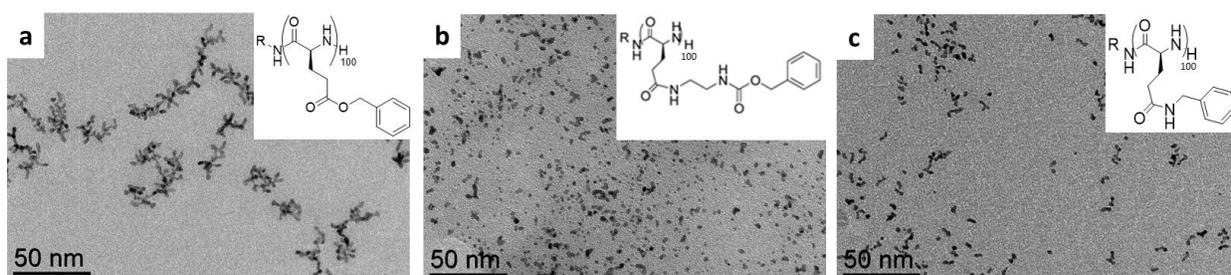


Figure 80 : a) NP de Pt-PBLG (DP 100, 3 eq.), b) NP de Pt-PZEDALQ (DP 100, 3 eq.), c) NP de Pt-PBLQ (DP 100, 3 eq.) dans un mélange THF/HFIP.

Dans un deuxième temps, et pour éviter l'effet d'un solvant tel que le HFIP qui peut significativement déstructurer les conformations secondaires, nous avons étudié d'autres polypeptides qui sont solubles dans le THF comme le PPhLQ (cf chapitre 2) qui contient deux centres chiraux et la PLTFA*. Dans les deux cas, nous obtenons majoritairement des NPs sphériques qui ne sont pas hyperbranchés contrairement au cas du PBLG (figure 81). Ceci est peut-être dû au fait que ces deux polymères se coordinent à la surface des NPs pour mieux les stabiliser et empêcher leur coalescence ou qu'ils se structurent différemment du PBLG dans le THF. Une étude plus approfondie doit ici aussi être menée pour confirmer ces hypothèses.

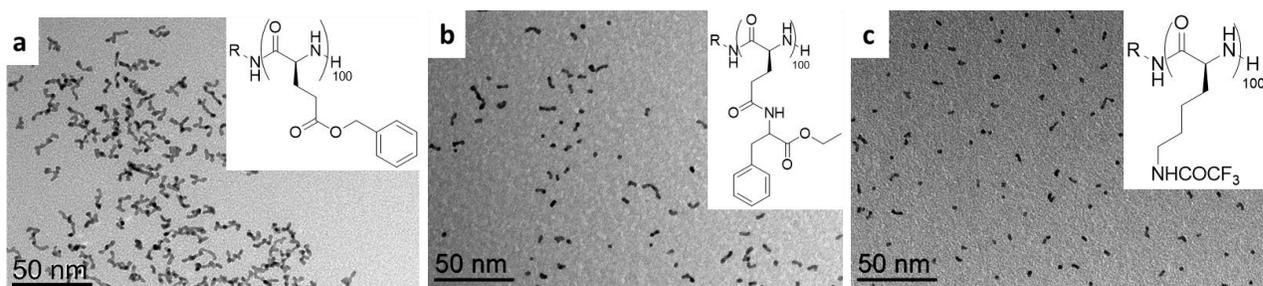
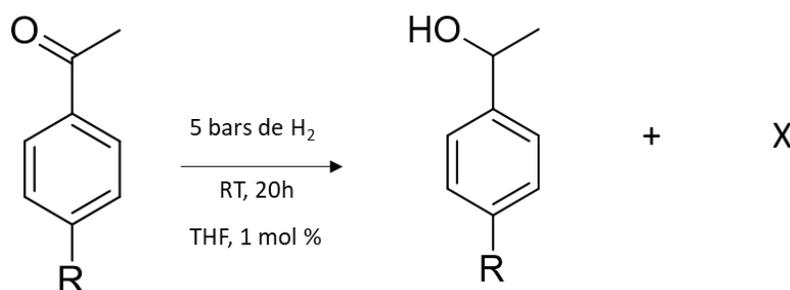


Figure 81 : a) NPs de Pt-PBLQ (DP 100, 3 eq.), b) NPs de Pt-PPhLQ (DP 100, 3 eq.), c) NPs de Pt-PLTFA (DP 100, 3 eq.) dans du THF comme solvant.

*Les PLTFAs ont été synthétisés en collaboration avec S. Lecommandoux.

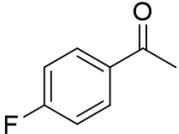
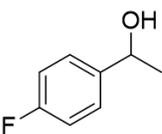
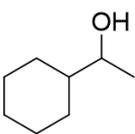
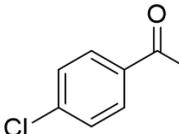
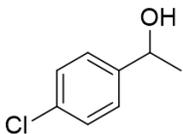
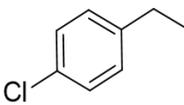
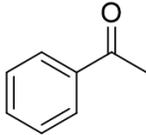
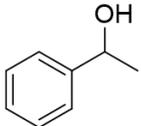
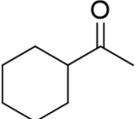
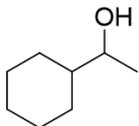
1.1.5. Réactivité catalytique des nanoparticules de Pt

Nous avons vu que le PBLG ne se coordinaient pas à la surface des NPs pendant la synthèse *in situ*, mais avait seulement un effet de stabilisation stérique. Dans ce cas, la surface des NPs devrait être accessible pour réaliser des réactions catalytiques. Nous avons donc testé les NPs hyperbranchées de Pt après leur synthèse *in-situ* et en présence du PBLG 240 (3 eq.) comme catalyseurs pour la réaction d'hydrogénation de l'acétophénone et ses dérivés. Ce type de catalyse est plus détaillé au premier chapitre (paragraphe 3.1) où nous avons parlé de la réactivité des NPs de Pt pour ce type de réaction dans des conditions différentes que les nôtres. Cette réaction modèle a été réalisée dans un réacteur à température ambiante sous cinq bars de H₂ en utilisant 1 mol % de catalyseur. Les solutions ont été maintenues sous agitation pendant 20h.



Les conversions ainsi que les sélectivités obtenues dans la réaction d'hydrogénation de l'acétophénone et certains de ses dérivés sont présentées en tableau 5. L'obtention de différents pourcentages de conversions est en relation avec la présence d'un groupement fonctionnel en position para par rapport à la cétone. Ainsi, si le groupement est électroattracteur (par effet -I ou -M), il favorise davantage la réaction d'hydrogénation de la cétone, comme obtenu avec le groupement chlore. Il est à noter que pour l'acétophénone, une part importante de réduction du cycle aromatique a été observée. Cette étude préliminaire en catalyse a donc montré que les NPs de Pt-PBLG ont une activité catalytique soutenue pour l'hydrogénation de l'acétophénone et de ses dérivés chlorés. Le polymère stabilise donc stériquement les NPs et aide à contrôler leur coalescence sans empêcher l'accès à leurs surfaces ni inhiber leurs réactivités catalytiques.

Tableau 5 : Pourcentages de conversions et de sélectivité des réactions d'hydrogénation d'acétophénone et de ses dérivés catalysées par des NPs de Pt-PBLG (240).

Substrats	Produits	NPs de Pt	
		Conversion (%)	Sélectivité (%)
	 	28	90:10
	 	89	80:20
	  	55	62:32:6

1.2. Généralisation à d'autres métaux

Dans le but de généraliser l'approche organométallique réalisée pour la synthèse des nanoparticules de platine, le protocole de synthèse *in-situ* des nanoparticules a été suivi avec d'autres précurseurs organométalliques: précurseurs de ruthénium (RuCODCOT), de rhodium (Rh(C₃H₅)₃), d'argent (AgMes₄), de cobalt (CoCODCOT), de nickel (Ni (COD)₂) d'or (Au(O₂CCH₃)₃) et d'iridium ([Ir(OCH₃)(C₈H₁₂)₂]₂) dans tous les cas en présence de PBLG. Pour avoir une idée sur la forme et la taille des nanoparticules obtenues, à l'issue de la synthèse, les milieux réactionnels ont été déposés sur une grille MET (figure 82).

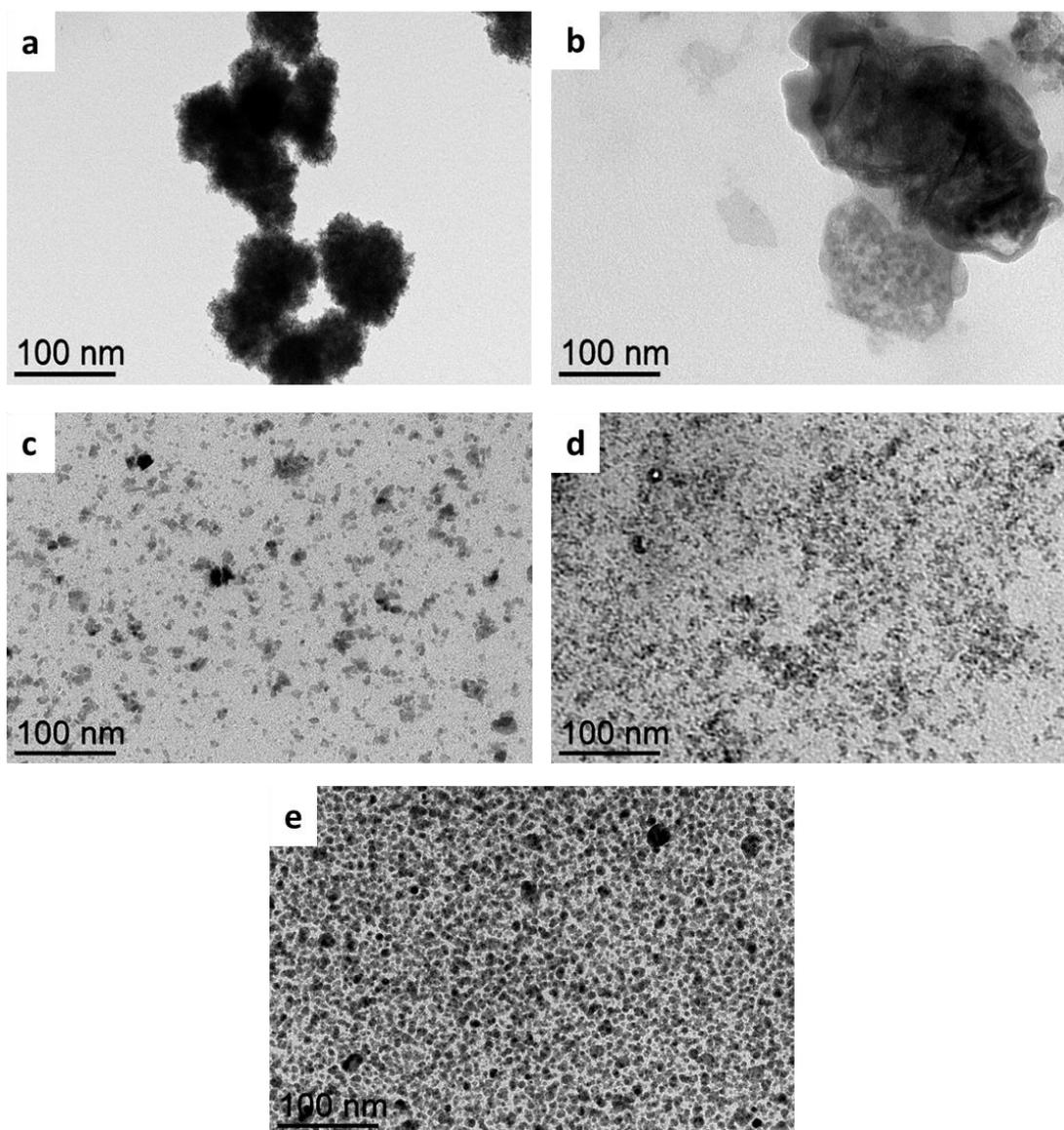


Figure 82: a) RuCODCOT+PBLG 240, b) Rh(c₃H₅)₃+PBLG 240, c) Ni(COD)₂+PBLG 240, d) CoCODCOT+PBLG 240, e) AgMes₄ + PBLG 240.

Pour le précurseur de Ru (figure 82 a) et le précurseur de Rh (figure 82 b), des particules agrégées et de taille micrométrique ont été obtenues. Avec le Ni(COD)₂ (figure 82 c), le CoCODCOT (figure 82 d) et le Ag Mes₄ (figure 82 e) les NPs obtenues ne sont pas homogènes en taille.

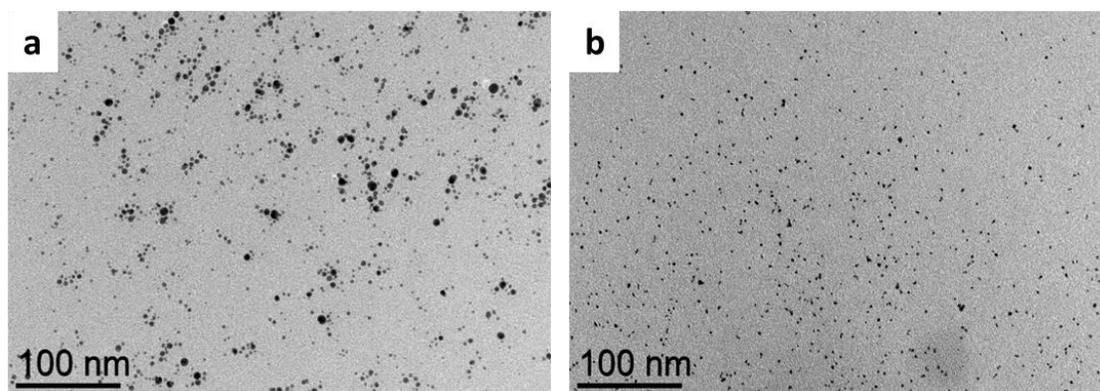


Figure 83 : a) $[Ir(OCH_3)(C_8H_{12})_2]_2 + PBLG\ 240$, b) $Au(O_2CCH_3)_3 + PBLG\ 240$.

En revanche, de meilleures dispersité et homogénéité en taille ont été obtenues pour l'or et l'iridium. Cela peut être expliqué par le fait que les précurseurs d'iridium (figure 83 a) et d'or (figure 83 b) libèrent une fois réduits de l'acide acétique et du méthanol, des produits qui se coordinent au polymère grâce à des liaisons hydrogène. Ces interactions peuvent donc induire une déstructuration partielle de l'hélice α , et donc générer une partie du PBLG qui devient moins rigide et plus disponible pour stabiliser les nanoparticules. Cette hypothèse a été vérifiée en utilisant du RuCODCOT comme précurseur et en ajoutant du MeOH qui peut établir des liaisons hydrogène avec le PBLG. En étant décomposé en présence de MeOH tout seul le précurseur forme de gros agrégats (figure 84 a). Néanmoins, dans un mélange PBLG/MeOH nous obtenons des NPs ultrapetites de Ru (figure 84 b).

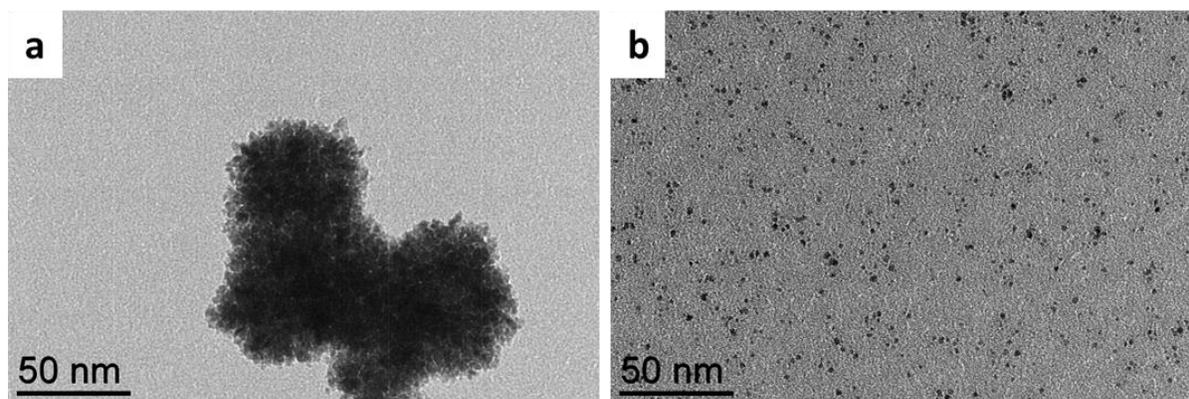


Figure 84 : a) $RuCODCOT + MeOH\ (20\ eq.)$ b) $RuCODCOT + PBLG\ 240\ (3eq.) + MeOH\ (20eq.)$; décomposition sous 3 bars de H_2 dans le THF.

On peut donc conclure que le polymère peptidique (PBLG) a bien joué un rôle stabilisant pour les nanoparticules d'or ainsi que d'iridium sans avoir besoin d'ajouter un réactif supplémentaire.

Nous allons détailler par la suite les résultats obtenus avec l'iridium et l'or qui méritent une attention particulière.

1.2.1. Nanoparticules hyperbranchées d'iridium

1.2.1.1. Effet du polymère

a) Nombre d'équivalent

D'après les images MET, nous obtenons des NPs sous forme de nanodendrites. Le même effet de contrôle de coalescence de petites cristallites discuté dans le cas de platine est observé dans le cas d'Ir (figure 85). Par l'ajout de la quantité du polymère, nous limitons la coalescence des cristallites ultra petites d'Ir faisant 1,7 nm de taille. Ceci a été démontré par les images HRTEM qui montrent que les nano-objets hyperbranchés résultent de la coalescence de petites NPs monocristallines.

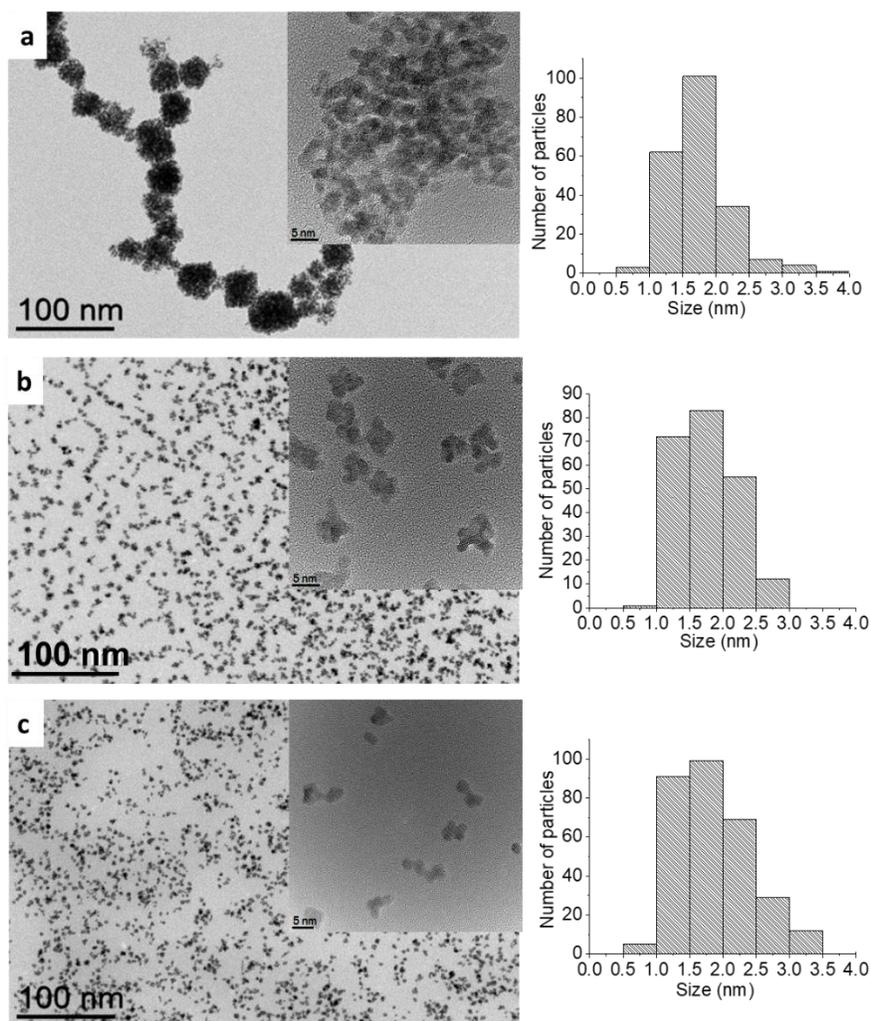


Figure 85: Images MET et HRTEM (encarts) de nanoparticules d'iridium stabilisées par du PBLG (DP 240) à différents nombres d'équivalents : a : 0 eq., b : 0,5 eq., c : 3eq, et distribution de taille des cristallites : a : 0 eq. ($1,7\pm 0,3$ nm), b : 0,5 eq. ($1,7\pm 0,4$ nm), c : 3eq. ($1,7\pm 0,6$ nm).

b) Degrés de polymérisation

En comparant les images MET, on remarque que quand le DP augmente de 30 (figure 86) à 240 (figure 85 c), il y a une coalescence plus importante de petites nanoparticules sphériques d'iridium et plus la taille globale de l'objet formé augmente (de 1,8 à 3,7 nm). Ceci s'explique par le fait que plus la chaîne du polymère est longue (DP=240) moins il y aura de polymère entourant la nanoparticule limitant ainsi une bonne stabilisation stérique et donc entraînant l'agglomération des NPs d'où un grossissement de taille. A un DP égal à 30 nous remarquons la formation de NPs monocristallines ultra petites de 1,8 nm bien dispersées dont la coalescence est très limitée.

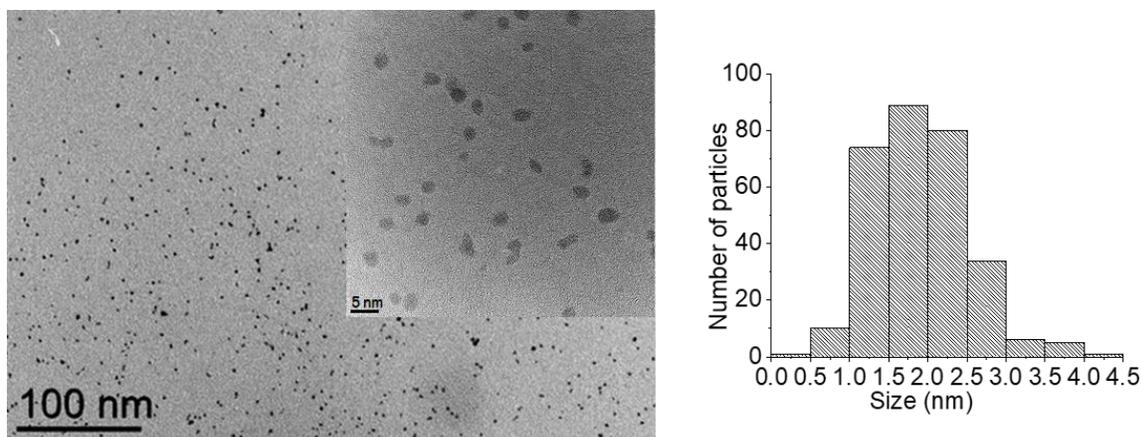


Figure 86: Images MET et HRTEM de nanoparticules d'iridium stabilisées par du PBLG : DP 30, 3eq. ($1,8 \pm 0,6$ nm).

c) Chaîne terminale

Comme dans le cas de Pt, nous avons examiné si le changement de la chaîne terminale avait un effet sur la formation des NPs. En changeant le groupement hexyl par l'alcyne qui a généralement plus d'affinité envers la surface des NPs et qui est plus coordinant nous observons par MET la même morphologie des NPs d'Ir (figure 87). La morphologie de NPs n'est pas affectée par le changement des groupements terminaux du polymère.

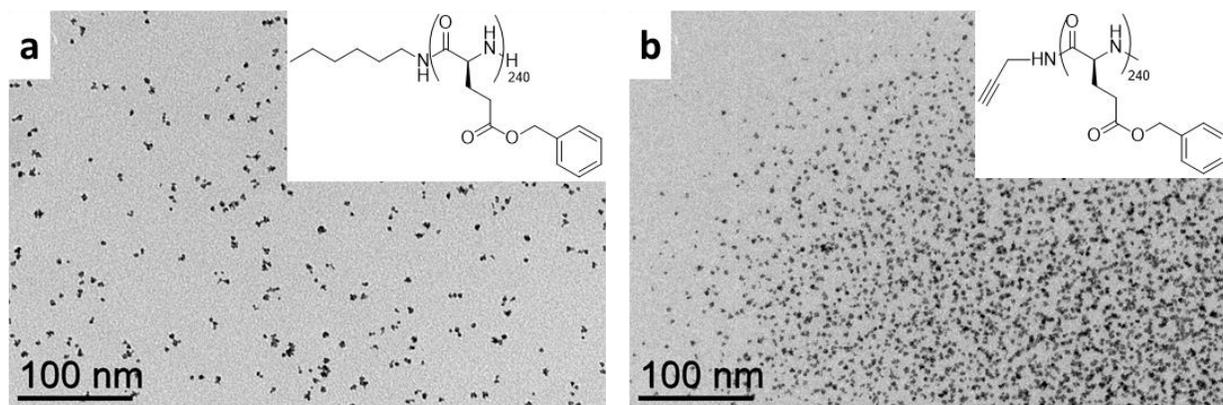


Figure 87 : Effet du changement de la chaîne terminale sur la morphologie des NPs d'Ir : utilisation de PBLG amorcé par différentes amines, a) hexylamine, b) propargylamine.

1.2.1.2. Interaction NP d'Ir-PBLG

En examinant le spectre IR (figure 88) des échantillons préparés avec différents nombre d'eq., on remarque que les vibrations des groupements fonctionnels du polymère ne sont pas perturbées par la présence des nanoparticules d'Ir et que sa structure reste préférentiellement en hélice (bandes : $1548, 1650 \text{ cm}^{-1}$).

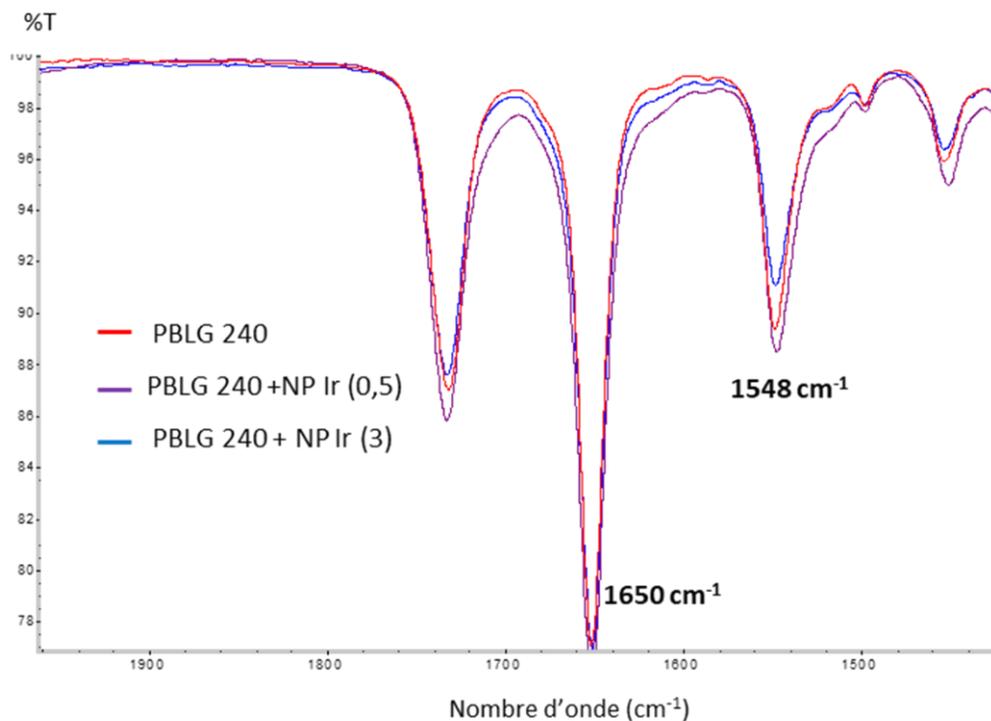


Figure 88: Spectre IR des matériaux hybrides formés par des NPs d'Ir-PBLG (0,5 eq.) en violet et des NPs d'Ir-PBLG (3 eq.) en bleu comparés au spectre du PBLG 240 en rouge

La figure 89 qui représente les mesures XPS relatives à l'azote du PBLG 240 tout seul et au sein du nanocomposite, indique un seul pic de l'azote neutre pour le PBLG seul. Par contre, au sein du nanocomposite (NP d'Ir-PBLG 240), nous notons l'apparition d'un petit pic signalant la présence d'un azote réduit. Ces résultats peuvent mener au fait que les NPs d'Ir interagissent avec la chaîne principale du PBLG. L'azote de l'amide aurait dans ce cas une charge (δ^-), liée à une éventuelle coordination. Par contre cette petite composante n'a pas été observée avec le PBLG 30.

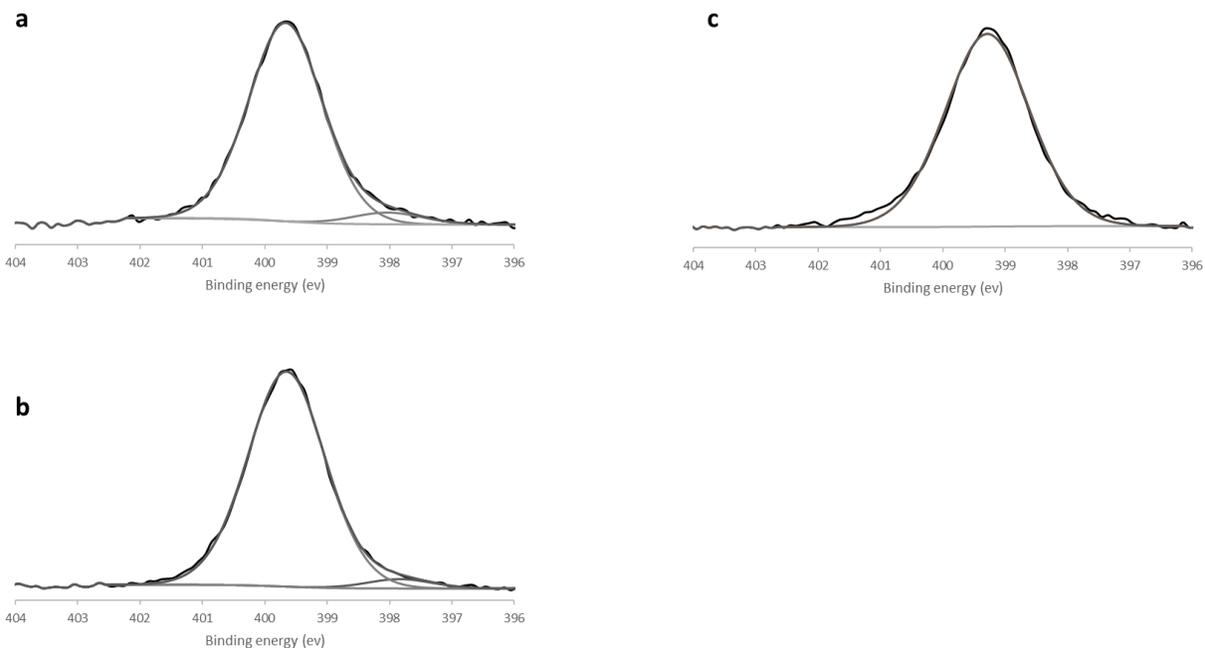
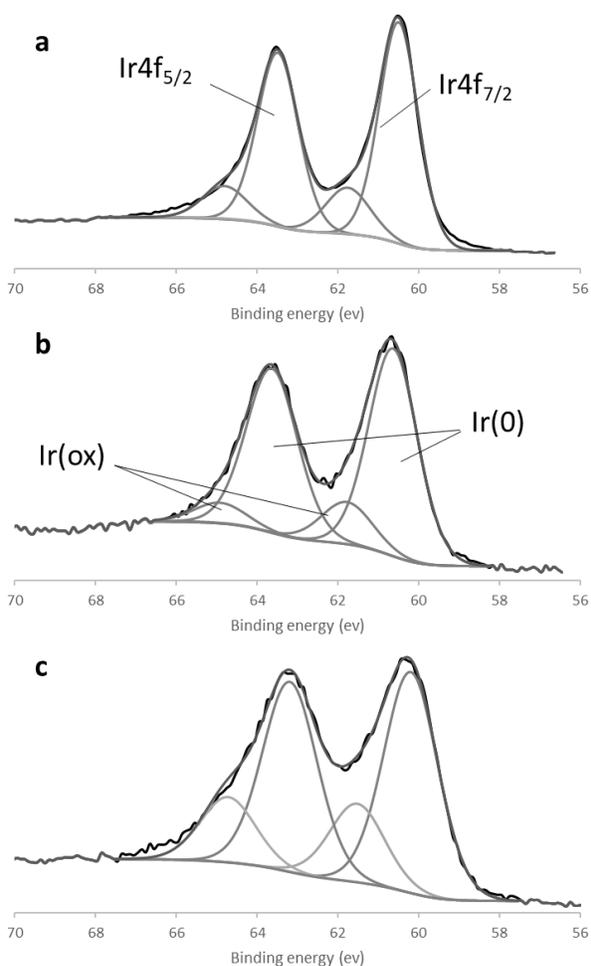


Figure 89 : Signaux XPS de l'azote 1s obtenus pour a) NPs Ir-PBLG (DP240, 0,5 eq), b) NPs Ir-PBLG (DP240, 3eq.), c) NPs Ir-PBLG (DP30, 3eq.).

Au seuil Ir4f, il est possible de déconvoluer deux types de composantes, une neutre correspondant à l'Ir (0) au cœur des NPs et une oxydée correspondant à l'Ir de surface. Une différence notable a été observée entre les systèmes stabilisés par le PBLG 240, où la composante oxydée représentait seulement 15-18% de l'iridium, et celui stabilisé par le PBLG 30 où la composante oxydée était significativement plus importante, autour de 25%. Les résultats XPS suggèrent une différence de comportement entre les systèmes Ir-PBLG 240 et Ir-PBLG 30, où les systèmes stabilisés par le PBLG 30 semblent un peu plus sensibles à l'oxydation. Cet effet pourrait être expliqué par le fait que les nanoparticules sont moins coalescées et mieux dispersées et donc plus à même d'être oxydées. Cependant, les différences mesurées en XPS, bien qu'étant significatives, sont quand même relativement faibles. Cette étude mériterait donc d'être reproduite avant de pousser la réflexion plus en avant (figure 90).



Echantillons	% Ir ox
(a) NP Ir-PBLG (240, 0,5 eq)	18
(b) NP Ir-PBLG (240, 3 eq)	15
(c) NP Ir-PBLG (30, 3 eq)	26

Figure 90 : Signaux XPS de Ir ($4f_{5/2}$ et $4f_{7/2}$) pour a) NP Ir-PBLG (DP240, 3eq), b) NP Ir-PBLG (DP240, 0,5 eq.), c) NP Ir-PBLG (DP30, 3eq.)

Des mesures DRX sur des NPs stabilisées par le PBLG préparées à différents nombres d'eq. ont permis de déterminer la structure cristalline des NPs et de calculer la taille des cristallites (figure 91). Après traitement des données on trouve une taille des cristallites égale à 2.0 nm à la fois pour un n eq. = 0,5 et n eq. = 3. Ce qui est en accord avec les tailles des cristallites déterminées par MET (1,7 nm).

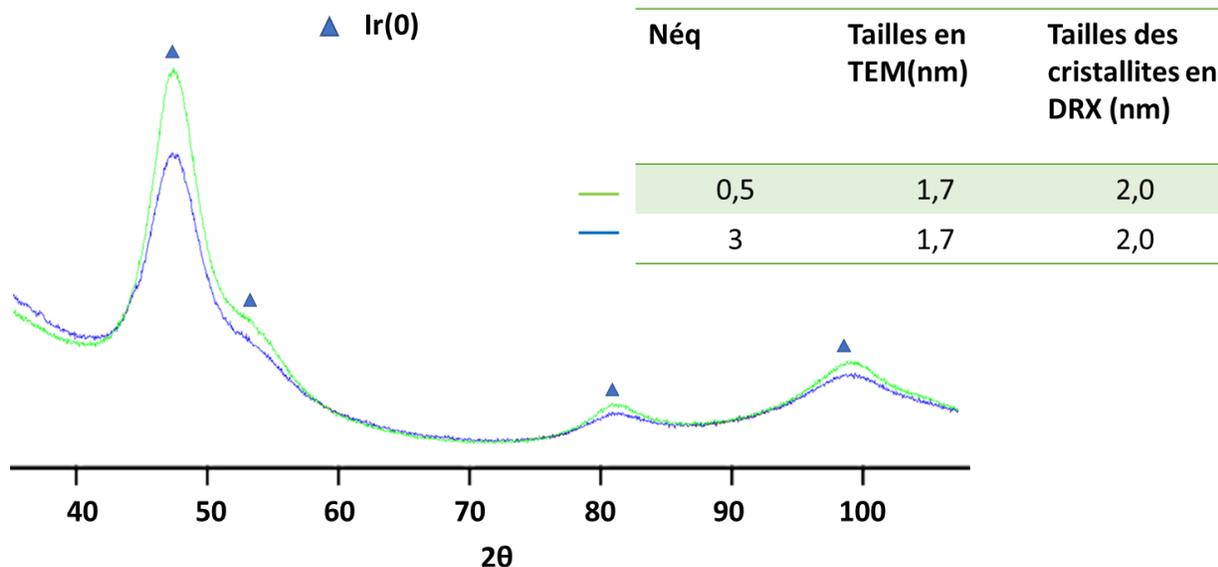


Figure 91 : Diffractogramme des NPs Ir-PBLG (DP240, 3eq.) et NP Ir-PBLG (DP240, 0,5 eq.)

1.2.1.3. Généralisation à d'autres polymères

En utilisant la PLTFA au lieu du PBLG nous ne remarquons pas un changement de morphologie des NPs d'Ir. Cependant, l'utilisation du PPhLQ comme stabilisant entraîne la formation des NPs d'Ir extrêmement petites faisant 0,5 nm de taille. Un changement au niveau de la chaîne latérale n'induit pas un changement significatif au niveau de la forme de la NP mais il a un effet marqué sur la taille. Des objets de 0,5 nm correspondent à des clusters de quelques atomes (figure 92). Dans ce dernier cas, la formation des nanoparticules est bloquée au tout début de la nucléation. Une étude plus approfondie mériterait d'être réalisée pour expliquer cette observation préliminaire et déterminer si le PPhLQ permet une simple baisse de la cinétique de réaction (e.g. en laissant la réaction plus longtemps que 1h) ou si la présence combinée d'amide, d'ester et de groupement aromatique sur la chaîne latérale du polymère permettait une stabilisation renforcée de l'objet inorganique (e.g. en jouant sur le DP ou n d'eq. comme réalisé pour le PBLG).

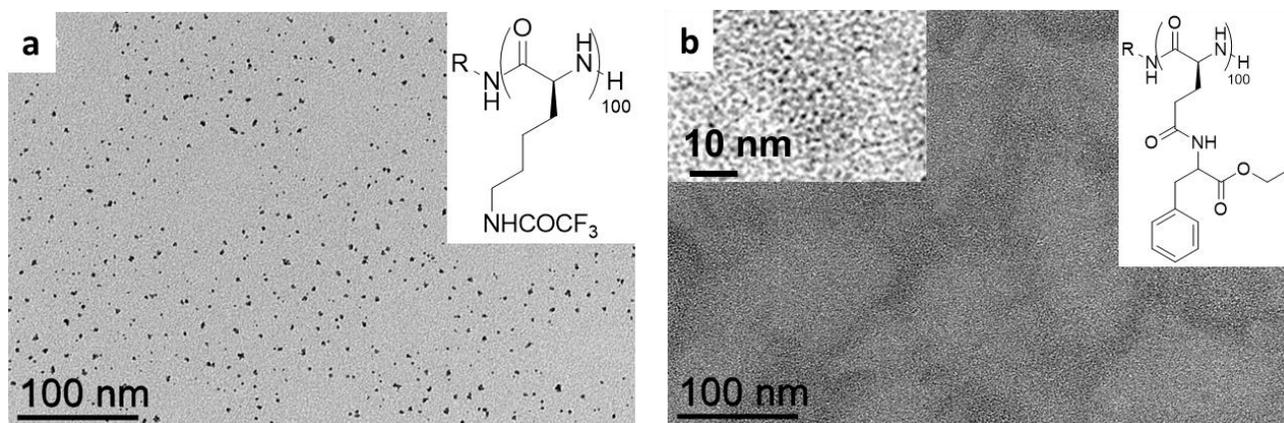


Figure 92 : Généralisation de la synthèse in-situ des NPs d'Ir à d'autres polypeptides : a) PLTFA, b) PPHLQ.

1.2.1.4. Réactivité catalytique des NPs d'Ir

Nous avons testé les NPs d'Ir dans le même type de réaction d'hydrogénation que présentée dans le cas de Pt. Les NPs d'Ir elles aussi ont montré de bonnes réactivités en catalyse. Pour la chloroacétophénone nous avons obtenu 100% de conversion. Pour l'acétophénone, nous obtenons principalement l'alcool mais avec hydrogénation du cycle. Comme dans le cas du Pt, la réactivité soutenue des NPs d'Ir montrent que la surface est accessible et va là aussi dans le sens d'une stabilisation stérique des NPs.

Tableau 6 : Pourcentages de conversions et de sélectivité des réactions d'hydrogénation d'acétophénone et de ses dérivés catalysées par des NPs de Ir-PBLG (240).

Substrats	Produits	NPs d'Ir	
		Conversion (%)	Sélectivité (%)
		100	100
		24	36:64

1.2.2. Nanoparticules d'Or stabilisées par du PBLG

Dans un premier temps, nous avons testé l'effet du nombre d'équivalent du monomère peptidique sur la taille et la forme des nanoparticules d'or. En examinant les images MET (figure 93), pour un nombre d'eq.=0 (absence du polymère), on obtient des agrégats, on peut donc affirmer que le polymère est indispensable pour stabiliser par effet stérique les NPs d'or. A un n d'eq.=0,5 et 3, on obtient des nanoparticules polydisperses de formes sphériques. On peut remarquer aussi un début d'arrangement du système or/PBLG 240 et les NPs ont tendance à s'aligner. Nous pouvons donc déduire que le PBLG stabilise bien les NPs d'or mais ne permet pas le contrôle de la coalescence.

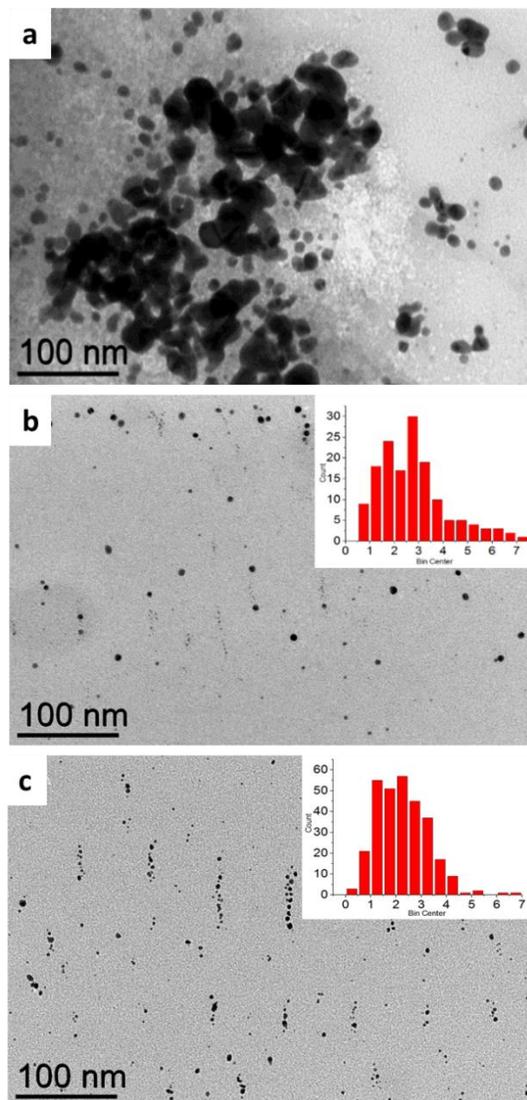


Figure 93 : Images MET et HRTEM de nanoparticules d'or stabilisées par du PBLG (DP 240) à différents nombres équivalents : a : 0 eq. b : 0,5 eq. ($2,7 \pm 1,4$ nm), c : 3eq. ($2,2 \pm 1,0$ nm).

Nous avons vérifié par IR si dans le cas de l'or le polymère se structure différemment au sein du matériau hybride. Le PBLG 240 analysé en IR montre des bandes caractéristiques de l'amide à 1549 cm^{-1} , 1656 cm^{-1} et de l'ester à 1733 cm^{-1} . En présence de nanoparticules, les bandes de PBLG gardent les mêmes positions. Ce résultat montre que les vibrations des groupements fonctionnels du polymère ne sont pas perturbées par la présence des nanoparticules et que sa structure restait préférentiellement en hélice α (figure 94).

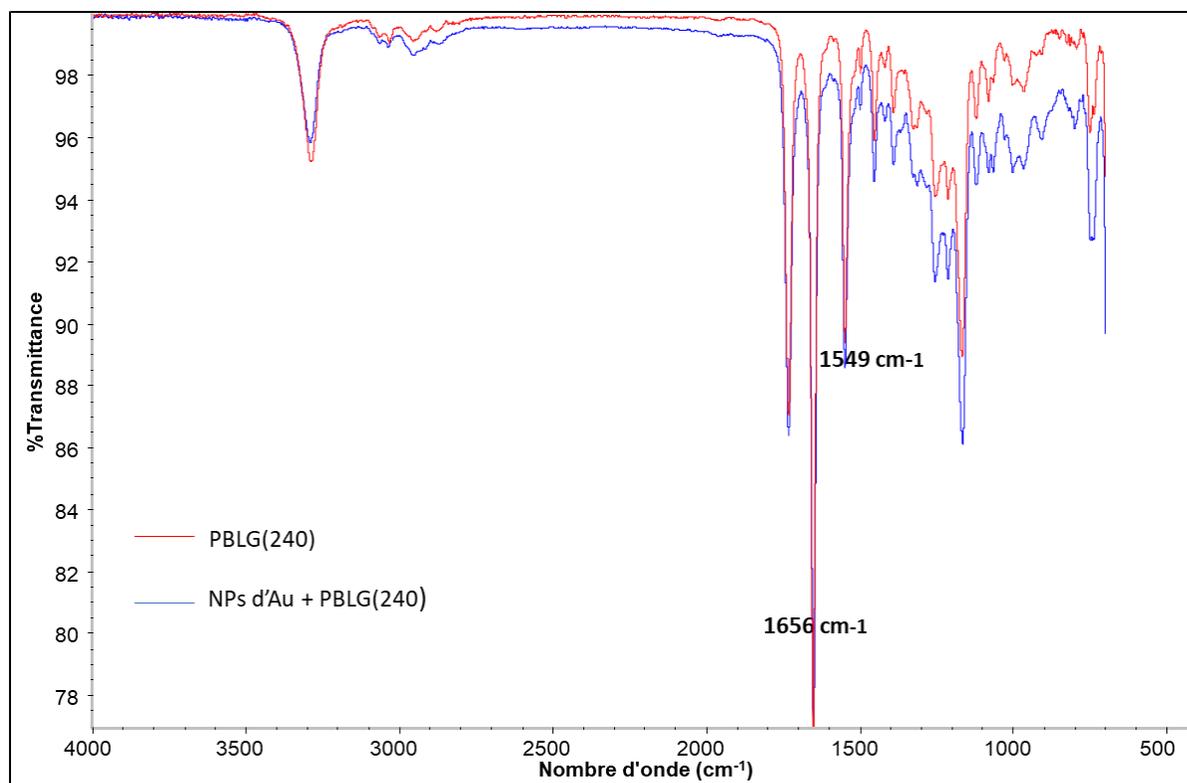


Figure 94 : Spectre IR des matériaux hybrides formés par des NPs d'Or-PBLG 240 (3 eq.) en bleu et spectre du PBLG 240 en rouge.

Nous avons changé le degré de polymérisation du polymère de 240 à 30 et nous avons effectué la même étude en changeant le nombre d'équivalent du monomère pour voir si on arrive à contrôler la coalescence avec un PBLG plus petit comme dans le cas du Pt et d'Ir. Pour un n d'eq. = 0,5 (figure 95 a), on obtient les mêmes agrégats qu'observés en absence du polymère (figure 93 a) : ce dernier introduit en petite quantité ne stabilise pas les NPs. Pour un n d'eq. = 3, on obtient des nanoparticules polydisperses de formes sphériques. Ce que nous pouvons déduire c'est que même à un DP plus petit nous ne contrôlons pas la coalescence entre les NPs. En revanche, à un nombre d'eq. constant (3 eq.), les NPs stabilisées par un PBLG 240 sont légèrement plus petites en taille ($2,2\pm 1,0\text{ nm}$) que celles stabilisées par un PBLG 30 ($2,9\pm 1,1\text{ nm}$) (figure 95 b). Le DP

n'a pas un effet significatif ni sur la morphologie des nanoparticules ni sur leur taille mais il a un effet sur la structuration, ainsi le début d'arrangement observé pour un DP=30 est plus prononcé pour un DP=240 qui fait apparaître des lamelles dans des zones dispersées de l'échantillon (figure 93 c).

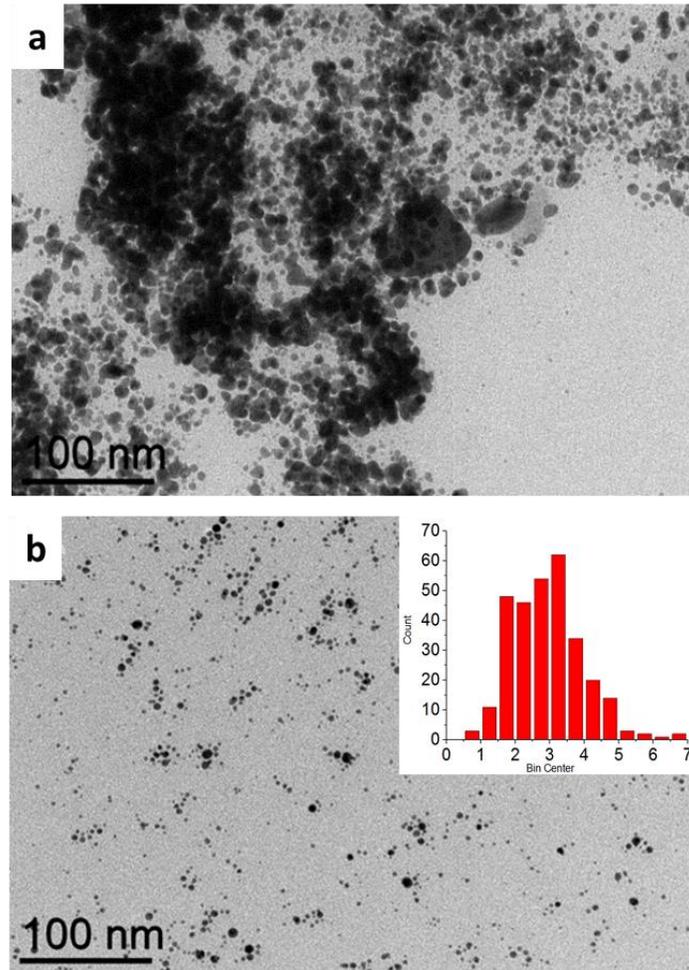


Figure 95: Images MET et HRTEM de nanoparticules d'or stabilisées par du PBLG (DP 30) à différents nombres équivalents : 0,5 eq., b : 3eq. ($2,9 \pm 1,1$ nm).

En présence ou en absence de nanoparticules, les bandes du PBLG en spectroscopie IR gardent les mêmes positions. Les pics d'amide sont situés respectivement à 1549 cm^{-1} et 1656 cm^{-1} correspondant à la structuration secondaire en hélice (figure 96).

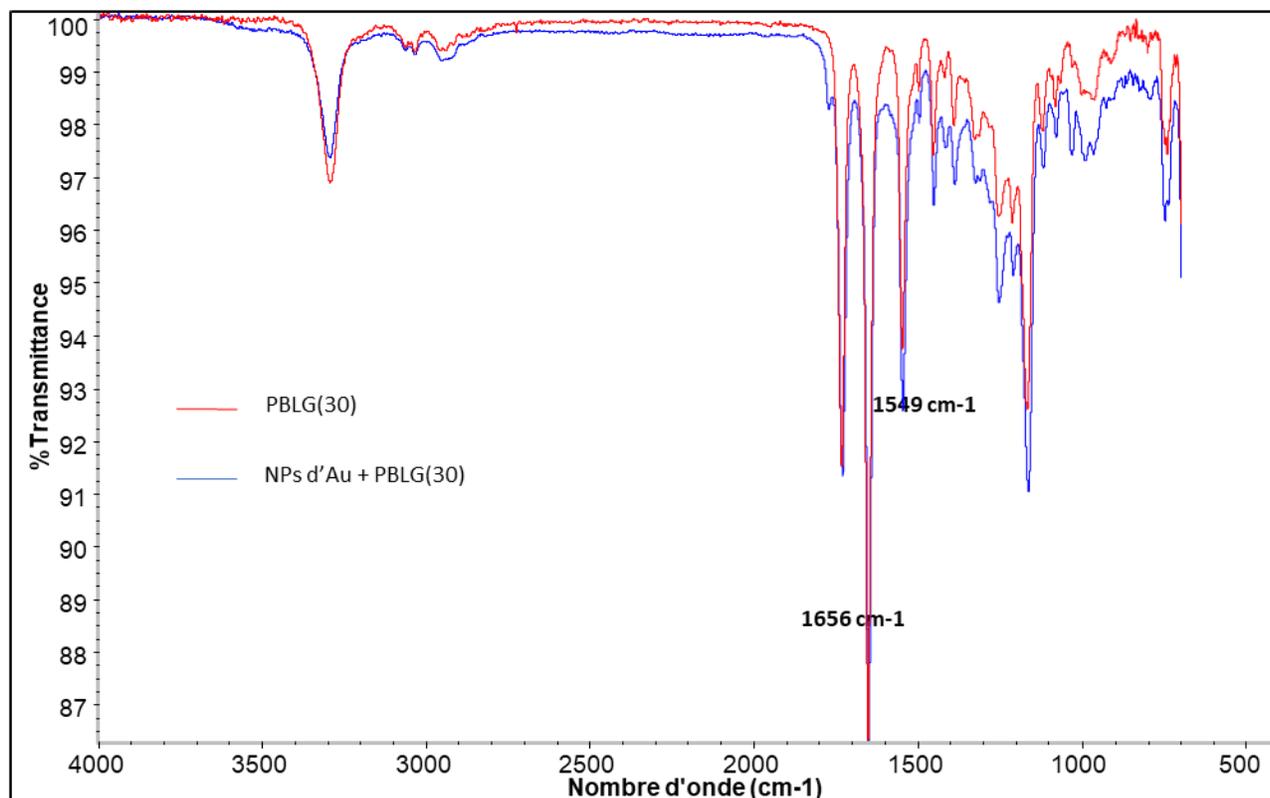


Figure 96: Spectre IR des matériaux hybrides formés par des NPs d'Or-PBLG30 (3 eq.) en bleu et spectre du PBLG30 en rouge.

2. Conclusion

Dans le cadre de ce chapitre nous avons pu développer une nouvelle approche pour contrôler la coalescence de petits cristaux métalliques inférieurs à 2,5 nm en utilisant un polymère peptidique, le PBLG, qui adopte une structure rigide en hélice dans des solvants organiques comme le THF. Grâce à ce contrôle nous avons obtenu une morphologie spécifique de NPs qui sont hyperbranchées. Nous avons également montré que le polymère permet ce type de contrôle sans se coordonner à la surface des NPs. La surface des NPs reste alors accessible pour réaliser une activité catalytique. Cette approche a été généralisée à d'autres types de métaux tout comme à d'autres types de polypeptides. Étant donnée la variété des matériaux hybrides obtenus et les différents métaux utilisés nous envisageons d'étendre le spectre des applications au-delà de la catalyse, comme les mesures électriques pour les systèmes avec les NPs Pt, l'étude de transfert de chiralité du PBLG sur les bandes plasmoniques des NPs d'Or (effet chiropasmonique) ...

1. Fu, X., Wang, Y., Wu, N., Gui, L. & Tang, Y. Shape-Selective Preparation and Properties of Oxalate-Stabilized Pt Colloid. *Langmuir* **18**, 4619–4624 (2002).
2. Yu, Y.-T. & Xu, B.-Q. Shape-controlled synthesis of Pt nanocrystals: an evolution of the tetrahedral shape. *Applied Organometallic Chemistry* **20**, 638–647 (2006).
3. Eustis, S. & A. El-Sayed, M. Why gold nanoparticles are more precious than pretty gold: Noble metal surface plasmon resonance and its enhancement of the radiative and nonradiative properties of nanocrystals of different shapes. *Chemical Society Reviews* **35**, 209–217 (2006).
4. Kuo, C.-H. & Huang, M. H. Synthesis of Branched Gold Nanocrystals by a Seeding Growth Approach. *Langmuir* **21**, 2012–2016 (2005).
5. Skrabalak, S. E., Au, L., Li, X. & Xia, Y. Facile synthesis of Ag nanocubes and Au nanocages. *Nature Protocols* **2**, 2182–2190 (2007).
6. Rogach, A. L., Shevchenko, G. P., Afanas'ev, Z. M. & Sviridov, V. V. Changes in the Morphology and Optical Absorption of Colloidal Silver Reduced with Formic Acid in the Polymer Matrix under UV Irradiation. *J. Phys. Chem. B* **101**, 8129–8132 (1997).
7. Kou, X. *et al.* Glutathione- and Cysteine-Induced Transverse Overgrowth on Gold Nanorods. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 6402–6404 (2007).
8. Wang, Z. L. Transmission Electron Microscopy of Shape-Controlled Nanocrystals and Their Assemblies. *J. Phys. Chem. B* **104**, 1153–1175 (2000).
9. Sun, K. L., Qing, C. S. & Wu, G. Synthesis of Barium Carbonate Using Phthalic Acid and Isophthalic Acid as Morphology Adjust Control Agent. *DEStech Transactions on Materials Science and Engineering* **0**, (2016).

10. Ahmadi, T. S., Wang, Z. L., Green, T. C., Henglein, A. & El-Sayed, M. A. Shape-Controlled Synthesis of Colloidal Platinum Nanoparticles. *Science* **272**, 1924–1925 (1996).
11. Teranishi, T. & Miyake, M. Size Control of Palladium Nanoparticles and Their Crystal Structures. *Chem. Mater.* **10**, 594–600 (1998).
12. Teranishi, T., Kurita, R. & Miyake, M. Shape Control of Pt Nanoparticles. 12.
13. Xia, Y., Xiong, Y., Lim, B. & Skrabalak, S. E. Shape-Controlled Synthesis of Metal Nanocrystals: Simple Chemistry Meets Complex Physics? *Angewandte Chemie International Edition* **48**, 60–103 (2009).
14. Sun, Y. & Xia, Y. Shape-Controlled Synthesis of Gold and Silver Nanoparticles. *Science* **298**, 2176–2179 (2002).
15. Wiley, B., Sun, Y. & Xia, Y. Synthesis of Silver Nanostructures with Controlled Shapes and Properties. *Acc. Chem. Res.* **40**, 1067–1076 (2007).
16. Teng, X., Liang, X., Maksimuk, S. & Yang, H. Synthesis of Porous Platinum Nanoparticles. *Small* **2**, 249–253 (2006).
17. Song, Y. *et al.* Controlled Synthesis of 2-D and 3-D Dendritic Platinum Nanostructures. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 635–645 (2004).
18. Herricks, T., Chen, J. & Xia, Y. Polyol Synthesis of Platinum Nanoparticles: Control of Morphology with Sodium Nitrate. *Nano Lett.* **4**, 2367–2371 (2004).
19. Teng, X. & Yang, H. Synthesis of Platinum Multipods: An Induced Anisotropic Growth. *Nano Lett.* **5**, 885–891 (2005).
20. Chen, Y.-H., Hung, H.-H. & Huang, M. H. Seed-Mediated Synthesis of Palladium Nanorods and Branched Nanocrystals and Their Use as Recyclable Suzuki Coupling Reaction Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 9114–9121 (2009).

21. Watt, J., Young, N., Haigh, S., Kirkland, A. & Tilley, R. D. Synthesis and Structural Characterization of Branched Palladium Nanostructures. *Advanced Materials* **21**, 2288–2293 (2009).
22. Hao, E., Bailey, R. C., Schatz, G. C., Hupp, J. T. & Li, S. Synthesis and Optical Properties of “Branched” Gold Nanocrystals. *Nano Lett.* **4**, 327–330 (2004).
23. Sau, T. K. & Murphy, C. J. Room Temperature, High-Yield Synthesis of Multiple Shapes of Gold Nanoparticles in Aqueous Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 8648–8649 (2004).
24. Wen, X. *et al.* Dendritic Nanostructures of Silver: Facile Synthesis, Structural Characterizations, and Sensing Applications. *Langmuir* **22**, 4836–4842 (2006).
25. Wang, Y., Camargo, P. H. C., Skrabalak, S. E., Gu, H. & Xia, Y. A Facile, Water-Based Synthesis of Highly Branched Nanostructures of Silver. *Langmuir* **24**, 12042–12046 (2008).
26. Hoefelmeyer, J. D., Niesz, K., Somorjai, G. A. & Tilley, T. D. Radial Anisotropic Growth of Rhodium Nanoparticles. *Nano Lett.* **5**, 435–438 (2005).
27. Humphrey, S. M. *et al.* Rhodium Nanoparticles from Cluster Seeds: Control of Size and Shape by Precursor Addition Rate. *Nano Lett.* **7**, 785–790 (2007).
28. Maksimuk, S., Teng, X. & Yang, H. Roles of Twin Defects in the Formation of Platinum Multipod Nanocrystals. *J. Phys. Chem. C* **111**, 14312–14319 (2007).
29. Cheong, S., Watt, J., Ingham, B., Toney, M. F. & Tilley, R. D. In Situ and Ex Situ Studies of Platinum Nanocrystals: Growth and Evolution in Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 14590–14595 (2009).
30. Mulvihill, M. J., Ling, X. Y., Henzie, J. & Yang, P. Anisotropic Etching of Silver Nanoparticles for Plasmonic Structures Capable of Single-Particle SERS. *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 268–274 (2010).

31. Zheng, H. *et al.* Observation of Single Colloidal Platinum Nanocrystal Growth Trajectories. *Science* **324**, 1309–1312 (2009).
32. Banfield, J. F., Welch, S. A., Zhang, H., Ebert, T. T. & Penn, R. L. Aggregation-Based Crystal Growth and Microstructure Development in Natural Iron Oxyhydroxide Biomineralization Products. *Science* **289**, 751–754 (2000).
33. Huang, F., Zhang, H. & Banfield, J. F. The Role of Oriented Attachment Crystal Growth in Hydrothermal Coarsening of Nanocrystalline ZnS. *J. Phys. Chem. B* **107**, 10470–10475 (2003).
34. Yu, J. H. *et al.* Synthesis of Quantum-Sized Cubic ZnS Nanorods by the Oriented Attachment Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 5662–5670 (2005).
35. Lim, B. *et al.* New insights into the growth mechanism and surface structure of palladium nanocrystals. *Nano Res.* **3**, 180–188 (2010).
36. Vicsek, T. s. *Fractal Growth Phenomena*. (World Scientific, 1992).
37. Witten, T. A. Diffusion-Limited Aggregation, a Kinetic Critical Phenomenon. *Phys. Rev. Lett.* **47**, 1400–1403 (1981).
38. Yonezawa, T., Nomura, T., Kinoshita, T. & Koumoto, K. Preparation and Characterization of Polypeptide-Stabilized Gold Nanoparticles. *J. Nanosci. Nanotech.* **6**, 1649–1654 (2006).
39. Manai, G. *et al.* Bidimensional lamellar assembly by coordination of peptidic homopolymers to platinum nanoparticles. *Nature Communications* **11**, 2051 (2020).



CHAPITRE 4 : AUTO-ASSEMBLAGE

1. Synthèse de nanoparticules de platine	175
2. Synthèse des PBLGs.....	176
3. Description de la nanostructuration.....	178
3.1. Description de l’auto-assemblage	178
3.2. Motifs de moiré des auto-assemblages lamellaires	181
3.3. Effet du degré de polymérisation	182
4. Origine de l’auto-assemblage	185
4.1. Coordination du PBLG à la surface de la nanoparticule de Pt.....	185
4.2. Première étape d’auto-assemblage	189
4.3. Modèle proposé de l’auto-assemblage	190
5. Effet de l’eau	191
6. Généralisation à d’autres polymères.....	192
7. Mesures d’impédance	197
8. Conclusion et perspectives	201

La synthèse dirigée par un gabarit est une méthode pratique pour générer des nanostructures hybrides, des nanocomposites. Utiliser les copolymères diblocs comme gabarit pour l'auto-assemblage de NPs est une approche robuste dont l'état de l'art est détaillé au premier chapitre (partie 4.2.3). Les séparations de phases générées par des copolymères diblocs peuvent servir d'hôtes pour l'inclusion des nanoobjets inorganiques. Ce type de gabarit peut être considéré comme dur si les NPs viennent juste décorer une structure préformée de copolymère ou comme souple si les copolymères utilisés sont sensibles à des paramètres externes qui permettront de moduler la structuration et l'auto-assemblage des NPs. L'auto-assemblage de copolymères diblocs peut générer différentes morphologies (micelles, vésicules, lamelles...) que ce soit à l'état solide ou en solution. Cette structuration est régie par différents paramètres, à savoir (1) l'entropie du mélange des deux blocs, décrite par la théorie des solutions de Flory-Huggins,^{1,2} et (2) leurs fractions volumiques correspondantes.³ Lors de l'encapsulation des NPs, on observe généralement une variation structurelle des agrégats lors de processus d'assemblage en solution. En présence de NP, il y a une diminution significative de l'entropie conformationnelle des copolymères. A titre d'exemple, une transition entre micelles et vésicules a été observée avec les copolymères PS-*b*-PAA lors de l'ajout de NPs d'or pour des processus d'assemblages menés dans du THF.⁴ L'effet des nanoparticules sur le comportement d'auto-assemblage de copolymères diblocs à l'état de « pelote statistique » (coil) a été étudié par le biais d'expériences et de simulations théoriques. Ceci a fait l'objet de l'étude de Zhang et al.⁵ qui ont montré que la morphologie des agrégats passe de vésicules à un mélange de sphères et de cylindres en augmentant le rayon des particules et leur fraction volumique. L'auto-assemblage de copolymères diblocs à base de polypeptide est régi par les mêmes règles que pour les autres copolymères: il faut néanmoins prendre en compte que les blocs de polypeptides peuvent adopter une conformation rigide, par exemple le bloc poly(γ -benzyl-*L*-glutamate) (**PBLG**) en hélice α , qui s'assimile à un état de "tube rigide" (rod).⁶ L'introduction de NP peut déstabiliser l'ordre local et la rigidité de ces blocs polypeptidiques. Cai et ses collègues,⁷ ont ainsi rapporté que les NPs d'Au ont un effet significatif sur l'auto-assemblage de copolymères à blocs PBLG-*b*-PEG en solution de CHCl₃. Comme le montre la figure 97, les copolymères à blocs seuls s'auto-assemblent en longues micelles cylindriques, dans lesquelles les blocs PBLG sont confinés à

l'intérieur. Avec l'introduction des NPs d' Au qui font 11 nm de taille, on obtient des micelles sphériques.

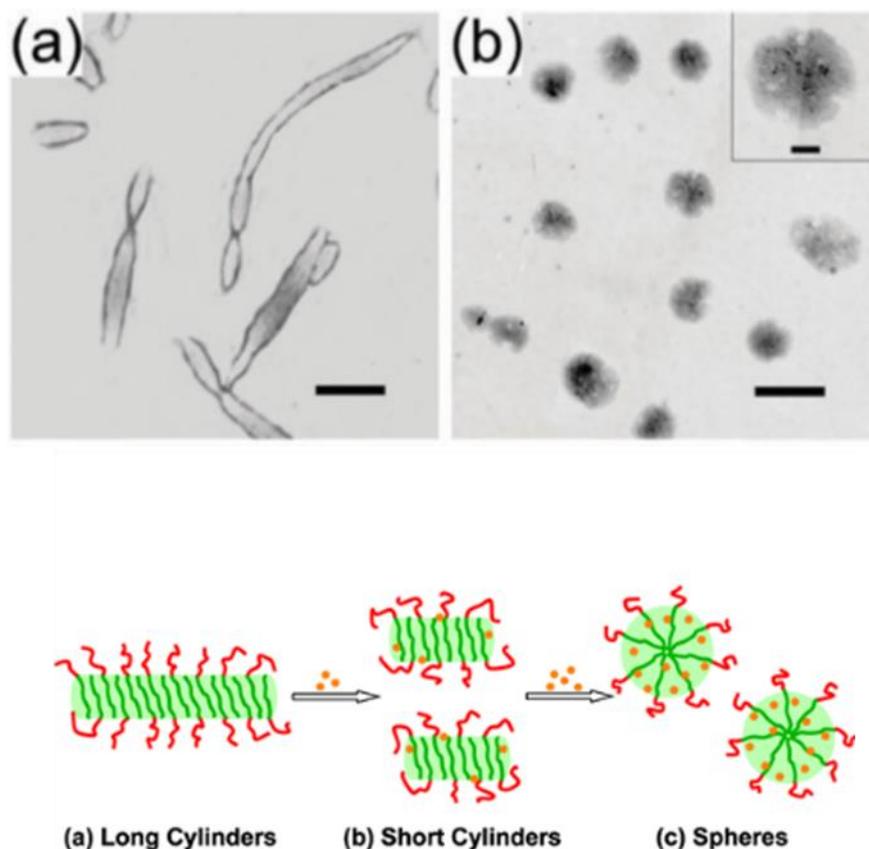


Figure 97: Transition morphologique cylindre-sphère induite par l'ajout des NPs d' Au aux agrégats de copolymères PBLG-*b*-PEG : (a) image MEB de micelles cylindriques auto-assemblées à partir de copolymères séquencés PBLG-*b*-PEG, (b) image MEB de micelles sphériques préparées à partir de mélanges PBLG-*b*-PEG/NPs d' Au. (échelle 250 nm).⁷

Une simulation menée par ces auteurs révèle que cette transition morphologique peut s'expliquer par la rupture de l'empilement ordonné des tiges de PBLG dans le noyau de la micelle, elle-même induite par l'ajout de nanoparticules. Des études spécifiques menées sur la distribution des nanoparticules d' Au indique qu'elles préfèrent se situer près de l'interface noyau/couronne ainsi qu'au centre des micelles. Toujours en solution, Lecommandoux et al.⁸ ont aussi décrit l'auto-assemblage de copolymères amphiphiles à base de polypeptides couplés à du poly(2(diméthylamino)éthylméthacrylate), (PDMAEMA)-*b*-PBLG en présence de nanoparticules d'oxyde de fer sphériques (γ -Fe₂O₃). Les copolymères PDMAEMA-*b*-PBLG ont tendance à former des vésicules en solution aqueuse, un comportement sensible au pH et à la

température. Une transition morphologique de vésicule à micelle a été observé lorsque des nanoparticules de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ sont introduite, et que ces nanoparticules se dispersent dans les domaines hydrophobes formés par le PBLG. La transition morphologique s'explique par la séparation de phase qui est modifiée quand les nanoparticules sont associées à des chaînes de PBLG. Bien qu'elle soit prometteuse dans de nombreuses situations, la synthèse de nanocomposites via l'utilisation de copolymères dibloc présente néanmoins des limites : (1) un rapport de taille contraint entre les deux blocs pour accéder aux assemblages lamellaires (fractions volumiques généralement comprises entre 0,4 et 0,6 avec des polymères en bobine aléatoire), (2) en présence de NP, un contrôle imprécis de leur localisation (car elle est régie par l'entropie) et (3) en solution, une forte dépendance aux conditions expérimentales (solvant, concentration, température...).^{1,2,9}

Nous présentons dans ce chapitre une stratégie alternative pour organiser des NPs métalliques en mélangeant des NPs ultra-petites avec des homopolymères peptidiques structurés en hélices. Ce type de gabarit souple a pour l'instant été peu étudié : quelques travaux ont déjà montré comment ces homopolymères pouvaient être utilisés pour orienter l'auto-assemblage de NPs d'au en solution. Un premier exemple utilise des blocs de PBLG greffé avec des groupements acides diglycoliques aux extrémités *N*-terminales de ce polymère hydrophobe, pour obtenir un système amphiphile qui s'apparente à un système dibloc amphiphile conventionnel mais présentant un caractère "rod" très important. Deux organisations supramoléculaires sont alors formées séparément via un processus d'auto-assemblage interfacial mettant en œuvre un procédé de nanopréciptation. A l'issue de ce procédé, dans l'eau, le polypeptide structuré en hélice α donne des nanosphères stables ou des nanocapsules creuses car les NPs d'au sont soit confinées entre les hélices de PBLG, soit accumulées sur la paroi interne de capsules creuses.¹⁰ L'auto-assemblage du peptide greffé et des NPs permet donc la formation de nanosphères aqueuses, dans lesquelles des assemblages sphériques de NPs d'au sont confinées dans le cœur (figure 98).

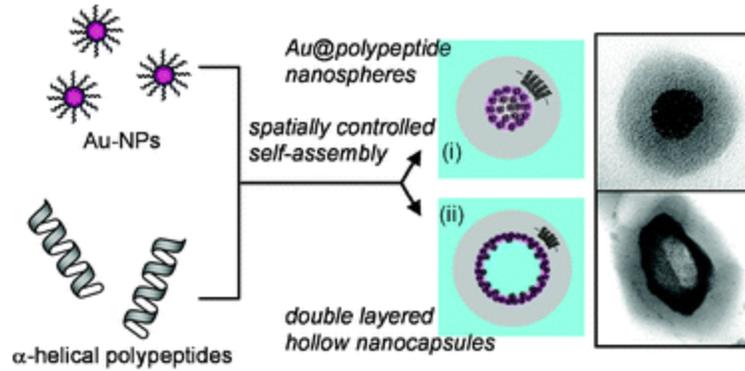


Figure 98: Auto-assemblage des NPs d'Or guidé par du PBLG fonctionnalisé par l'acide diglycolique.¹⁰

L'acide poly(L-glutamique) est un autre bloc polypeptidique qui a été utilisé pour contrôler l'agrégation de NPs d'Or, cette fois-ci, sans étape de nanoprecipitation. Un point d'ancrage chimique constitué d'un groupe disulfure présent à l'extrémité du PGA conduit à une chimisorption spontanée sur la surface des NPs et à la formation d'une monocouche auto-assemblée. La caractérisation des NPs modifiées ainsi que leurs propriétés d'agrégation ont été totalement étudiées par diffusion dynamique de la lumière, spectroscopie UV-vis, IR, et MET montrant une agrégation sélective lorsque le SS-PGA passe d'une conformation aléatoire à une conformation en hélice avec la diminution du pH. Ce changement de comportement d'agrégation se produit rapidement (quelques minutes) et elle est réversible en modifiant le pH (figure 99).¹¹

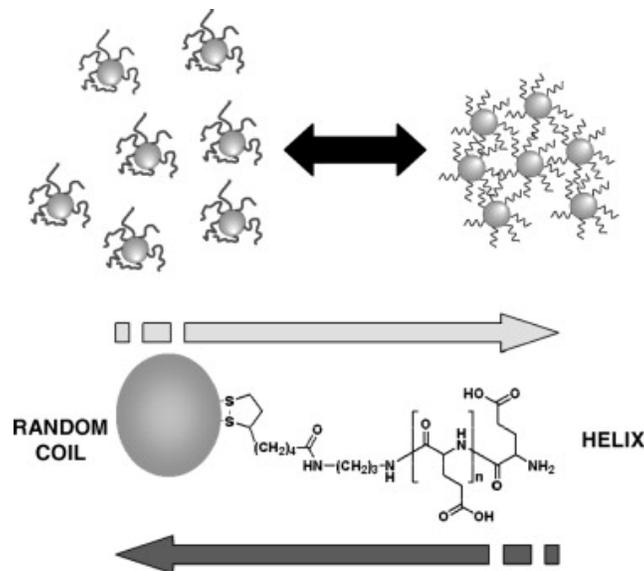


Figure 99: Contrôle d'agrégation des NPs d'Or en fonction du pH et de la conformation secondaire du PLGA.¹¹

Dans le cadre de ce travail, nous avons utilisé les hélices α du PBLG comme gabarit souple pour orienter l'auto-assemblage de NPs de platine. Le processus d'auto-assemblage se base principalement sur des liens de chimie de coordination qui s'établissent entre le polypeptide et les NPs ainsi que les structures secondaires qui offrent un moyen de disperser et d'organiser les NPs en solution organique.

1. Synthèse de nanoparticules de platine

Dans ce travail, nous choisissons donc d'organiser des NPs de platine ultra petites (<2 nm), car leurs tailles sont proches de celles des monomères peptidiques et leurs surfaces ne sont stabilisées que par le monoxyde de carbone (CO) et le tétrahydrofurane labile (THF).¹² L'absence de ligands organiques forts permettra de déplacer facilement les ligands de surface et d'identifier efficacement la coordination entre les polypeptides et la surface de la NP. Les NPs ont été synthétisés par approche organométallique que nous avons décrite au premier chapitre, en décomposant le précurseur $\text{Pt}_2(\text{dba})_3$ (dba = dibenzylidèneacétone) sous une atmosphère de CO (1 bar) dans du THF, suivie de l'élimination complète du résidu organique (dba) par lavage au pentane. Une fois la synthèse est terminée, nous déposons une goutte de la solution des NPs de Pt sur une grille pour la caractériser ensuite en MET. Les images obtenues ont montré des NPs bien dispersées, avec des diamètres de $1,0 \pm 0,3$ nm (figure 100).

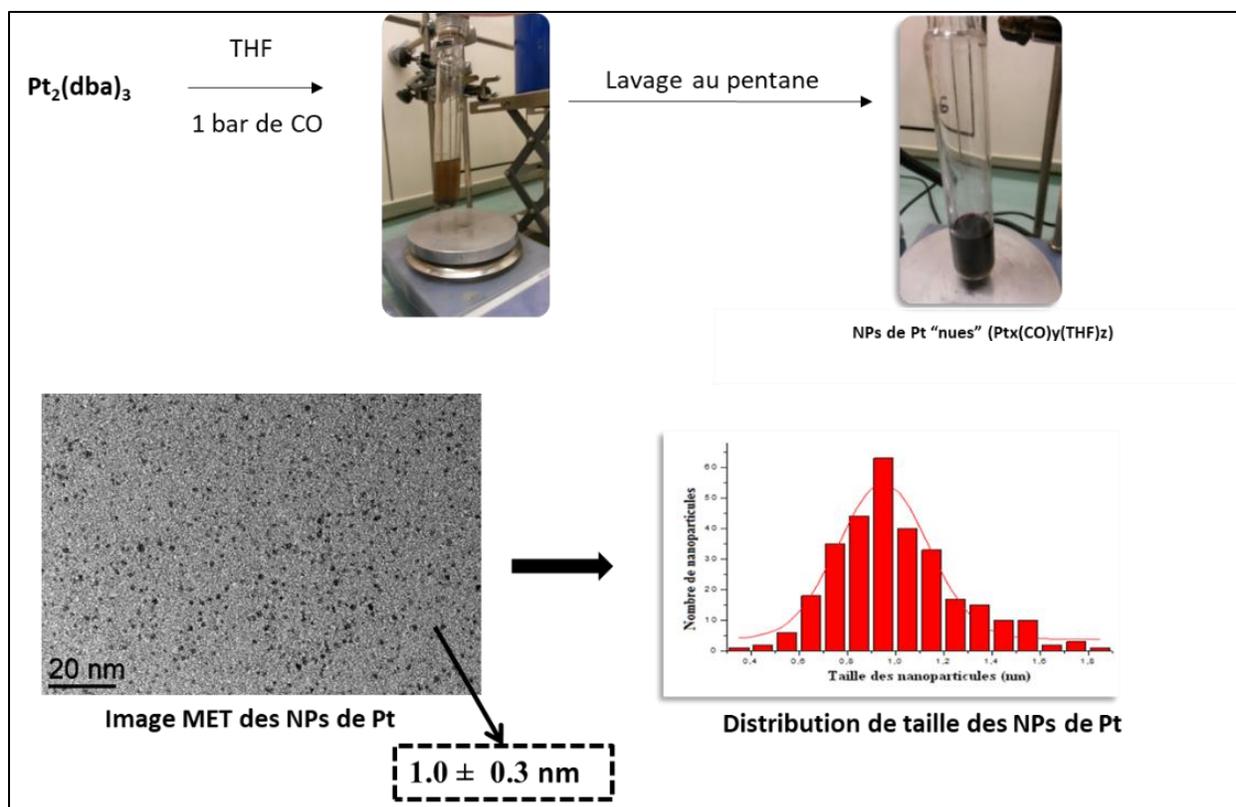


Figure 100: Etapes de synthèse des nanoparticules de platine.

2. Synthèse des PBLGs

Les polymères peptidiques sont des macromolécules simples formées par des unités monomériques d'acide aminé. Ils adoptent des conformations secondaires telles que l'hélice α ou le feuillet β , qui offrent un moyen unique de guider la structuration à l'échelle nanométrique par des interactions intermoléculaires et/ou intramoléculaires.^{13,14} Le poly(γ -benzyl-*L*-glutamate) (PBLG) est un polypeptide synthétique représentatif dans ce domaine et sa conformation rigide en hélice α permet déjà de favoriser la formation de vésicules en solution aqueuse,¹⁵ et est à l'origine de propriétés rhéologiques très intéressantes¹⁴ et permet d'accéder à des surfaces possédant une conductivité variable.¹⁴ Il est généralement admis que lorsque le PBLG est inclus dans des structures de copolymères à bloc, son hélicité contribue fortement à la formation de morphologies lamellaires.⁶ La synthèse de différents PBLG est déjà décrite au deuxième chapitre (partie 3.1). Ceux que nous avons utilisés dans ce travail d'auto-assemblage ont été amorcés avec de la propargylamine. Une bibliothèque de PBLG couvrant une large gamme de poids moléculaires a été préparée et caractérisée par résonance magnétique nucléaire (RMN ^1H), chromatographie

d'exclusion stérique (SEC) et par dichroïsme circulaire (DC). Cinq PBLG possédant des masses molaires de différents degrés ont été sélectionnées pour nos études visant à guider l'organisation des NPs de Pt : calculé par SEC, le PBLG1 présente un degré de polymérisation (Dp) de 28, le PBLG2 de 69, le PBLG3 de 120, le PBLG 4 de 217 et le PBLG 5 de 481. Le tableau 7 ci-dessous résume les différentes caractérisations menées avec ces PBLGs.

Tableau 7 : caractérisation chimique des PBLGs

Echantillons	NCA	Propargyl-amine	DP théorique du PBLG	DP PBLG par ¹ H RMN	Mn PBLG par SEC (Dp)	PDI PBLG par SEC
PBLG1	2g	16 µL	30	25	6200 (28)	1.23
PBLG2	2g	8 µL	60	59	15100 (69)	1.21
PBLG3	2g	4 µL	120	92	26500 (120)	1.25
PBLG4	2g	2 µL	240	171	47500 (217)	1.25
PBLG5	2g	1.2 µL	400	373	105000 (481)	1.33

Les structures secondaires en hélice α ont été confirmées par des mesures de DC menées dans le THF. Un exemple du spectre du PBLG 4 est présenté dans la figure 101. Les bandes négatives spécifiques situées à 208 et 222 nm confirment la conformation du PBLG en hélice dans ce solvant.

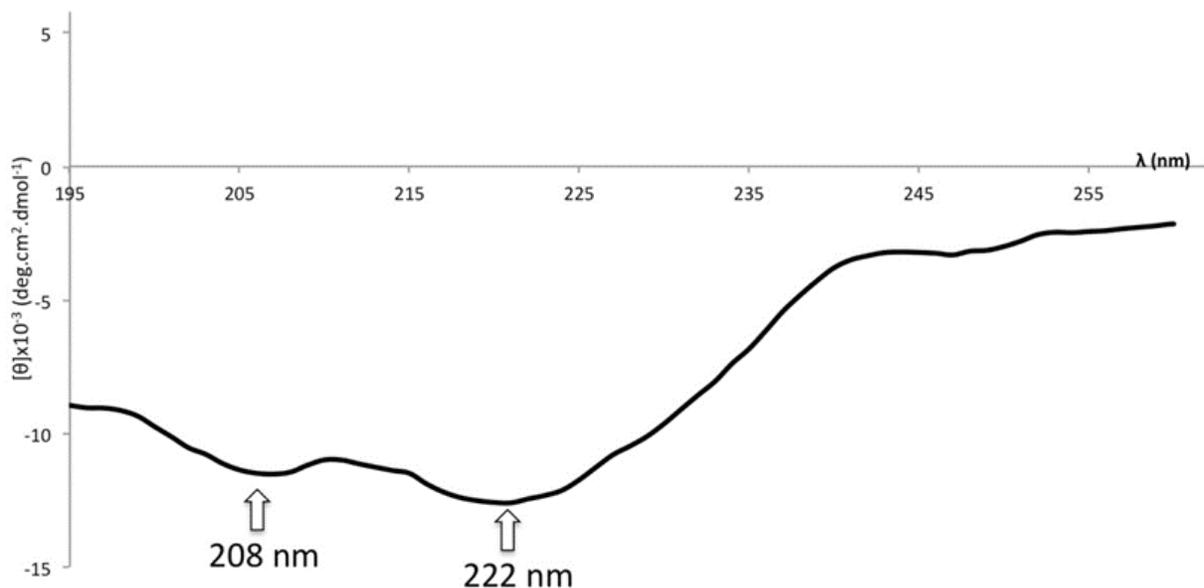


Figure 101: Spectre de dichroïsme circulaire du PBLG4 dans le THF.

3. Description de la nanostructuration

L'auto-assemblage est un principe fondamental d'auto-formulation dans lequel des composants chimiques simples, appelés blocs de construction (molécules, NPs, polymères) s'organisent spontanément dans un processus qui est dirigé par des interactions physico-chimiques clés sur de multiples échelles. L'auto-assemblage est une stratégie largement utilisée pour la préparation de divers matériaux incluant les nanocomposites.¹⁶ Dans cette perspective, de plus en plus d'approches impliquant des NPs envisagent le ligand comme un levier chimique qui permet, au-delà de la simple stabilisation, d'apporter un contrôle précis pour développer une chimie dites "supraparticulaire".^{17,18} Dans ce contexte, nous nous intéressons au mélange NPs de platine et polymères peptidiques structurés en hélice.

3.1. Description de l'auto-assemblage

L'assemblage des NPs et des polymères peptidiques a été réalisé dans le THF, le solvant anhydre dans lequel la synthèse des NPs a lieu. Après cette synthèse, des solutions de NP de platine et de PBLG ont été mélangées et agitées pendant 2 h en faisant varier la stœchiométrie (nombre d'eq.) du polymère (établie en unités monomère) par rapport à celle des NPs (eq. est défini comme le rapport entre l'unité monomère et les quantités d'atomes de platine). L'importance du rapport entre l'unité monomère et les quantités d'atomes de platine a d'abord été étudiée en faisant varier le nombre d'eq de 0,05 à 5 eq. du PBLG4 (DP 217). A l'issue du mélange, des mesures SAXS des

solutions de THF ont montré un large pic centré à $0,25 \text{ \AA}^{-1}$ (figure 102 a), ce qui signifie que les NPs se retrouvent séparées les unes des autres d'une distance de corrélation moyenne égale à 2,5 nm, une distance non retrouvée sans polymère. Après dépôt et séchage, des analyses de microscopie MET montrent que dans cette solution contrôle sans polymère, les NPs se retrouvent simplement agrégées en raison des forces capillaires générées par l'évaporation du THF (figure 102 b). Dès que le PBLG est ajouté au mélange réactionnel (à faible nombre d'équivalent variant de 0,05 à 5), des zones pauvres en NP se sont formées (figure 102 c), des zones que l'on peut attribuer à la présence du polymère. A 0,5 eq. d'unités monomères, des réseaux de lamelles très nets sont obtenus (figure 102 d) et à des rapports plus élevés, cette organisation des NP commence à disparaître (1 eq, figure 102 e), puis est totalement perdue (5 eq., figure 102 f).

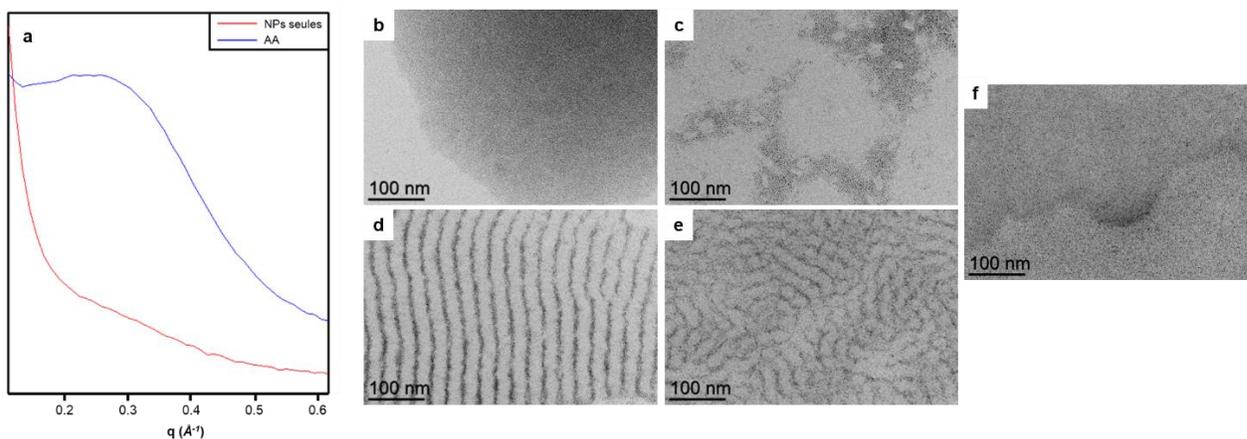


Figure 102:a) Diffractogrammes obtenus par diffusion des rayons X aux petits angles pour les nanoparticules de platine seules (sans PBLG - NPs seules) et pour l'auto-assemblage des nanoparticules de platine avec PBLG4 (SA) Effet de la quantité relative de polymère par rapport aux nanoparticules. Image MET des assemblages après 2 h de réaction entre les nanoparticules de platine et : PBLG4 à b 0 eq. (nanoparticules seules) ; c 0,05 eq. ; d 0,5 eq. ; e 1 eq. ; f 5 eq.

En regardant avec plus d'attention les clichés issus de l'observation MET sur des dépôts obtenus après auto-assemblages à 0,5 eq. en unité monomère, on observe clairement des assemblages lamellaires alternant des zones contenant (sombre), ou excluant (blanc) les NPs. Ces assemblages apparaissent très bien structurés et cette organisation a été observée à la fois sur des substrats en silicium et des grilles MET par différentes techniques de microscopie : microscopie à force atomique (figure 103 a) et microscopie électronique à balayage (figure 103 b). En plus de la MET (figure 103 c), l'imagerie tomographique (figure 103 d, e) a montré que les NPs constituent des lamelles cylindriques, sans aucun arrangement préférentiel à l'intérieur de chaque lamelle.

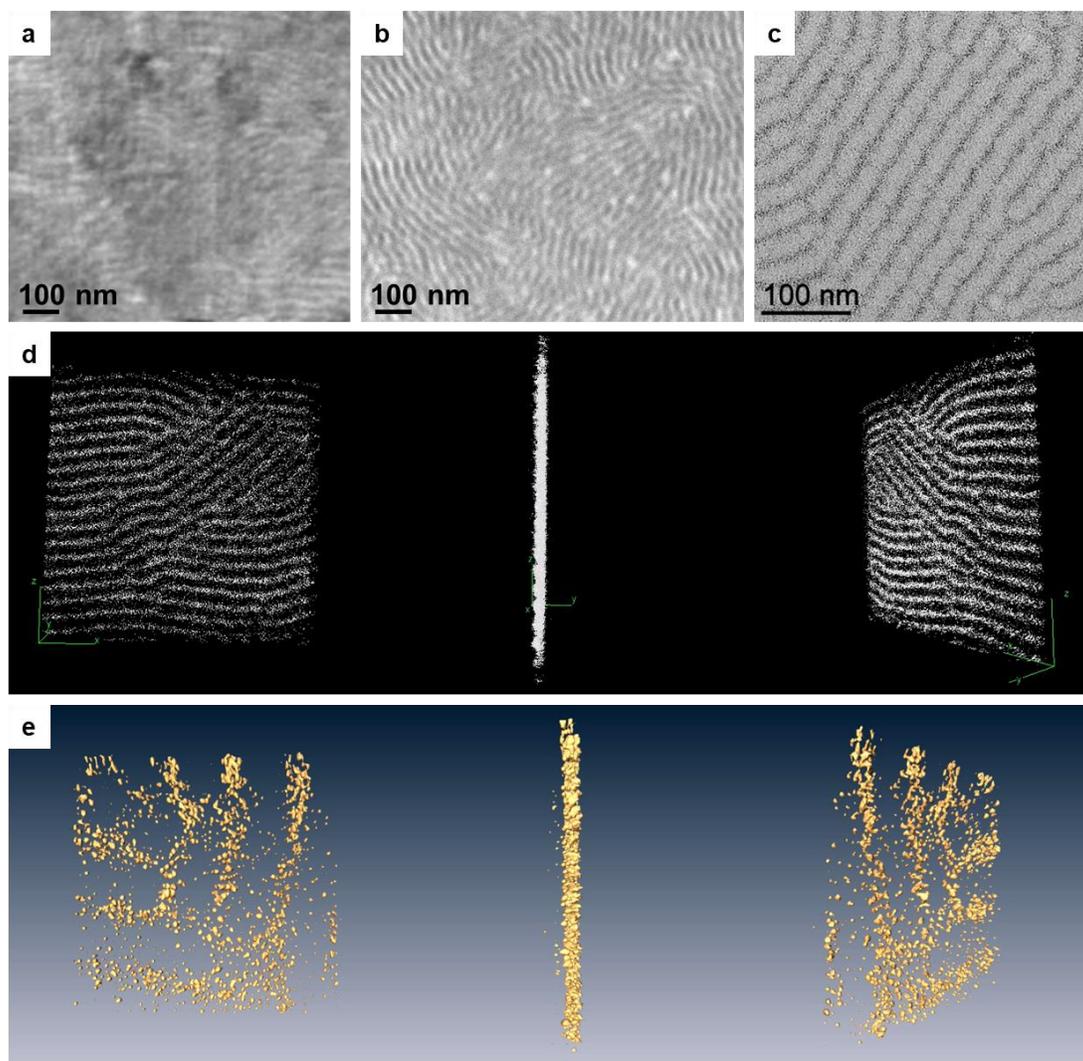


Figure 103: Imagerie de la structure lamellaire d'auto-assemblage de nanoparticules de platine avec PBLG4, par différentes techniques : a, Microscopie à force atomique sur silicium ; b, Microscopie électronique à balayage sur silicium ; c, Microscopie électronique à transmission à faible grossissement sur carbone. d, e, Reconstitutions de tomographie 3D à différentes directions de visualisation : d, à faible grossissement et e, à fort grossissement.

Nous n'avons donc remarqué aucun effet du substrat de dépôt (carbone hydrophobe *versus* silicium hydrophile), et différents essais nous ont permis d'éliminer les effets liés au processus de dépôt (drop casting *versus* spin-coating). Nous avons donc émis l'hypothèse que ces lamelles structurées étaient présentes en solution et qu'elles ne se sont pas formées lors de l'évaporation du solvant. L'existence des lamelles structurées en solution a été confirmée dans un second temps par de l'imagerie cryo-MET dans le THF (figure 104) révélant que les morphologies lamellaires sont observables après une congélation rapide de la solution.

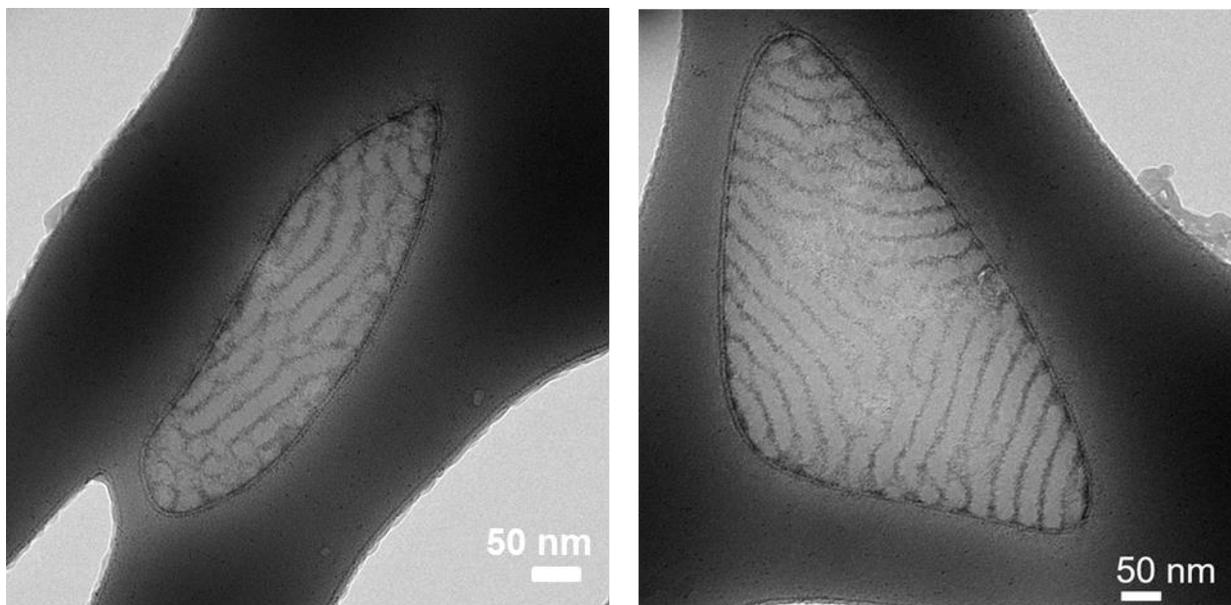


Figure 104: Image cryo-MET de l'auto-assemblage de nanoparticules de platine avec PBLG4.

3.2. Motifs de moiré des auto-assemblages lamellaires

Les lamelles ne sont pas toujours organisées de manière uniforme (figure 105 a). Sur certaines zones, nous remarquons la présence de motifs sous forme de losange ou sous formes plus complexes à symétrie hexagonale. Ces motifs résultent de la superposition de plusieurs couches lamellaires comme le montre la figure 105. Les images en figure 105 b correspondent à un modèle dessiné où on ajoute à chaque étape le premier motif avec une rotation de 45° . Celles en figure 105 c correspondent à des images où on superpose à chacune l'image initiale soit après rotation de 45° , soit après symétrie axiale. On retrouve alors des motifs similaires à ceux observé sur la grille MET. Ainsi, sur l'échantillon, nous observons des moirés (effet de contraste résultant de la superposition de deux motifs périodiques ou plus) avec quatre zones caractéristiques différentes : (1) : une seule couche de lamelles (2) : superposition de deux couches de lamelles (3) : superposition de trois couches de lamelles (4) : superposition de quatre couches de lamelles

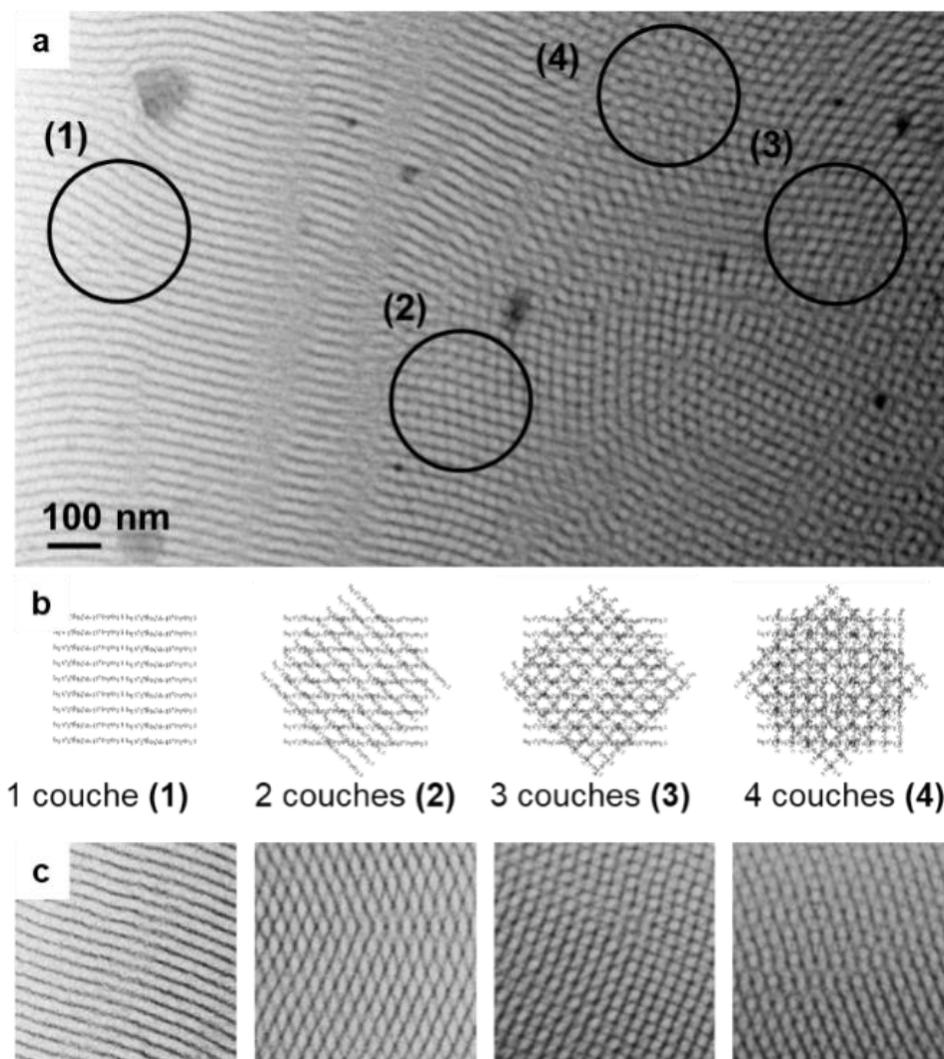


Figure 105: Motifs moirés d'auto-assemblages lamellaires de nanoparticules de platine avec PBLG4. a, image MET. Jusqu'à quatre structures lamellaires 2D se superposent les unes aux autres pour former des motifs de moiré spécifiques : zone (1) une seule couche - pas de moiré, zone (2) deux couches, zone (3) trois couches, zone (4) quatre couches. b, Schémas correspondants pour chaque zone, où le schéma de n couches est obtenu en superposant le schéma de 1 couche au schéma de $n-1$ couches avec une rotation de 45° . c, Image de la même couche superposée à elle-même 0, 1, 2 et 3 fois après rotation ; on obtient alors les mêmes motifs de moiré que dans les zones (1) à (4).

3.3. Effet du degré de polymérisation

Pour étudier l'effet du degré de polymérisation du PBLG (sa longueur) sur l'auto-assemblage, plusieurs mélanges ont été réalisés de façon à préserver le nombre d'équivalent en unité monomère constant (0,5 eq). L'analyse MET montre qu'aucun arrangement n'est observé avec PBLG1, le plus petit, qui a un Mn de 6200 (figure 106 a). En microscopie, des lamelles commencent à apparaître avec PBLG2 (DP égal à 69, figure 106 b). Ces lamelles apparaissent mieux structurées pour des polymères encore plus grand (PBLG3, DP égal à 120, figure 106 c et PBLG4, DP égal à 217, figure 106 d). Pour PBLG5, le plus grand polymère structuré en hélice,

les lamelles paraissent moins bien organisées, mais toujours présente (DP égal à 481, figure 106 e).

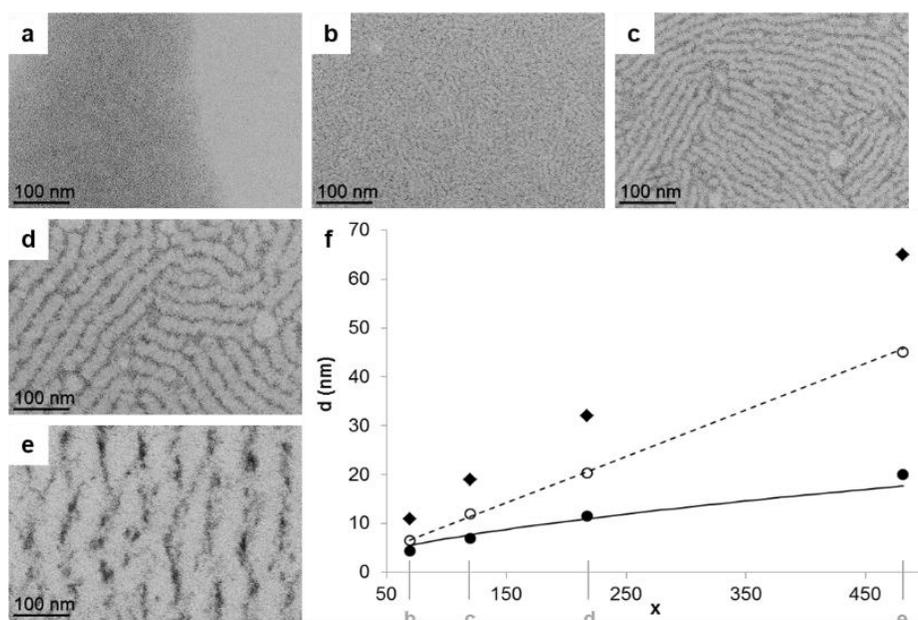


Figure 106: Effet du degré de polymérisation. Micrographies MET d'assemblages entre des nanoparticules de platine et : a PBLG1 ; b PBLG2 ; c PBLG3 ; dPBLG4 ; et e PBLG5. f, Evolution des caractéristiques moyennes en fonction du degré de polymérisation x.

L'analyse des images MET a montré que la largeur des lamelles et la périodicité moyenne augmentent régulièrement de PBLG2 à PBLG5 (figure 106 f). Cette tendance est confirmée par des analyses SAXS (figure 107 a). Ces analyses montrent la présence de multiples pics de corrélation. Pour tous les échantillons, le grand pic autour de $0,23 \text{ \AA}^{-1}$ donne une distance moyenne de 2,7 nm correspondante à la distance de corrélation entre les nanoparticules, comme déjà observé précédemment (figure 102 a). La présence d'un pic (pour PBLG1) ou de deux pics (pour PBLG2, PBLG3 et PBLG4) dans la première partie de la courbe provient des interactions à des distances moyennes, et prouve la présence des lamelles dans l'échantillon macroscopique. Les périodicités correspondantes déduites de la position du premier pic sont représentées sur les courbes. Le deuxième pic, quand il existe, prouve l'existence d'un ordre sur des échelles de plusieurs lamelles. A l'issue de ces études, les analyses structurales et microscopiques ont donné des tendances cohérentes (figure 107 b), où la périodicité des lamelles augmentent avec le degré de polymérisation du polymère. Les différences en valeurs absolues qui sont observées peuvent s'expliquer par des précipitations survenant lors des mesures SAXS sur les solutions de THF (et donc par une compression du système due à l'exclusion du solvant). Au contraire, la préparation

de l'échantillon pour la microscopie électronique correspond à une fixation du système en solution (car le solvant est rapidement absorbé par un papier filtre pendant la préparation de la grille MET). La périodicité des images cryo-MET faite sur des systèmes organisés à partir du PBLG-4 s'est avérée être de l'ordre de 31 nm (figure 104), ce qui correspond aux distances obtenues après séchage avec la MET.

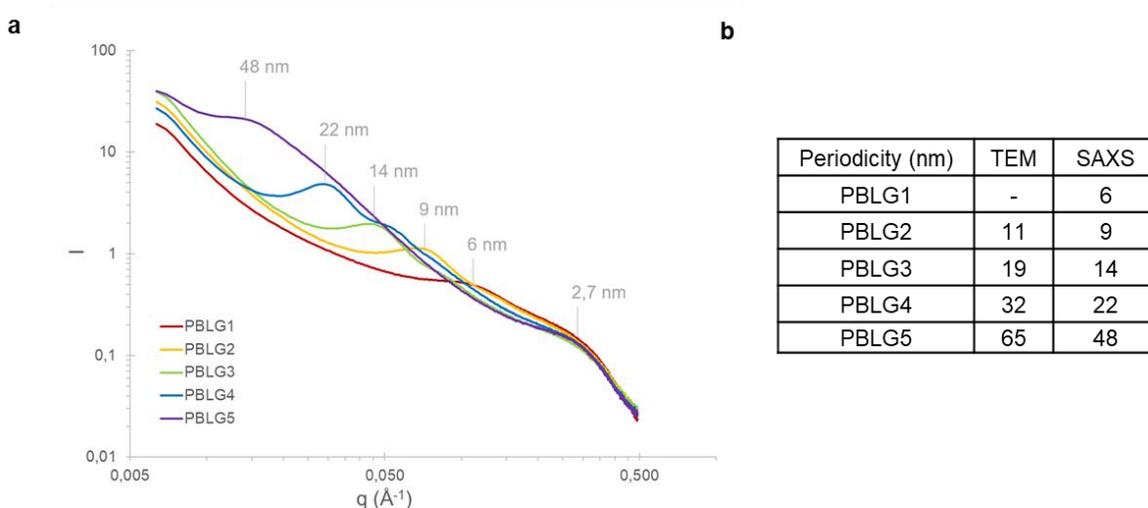


Figure 107: a) Mesures SAXS sur les auto-assemblages entre les nanoparticules de platine et les PBLG1, PBLG2, PBLG3, PBLG4 et PBLG5. b) Tableau comparatif des périodicités des auto-assemblages obtenus par MET et des mesures de SAXS.

En outre, pour chaque PBLG, la largeur moyenne des zones blanches contenant le polymère sont trouvées similaires aux longueurs théorique obtenu avec un PBLG dans sa conformation en hélice α (figure 106 f).¹⁹ De même, l'évolution de la largeur moyenne des zones sombres contenant les NP en fonction de la longueur du polymère pourrait être adapté au diamètre de giration d'un modèle de bobine aléatoire $R_g = R_0 \times \nu$. La valeur de ν prédite par la théorie et confirmée par des expériences a été fixée à 0,6.²⁰ Une étude approfondie faite sur les protéines repliées a donné une valeur R_0 égale à 1,3328, alors que la valeur R_0 extraite de nos données expérimentales est égale à 0,22, donc ça fait 1,33 divisé par six. Un tel résultat peut être interprété par la présence d'une moyenne de 6-7 ponts au sein du polypeptide²¹ ce qui est cohérent si on considère que le PBLG est dans un état désordonné (pelote statistique) et interconnecté par des NPs. L'analyse de la reconstruction tomographique a confirmé que l'épaisseur des zones contenant le NP était comparable à leur largeur (figure 108).

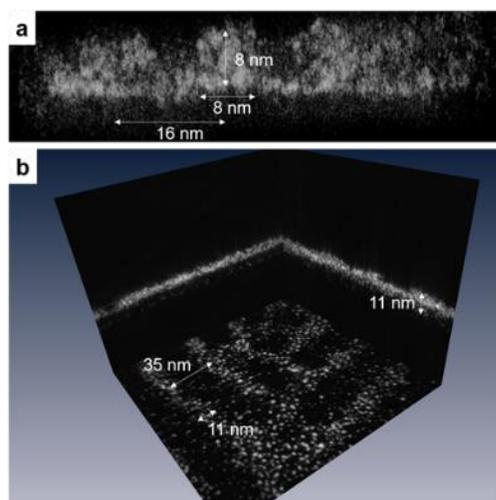


Figure 108 : Analyse géométrique des reconstructions tomographiques. L'analyse des reconstructions tomographiques des auto-assemblages entre les nanoparticules de platine et : a, PBLG3 et b, PBLG4.

4. Origine de l'auto-assemblage

4.1. Coordination du PBLG à la surface de la nanoparticule de Pt

Pour déterminer le rôle des points d'ancrage chimique (liens de coordination) entre le polypeptide et les NPs, la coordination du polymère à la surface de la NP a été étudiée plus en détails. Dans un premier temps, un dimère DBLG avec extrémité alcynes a été synthétisé, purifié et mélangé avec les NPs à 0.5 eq. en unité monomères. La RMN des matériaux solides (MAS) du ^{13}C (figure 109) à l'état solide a montré la disparition des pics à 72 et 80 ppm attribuables à la fraction alcynes lors de l'ajout de NPs, alors que les autres pics de la molécule restent inchangés. Cette disparition révèle que la coordination des groupements alcynes du PBLG peuvent être impliquées dans des liaisons de coordination avec la surface des NPs de platine. En effet, lors de sa coordination, la disparition du pic ^{13}C d'une fonction chimique peut avoir deux raisons : 1) une inhomogénéité de surface qui étale le pic RMN, 2) un temps de relaxation T1 plus lent, car le carbone sera moins mobile, diminuant ainsi l'intensité du pic.

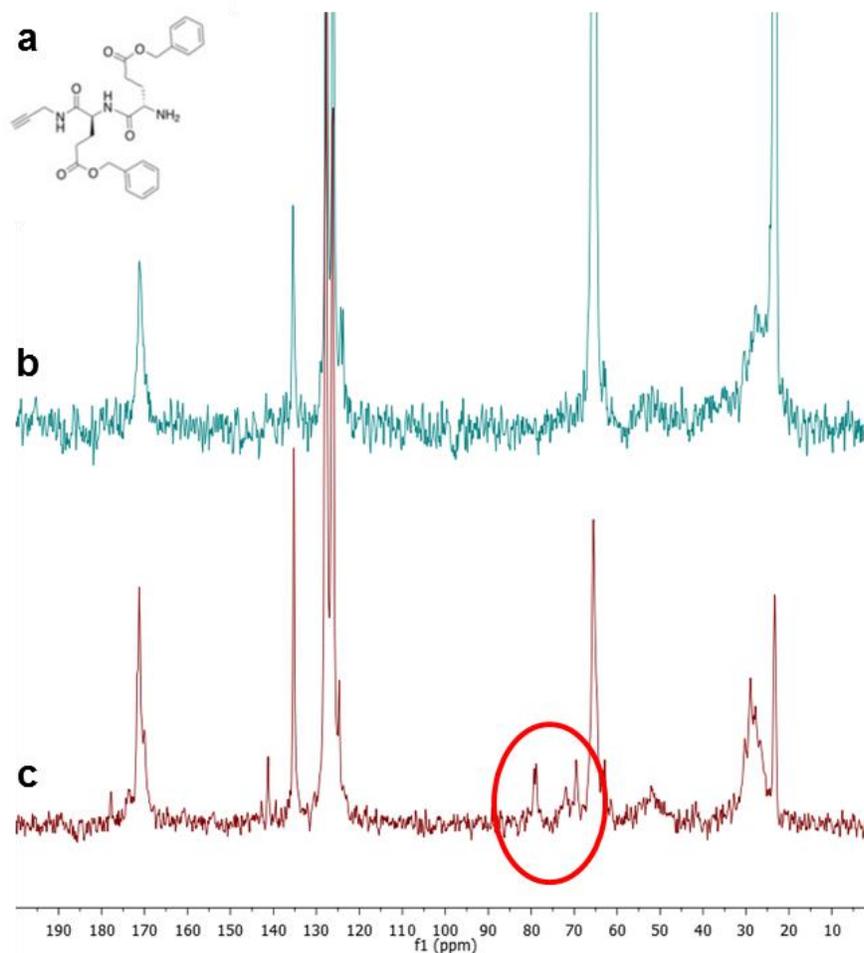


Figure 109: Etude en RMN 13C du DBLG. a) structure chimique du DBLG. b, Spectre d'auto-assemblage de nanoparticules de platine avec DBLG. c, spectre de DBLG seul.

Dans un deuxième temps, un PBLG analogue au PBLG4 mais sans alcyne a ensuite été synthétisé à partir de l'hexylamine, le PBLG-H. Après avoir mélangé ce polymère avec les NPs, l'imagerie MET révèle un système nettement moins structuré, avec des NPs libres et un arrangement discontinu de NPs au sein de lamelles plus grosses (figure 110). Ce résultat confirme ainsi l'importance de la fonction alcyne dans ce processus d'assemblage.

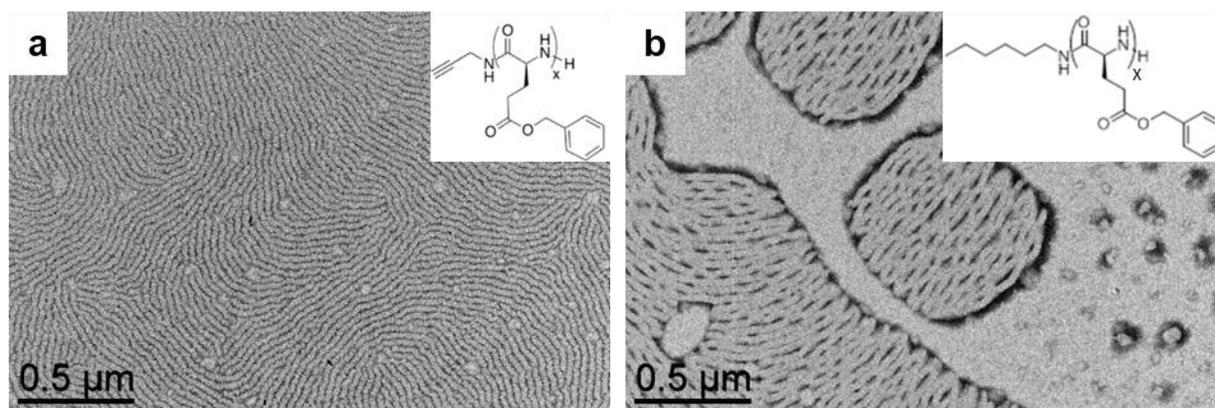


Figure 110: Auto-assemblage des nanoparticules de platine dirigé par du PBLG amorcé par a) la propargylamine b) par l'hexylamine.

Dans un dernier temps, la présence de liaisons de coordination entre les NPs et le polymère a été identifié par spectroscopie photoélectronique à rayons X (XPS) du N1s, en collaboration avec Jérôme Esvan de l'ENSIACET. L'échantillon est préparé sur des substrats en silice sur lequel on dépose une goutte de la solution qu'on laisse s'évaporer par la suite. L'apparition d'un nouveau pic à 398 eV à l'issue de l'assemblage révèle une coordination impliquant les liaisons peptidiques. Ces dernières sont révélées dans un échantillon contrôle de polymère libre à 400 eV. L'intensité relative du pic à 398 eV augmente de manière significative lorsque le nombre d'eq. d'unité monomère diminue (respectivement 12%, 33%, 45% pour 1eq, 0,5 eq et 0,05 eq: figure 111), confirmant une augmentation de la densité électronique sur l'azote des liaisons peptidiques du PBLG lors de l'ajout de NP.

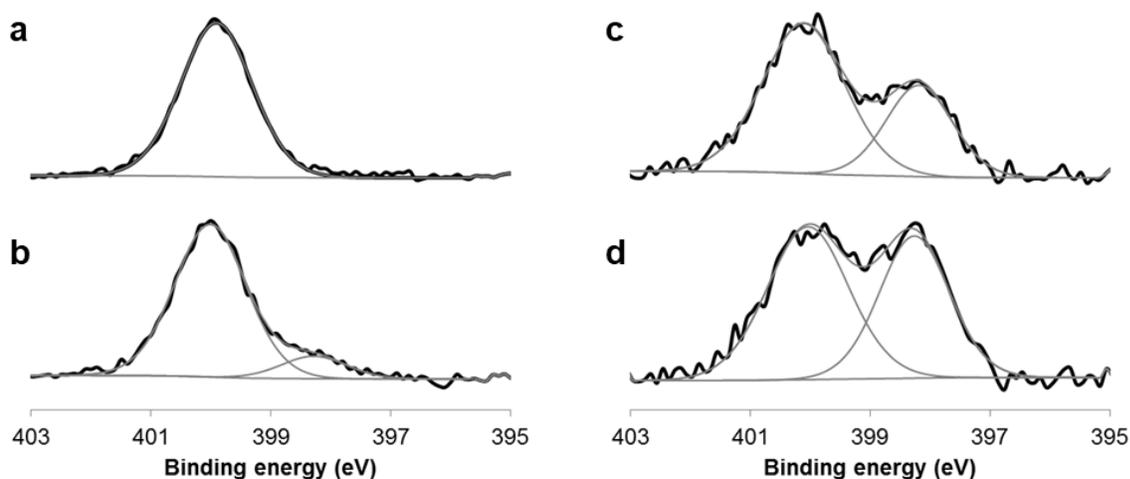


Figure 111: Spectres XPS à la limite N1s des assemblages entre les nanoparticules de platine et le PBLG4 à : a) PBLG4 seul. b) 1 eq. (12 % de composante à 398 eV) ; c) 0,5 eq. (33 % de composante à 398 eV) ; d) 0,05 eq. (45 % de composante à 398 eV).

D'un autre côté, les deux pics qui figurent sur tous les spectre XPS au seuil Pt4f correspondent respectivement au Pt (0) et au Pt oxydé (figure 112). En augmentant le nombre d'équivalent en unité monomère (pour 0,05 eq, 0,5 eq, 1 eq, 5 eq), nous pouvons observer une augmentation du pourcentage d'oxydation des surfaces de nanoparticules (respectivement, 18%, 19%, 26%, 28%,).

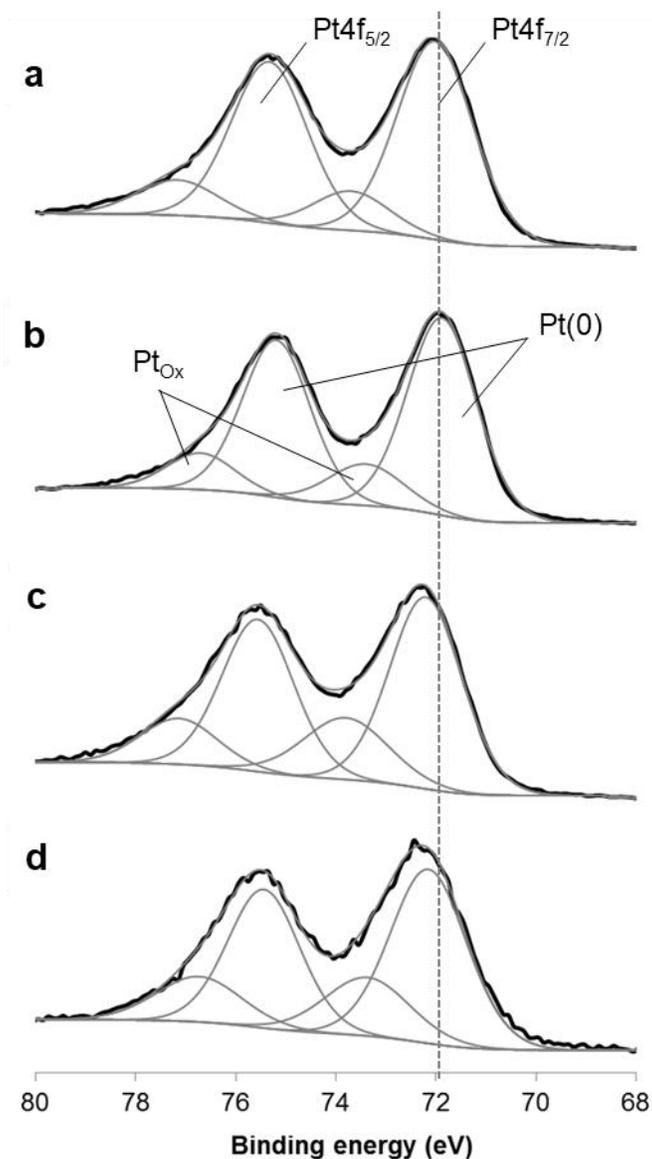


Figure 112: Spectres XPS à la limite Pt4f des assemblages entre les nanoparticules de platine et le PBLG4 à : a, 0,05 eq. ; b, 0,5 eq.; c, 1 eq.; d, 5 eq.

Sur les spectres IR faits sur les mêmes échantillons à différents nombres d'équivalent en unité monomère (0 eq., 0,05 eq., 0,5 eq. et 1 eq.) nous remarquons également un déplacement

progressif du pic de CO de 2040 cm^{-1} à 0 eq. jusqu'à 2041 cm^{-1} à 0,05 eq. et à 2045 cm^{-1} à 0,5 et 1 eq. (figure 113). Ce résultat confirme qu'une diminution de la densité électronique a lieu à la surface des NPs lors de l'ajout de PBLG. A partir des analyses IR, nous confirmons aussi que le PBLG garde sa structure en hélice car les pics amide I des liaisons peptidiques se situent à la même longueur d'onde pour tous les échantillons (1650 cm^{-1}).

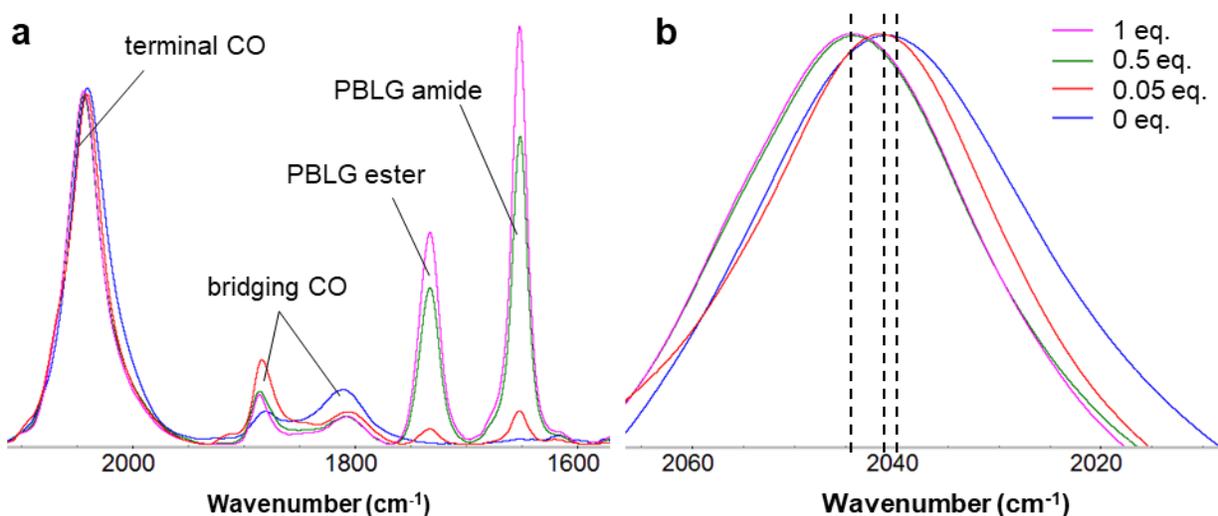


Figure 113 : a,b :spectres infrarouges du CO coordonné à la surface des nanoparticules et de la liaison peptidique du polymère dans les assemblages (à 0 eq., 0,05 eq., 0,5 eq. et 1 eq.).

Pour conclure, les mesures XPS au seuil Pt4f et l'évolution de la bande IR des CO vont dans le sens d'un appauvrissement de la densité électronique de surface lors de l'ajout progressif de PBLG. En parallèle, une partie de l'azote des liaisons peptidiques du PBLG se réduit en présence de nanoparticules. Ces différentes analyses révèlent le transfert électronique liée aux coordinations des liaisons peptidiques envers la surface de la NP, dans un contexte où des liaisons de coordination ont déjà été observé pour les amides dans des complexes moléculaires du platine.^{22,23} Cette étude indique donc que le polymère interagit avec la surface du NP à la fois par les groupes alcyne du polypeptide présents à son extrémité de chaîne mais aussi avec ses liaisons peptidiques.

4.2. Première étape d'auto-assemblage

Afin de donner un aperçu du mécanisme de formation des lamelles, une étude en fonction du temps a été réalisée avec le PBLG3 et le PBLG4 (figure 114). Bien que le temps d'assemblage standard est fixé depuis le début de cette étude à 2 h pour être sûr d'atteindre un état stable

(figure 114 a,b), nous avons remarqué que la structure lamellaire était déjà présente après quelques secondes d'agitation, même si la structuration paraît nettement moins avancée (figure 114 c, d). Nous avons aussi confirmé une préstructuration des polymères déposés seuls, en déposant du PBLG sur la grille MET avant d'ajouter des NPs (figure 114 e,f). Les clichés révèlent un début de décoration de ces zones préstructurées par les NPs, qui vont alors interagir et se coordonner aux groupes fonctionnels du polymère peptidique.

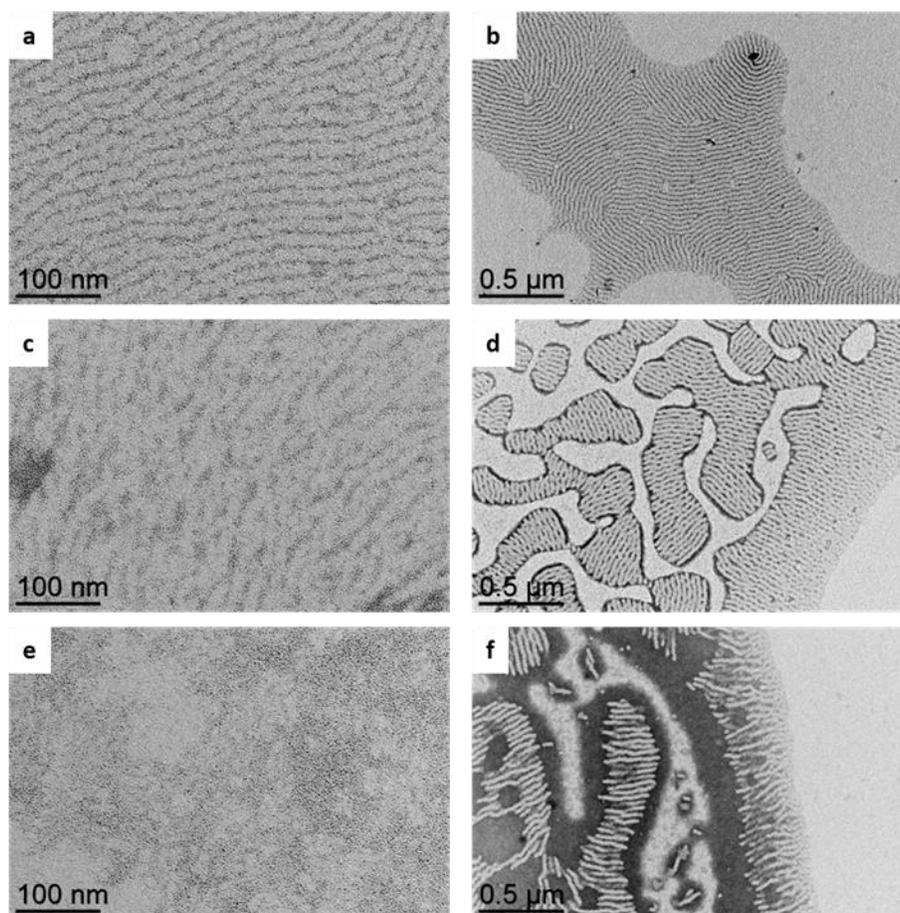


Figure 114: Image MET d'auto-assemblages entre des nanoparticules de platine et des a, c, e : PBLG3 ; b, d, f : PBLG4 : a, b : après 2 h de réaction. c, d : après 5 s de réaction. e, f : après une fraction de seconde de réaction

4.3. Modèle proposé de l'auto-assemblage

En général, les systèmes homopolymères-NP ne donnent pas des matériaux nanostructurés étendus mais plutôt des NPs qui décorent le polymère.²⁴ Nous pensons que nos résultats montrant ce type de structures peuvent s'expliquer par le fait que les polypeptides adoptent une conformation secondaire ordonnée en hélice α , qui interagit spontanément avec la surface des nanoparticules et qui s'aligne les unes avec les autres suivant un comportement de cristaux

liquides nématiques.⁶ L'addition de NPs n'entraîne pas une simple décoration du cristal liquide,^{25,26} mais une déstructuration de certaines hélices qui se produit quand une liaison de coordination s'établit entre les liaisons peptidiques et la surface des NPs. Cette association NP/polymère génère alors une population de polymère moins structurés et par conséquent, le système devient formé de deux phases : la phase hybride NP/polymère en « pelote statistique » et la phase en hélices alignées. La démixtion de ces deux phases est ensuite facilitée par la coordination des groupes alcynes terminaux avec la surface des NP, et conduit à un meilleur alignement anisotrope des NPs associés aux polymères déstructurés (figure 115).

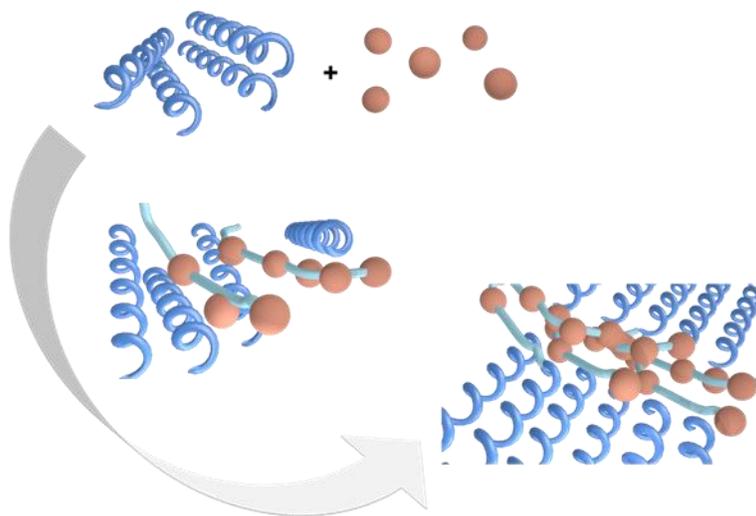


Figure 115: Processus d'auto-assemblage des nanoparticules de platine orienté par du PBLG. Les hélices α s'alignent spontanément dans du THF. En interaction avec les NPs une partie des hélices se déstructure donnant lieu à des « pelotes statistiques »

5. Effet de l'eau

La physico-chimie fournit des outils supramoléculaires qui permettent de moduler les interactions entre des particules colloïdales, une fois leur dispersion stabilisée. L'assemblage réversible en phase liquide de nanoparticules d'or en superstructures tridimensionnelles, à titre d'exemple, peut être réalisé en appliquant une variété de forces d'attraction: des interactions dipolaires entre des molécules de ligand induites par la lumière,²⁷ des interactions électrostatiques entre les particules de charge opposée ou des liaisons hydrogènes réversibles entre des molécules d'ADN greffées.²⁸ Il est intéressant de noter que l'auto-assemblage réversible des nanoparticules guidé par les solvants, qui a souvent été intuitivement associé à des effets hydrophobes, n'est pas encore très bien défini.²⁹ L'origine des interactions hydrophobes est liée

au réarrangement des molécules d'eau lorsque deux espèces hydrophobes se rapprochent l'une de l'autre. Liz-Marzan et al.³⁰ ont par exemple montré que les nanoparticules d'or sphériques stabilisées par du polystyrène (PS) dispersées dans le tétrahydrofurane (THF) peuvent former des agrégats par addition d'eau, qui est un mauvais solvant pour le PS. L'agrégation des nanoparticules d'or revêtues de polystyrène dans le mélange THF/eau peut être expliquée quantitativement en considérant que la force d'attraction dominante est due à des interactions hydrophobes. Dans le THF pur, la répulsion entre les chaînes de polymères et les particules adjacentes surmonte les interactions attractives de Van der Waals.³¹ Cependant, en présence d'eau, les chaînes de polystyrène hydrophobe se compriment et s'attirent mutuellement pour expulser les molécules du solvant (eau et THF) et minimiser ainsi l'énergie libre du système. Pour tester l'effet de l'eau sur la morphologie de l'auto-assemblage et sur les liaisons hydrogène existantes au sein de nos systèmes lamellaires, 5% du volume total d'eau ont été ajoutés à nos expériences d'auto-assemblage. De ce nouveau milieu, des clichés TEM sont réalisés où nous découvrons que les lamelles évoluent pour former des objets sphériques qui ressemblent à des vésicules (figure 116). La formation de ces structurations sphériques s'est avérée réversible : par simple ajout de tamis moléculaire qui recapture de l'eau, des clichés MET montre que nous retrouvons un état initial de structuration en lamelles.

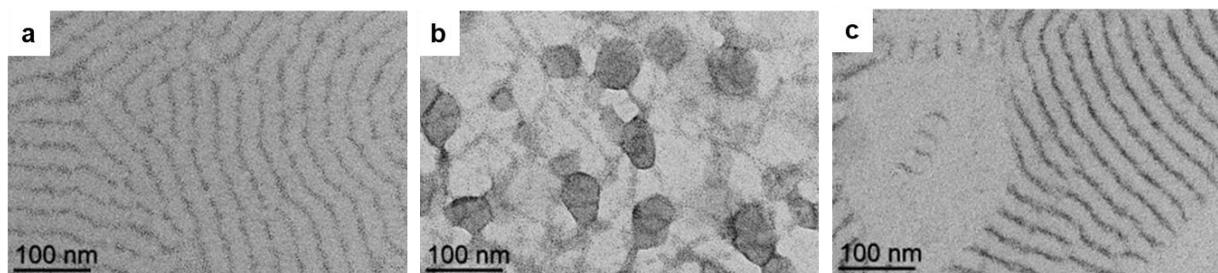


Figure 116: a) Auto-assemblage des NPs de Pt guidé par PBLG-4, b) déstructuration des lamelles suite à l'ajout de l'eau, c) réapparition des lamelles après l'ajout du tamis moléculaire.

6. Généralisation à d'autres polymères

Pour mieux étudier les systèmes d'auto-assemblage et pour comprendre à quel point les morphologies obtenues sont spécifiques à l'utilisation du PBLG, **des expériences supplémentaires ont été mise en œuvre pour comparer le PBLG à d'autres polypeptides.** Pour ce faire, nous avons utilisé les dérivés obtenus à partir du PBLG dont les synthèses sont

présentées au deuxième chapitre de ce travail de thèse et nous les avons mélangés aux même particules "nues" de platines.

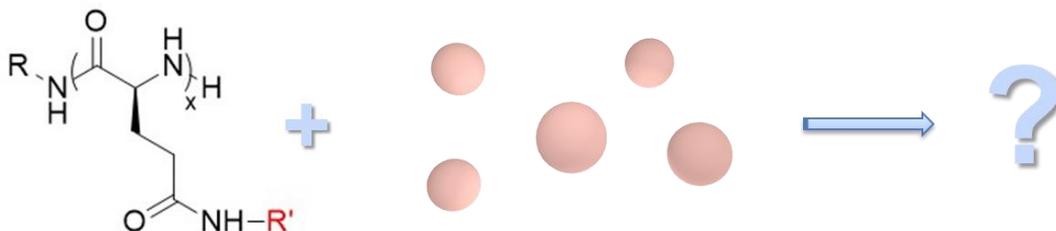


Figure 117: Auto-assemblage des nanoparticules de Pt avec les dérivés du PBLG.

Comme nous l'avons vu précédemment au paragraphe 4.1 de ce chapitre, les groupements alcyne sont de bons ligands pour la surface de ces NPs de Pt lorsqu'ils sont présents en bout de chaîne (introduits lors de l'étape d'amorçage). Dans le cadre de ces travaux supplémentaires, nous avons d'abord voulu étudier l'influence de ce type de groupement quand ils sont introduits sur les chaînes latérales d'un polymère similaire au PBLG. Un poly(γ -propargyl-*L*-glutamate) (PPLG) a été préparé dans le cadre d'un autre travail de recherche mené par M. NGuyen au LCC et possédant un degré de polymérisation de 120.³² Nous avons utilisé ce PPLG (n d'eq. = 0,5) dans des expériences d'auto-assemblage menées dans le THF avec des NPs de Pt, un solvant dans lequel, à l'instar du PBLG, le PPLG adopte une structure en hélice α . A l'issue de l'auto-assemblage, une goutte du milieu d'assemblage est séchée sur une grille de MET pour réaliser des clichés microscopiques. Ces analyses nous ont permis d'observer que contrairement au PBLG, le PPLG disperse de façon homogène les NPs, et que la plus grande coordination introduite sur les chaînes latérales du polypeptide inhibe la formation des lamelles observées avec le PBLG (figure 118 b). L'hydrolyse de ces mêmes chaînes latérales en fonctions acides carboxyliques résulte en de l'acide poly(*L*-glutamique) (PGA) qui sous sa forme acide est lui aussi soluble dans le THF (où il adopte une structuration en hélice). Des expériences similaires d'auto-assemblage nous indiquent que le PGA n'aboutit pas, lui non plus, à une structuration en lamelles des NPs de Pt alors que les fonctions acides carboxyliques (contrairement aux carboxylates) sont dans ce dernier cas de mauvais ligands de chimie de coordination (figure 118 c).

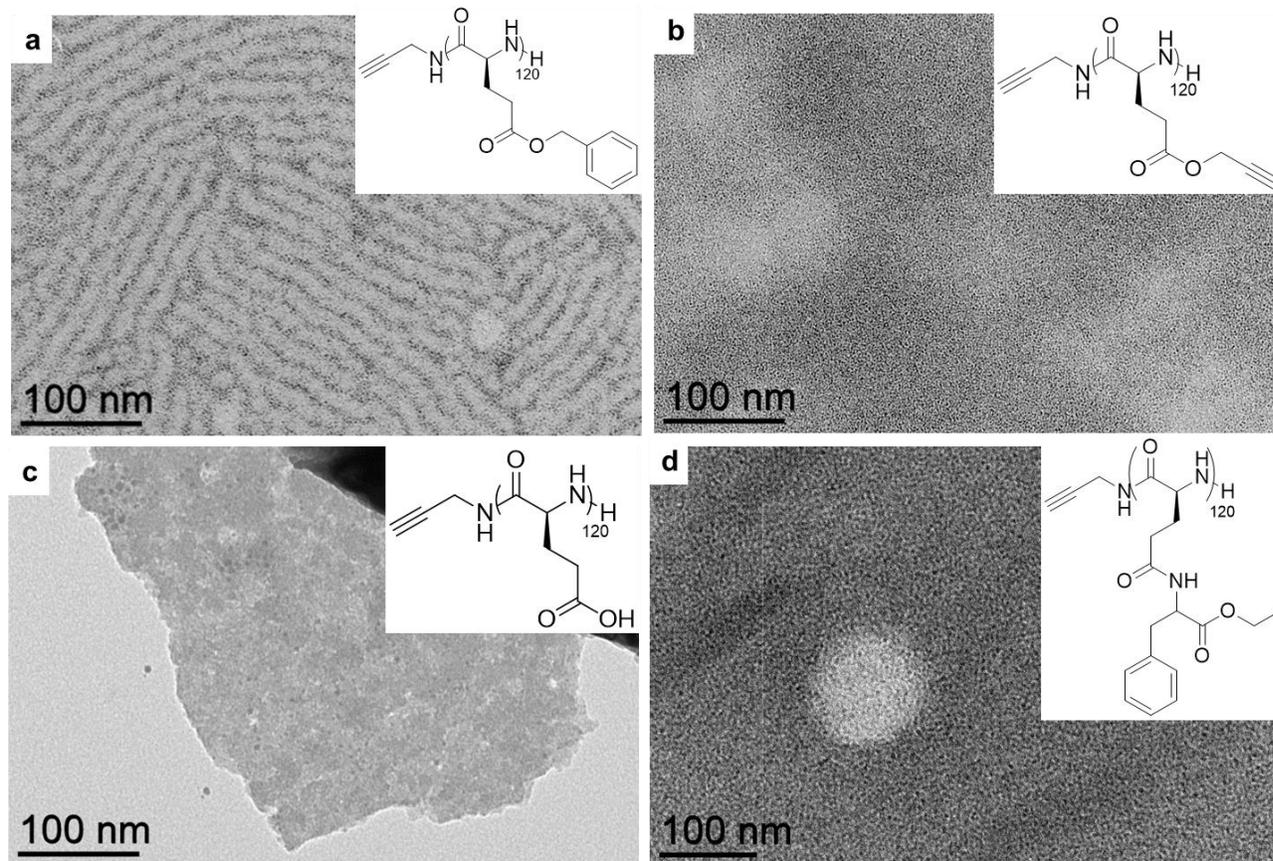


Figure 118: Auto-assemblage des NPs de Pt avec 0,5 eq de a) PBLG, b) PPLG, c) PGA, d) PPhLQ dans du THF.

Un dernier polymère se rapprochant du PBLG est alors préparé à partir de celui-ci via la méthodologie de couplage PPM développée dans le chapitre 2 de ce chapitre de thèse. Le PPhLQ est un polypeptide qui contient une double chiralité et plusieurs liaisons peptidiques et des fonctions amides qui établissent des liaisons de coordination avec la surface des NPs. Comme le montre le cliché MET, le PPhLQ disperse les NPs d'une manière homogène en stabilisant leurs surfaces et en inhibant leurs coalescences (figure 118 d). Néanmoins, ce polymère comme le PPLG ne génère pas une structuration des NPs. Ces premiers résultats obtenus avec des polymères dont la structure chimique est légèrement différente de celle du PBLG nous indiquent que l'auto-assemblage que nous avons observé est pour le moment spécifique. La substitution du noyau benzyl (PPLG), son hydrolyse (PGA) ou bien la modification de l'espaceur qui le relie au polypeptide (PPhLQ) sont trois designs macromoléculaires qui dans chaque cas résulte d'une perte de la structuration en lamelles.

Motivé par le fait de comprendre d'avantage l'impact spécifique du lien ester des chaînes latérales du PBLG dans ce processus d'auto-assemblage, un dérivé Poly(γ -Benzyl-*L*-glutamine) (PBLQ) a ensuite été synthétisé pour introduire des liens amides au lieu des liens esters sur ces chaînes latérales. Le polymère résultant n'est plus soluble dans le THF, le milieu solvant dans lequel les expériences d'auto-assemblage sont menées. Le PBLQ est soluble dans le DMF mais ce n'est pas un bon solvant pour les NPs de Pts qui, comme nous l'avons vu, coordinent facilement les liaisons peptidiques du PBLG. Nous avons alors adapté nos expériences d'auto-assemblage en les menant dans un mélange THF/HFIP (Volume HFIP = 25% du volume total) pour compatibiliser le PBLQ et les NPs. Nous avons d'abord étudié l'effet de HFIP sur les NPs nues qui ont tendances à coalescer par rapport à celles dispersées dans du THF uniquement (figure 119).

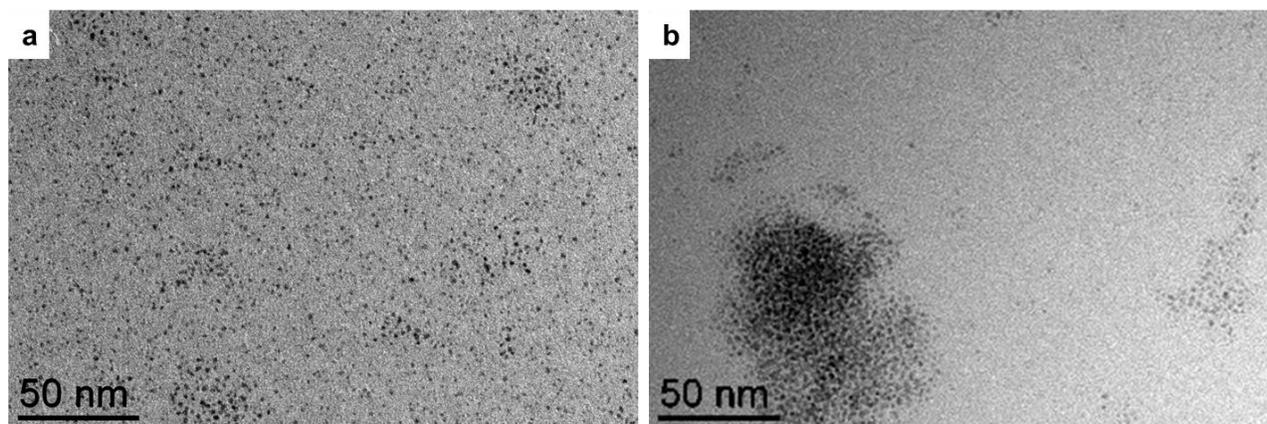


Figure 119: NPs de Pt nues dans a) THF, b) un mélange de THF/HFIP

Puis, nous avons réalisé notre auto-assemblage avec du PBLG (DP 120, 0,5 eq) dans ce même mélange de solvant (figure 120 a). L'impact de HFIP s'avère plus important que prévu : nous n'observons plus la formation des lamelles et de façon surprenante cette expérience d'auto-assemblage résulte en la formation de bâtonnets métalliques correspondant à une coalescence contrôlée de NPs. Nous pensons que ce résultat s'explique par le fait que la formation des lamelles nécessite un PBLG structuré en hélice, une structuration qui est perdue en interaction avec les NPs. Comme l'ajout de HFIP peut déstructurer le polypeptide, ce solvant influence dramatiquement cette séparation de phase induite par les NPs dans le THF.³³ Malgré ces différences, nous avons mené une expérience d'auto-assemblage avec le PBLQ dans le mélange THF/HFIP ($V_{\text{HFIP}} = 25\% V_{\text{T}}$): les images MET du milieu nous montrent que la formation des

bâtonnets, préalablement observés avec le PBLG, est influencé par la substitution des chaînes latérales avec un groupement amide (figure 120 a). De façon similaires, les autres polypeptides préparés dans le cadre de cette thèse par la méthodologie PPM et présenté dans le chapitre 2 ont tous des solubilités dans le THF réduites (à part pour le PPhLQ présenté plus haut). Tous ces polymères ont donc été utilisés dans des expériences d'auto-assemblages menées dans un mélange THF/HFIP. A l'issu de nos observations en MET, nous pouvons conclure que en couplant des **groupements aromatiques** (PBLQ, PZEDALQ) (figure 120 c, d) ou même des **amines aromatiques** (PPiLQ) (figure 120 b) qui sont des coordinants plus forts, nous ne remarquons pas de formation de structure ou d'organisation des NPs de Pt. A l'inverse, nous pouvons voir que plus les chaînes latérales coordinent la surface des NPs et plus ces dernières se retrouvent dispersées de façon homogène dans le nanocomposite.

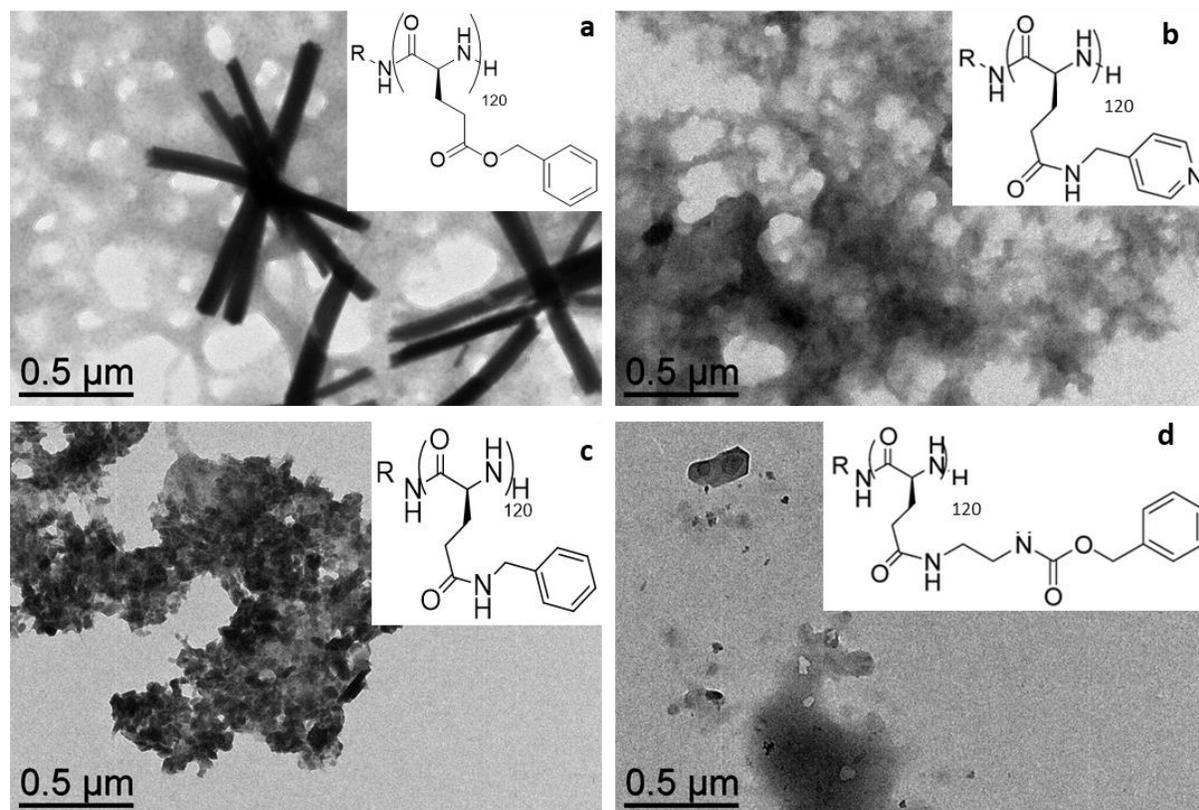


Figure 120: Auto-assemblage des NPs de Pt avec 0,5 eq de a) PBLG, b) PPiLQ, c) PBLQ, d) PZEDALQ dans un mélange HFIP/THF.

Le processus d'auto-assemblage en lamelle nécessite donc des hélices peu coordonnées (PBLG et pas PPLG) et l'utilisation de solvants non destructurants pour les polymères. La reproduction de la structuration en lamelles observée avec le PBLG reste un enjeu scientifique à ce stade et

nécessite sûrement la préparation de nouveaux polypeptides adoptant une structuration en hélice dans le THF.

7. Mesures d'impédance

Après avoir synthétisé les matériaux hybrides nous avons étudié l'effet de structuration en lamelles sur les propriétés électriques des matériaux hybrides PBLG - NPs de Pt. Pour se faire, nous avons eu recours à la spectroscopie d'impédance. C'est une méthode intéressante pour caractériser de nombreuses propriétés électriques des matériaux et leurs interfaces avec des électrodes conductrices. Elle peut être utilisée pour étudier la dynamique des charges mobiles au sein des matériaux massifs ou aux régions interfaciales de tout type de matériau solide ou liquide. Les mesures électriques visant à évaluer le comportement des matériaux sont généralement effectuées à l'aide des cellules ayant deux électrodes identiques déposées sur les faces d'un échantillon. Elles se font en appliquant un stimulus électrique (une tension ou un courant) alternatif aux électrodes et en observant la réponse (le courant ou la tension résultants). L'approche la plus courante et la plus standard consiste à mesurer le déphasage et l'amplitude, ou les parties réelles et imaginaires, du courant résultant à une fréquence donnée en utilisant soit un circuit analogique soit une analyse de la réponse par transformée de Fourier rapide (FFT). Il existe des instruments commerciaux qui mesurent automatiquement l'impédance en fonction de la fréquence dont la gamme de fréquences varie entre 1 mHz à 1 MHz et est facilement interfacée avec un ordinateur.³⁴

Une impédance $Z(\omega) = Z' + jZ''$ est une quantité vectorielle qui peut être tracée dans le plan avec des coordonnées rectangulaires ou polaires, appelée courbe de Nyquist.

$$\text{Re}(Z) = Z' = |Z| \cos \theta \text{ et } \text{Im}(Z) = Z'' = |Z| \sin \theta$$

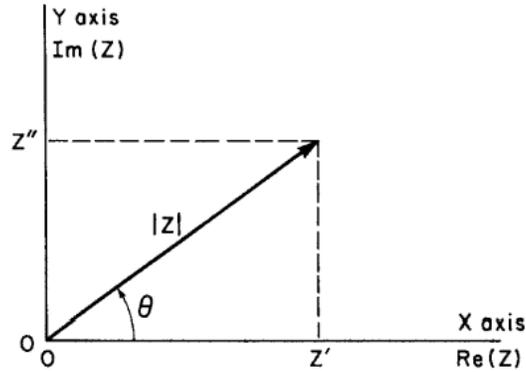


Figure 121: Spectre de $Im(Z)$ en fonction de $Re(Z)$.

Une analyse des processus de transport de charge susceptibles d'être présents dans une cellule expérimentale suggère souvent un circuit équivalent de résistances et de capacités. Deux exemples de circuit sont présentés en figure 122.

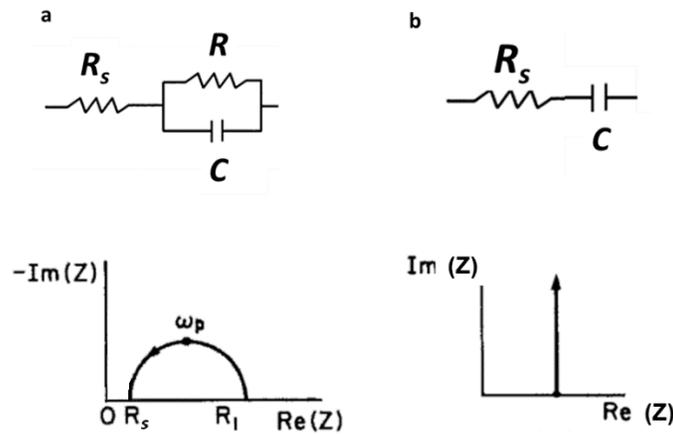


Figure 122: Types de circuits électriques : a, résistance et capacité en parallèle. b, résistance et capacité en série avec les spectres d'impédance correspondants

La figure 122 a présente un circuit de capacité et de résistance en parallèle avec la courbe de Nyquist correspondante : chaque point de la courbe d'impédance de Nyquist (ici la courbe de $Re(Z)$ est représentée en fonction de $-Im(Z)$) correspond à une fréquence spécifique (les points de haute et de basse fréquence correspondent respectivement aux valeurs basse et haute de $Re(Z)$). La figure 122 b présente le circuit en série ainsi que le diagramme correspondant.

La spectroscopie d'impédance est utilisée soit pour des mesures électrochimiques en solution aqueuse soit pour mesurer le transport de charge à l'état solide. Nous nous intéressons dans le cadre de ce travail au deuxième cas.

Les mesures d'impédance sur nos systèmes lamellaires ont été effectuées en collaboration avec Jérémie Grisolia et Louis Merle de l'équipe Nanomag du LPCNO. Pour cela, une goutte de solution contenant les auto-assemblages a été évaporée sur des peignes interdigités séparés de 5 μm . Ces peignes sont connectés au spectromètre et servent d'électrodes pour les mesures.

Sur les systèmes lamellaires formés par des NPs de Pt et du PBLG 4 nous avons réalisé des mesures d'impédance en fonction de la température (figure 123).

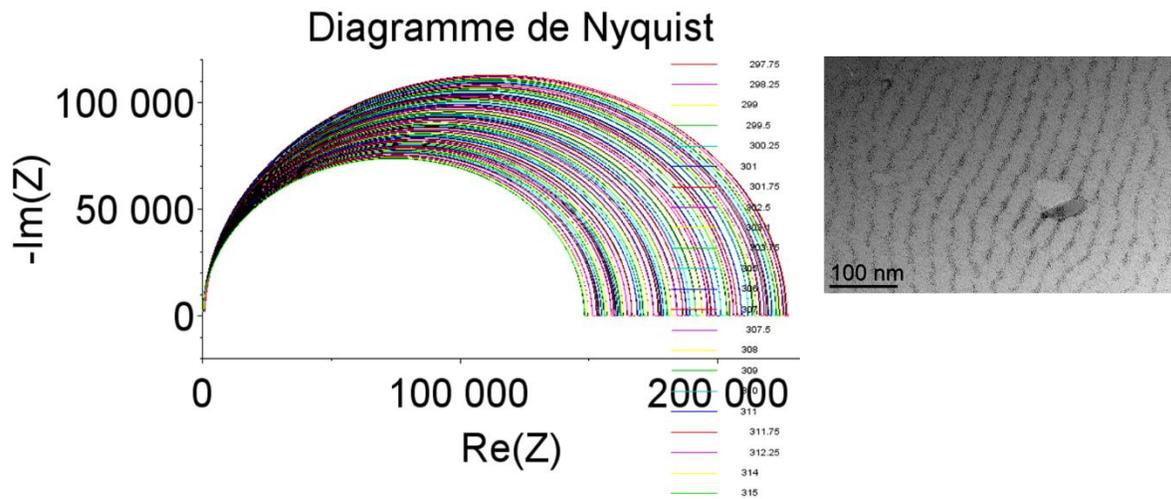


Figure 123: Diagramme de Nyquist de $-\text{Im}(Z) = f(\text{Re}(Z))$ en fonction de la température correspondant à l'échantillon NPs de Pt-PBLG4.

En augmentant la température nous remarquons que la résistance augmente et la capacité diminue. A partir du diagramme du Nyquist nous avons tracé les courbes de $\text{Re}(Z)$ et $-\text{Im}(Z)$ en fonction de la fréquence (figure 124).

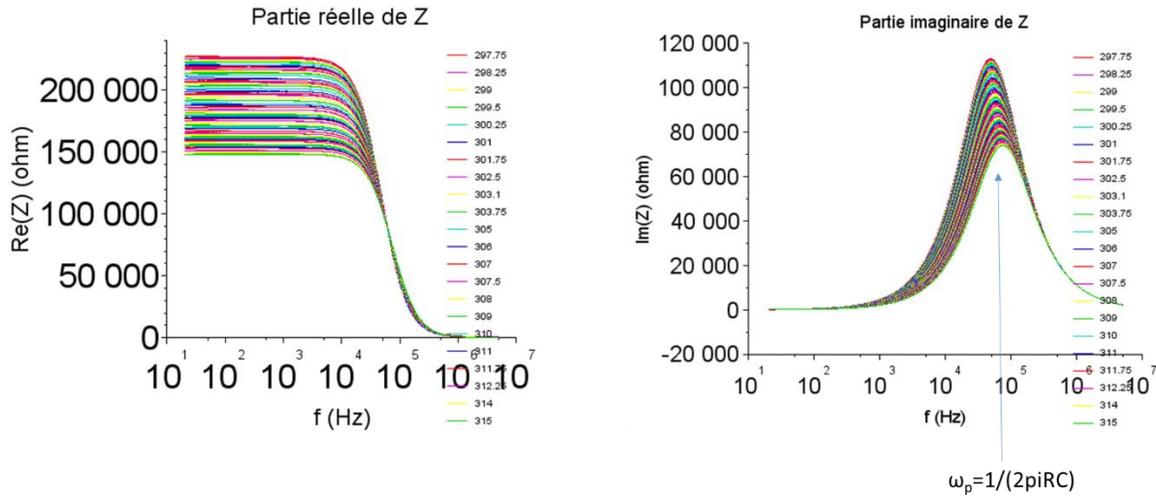


Figure 124 : Courbe de $Re(Z)$ en fonction de la fréquence (à gauche) et de $Im(Z)$ en fonction de la fréquence (à droite) extraite du diagramme de Nyquist.

A partir de ces courbes nous avons collecté les valeurs de ω_p et nous avons tracé la courbe du $\ln(\omega_p)$ en fonction de $1000/T$ (figure 125) tel que :

$$\omega_p = Ce^{-1000 Ea/T}$$

Avec : E_a est l'énergie d'activation et la pente de la courbe suivante

C : constante

T : température

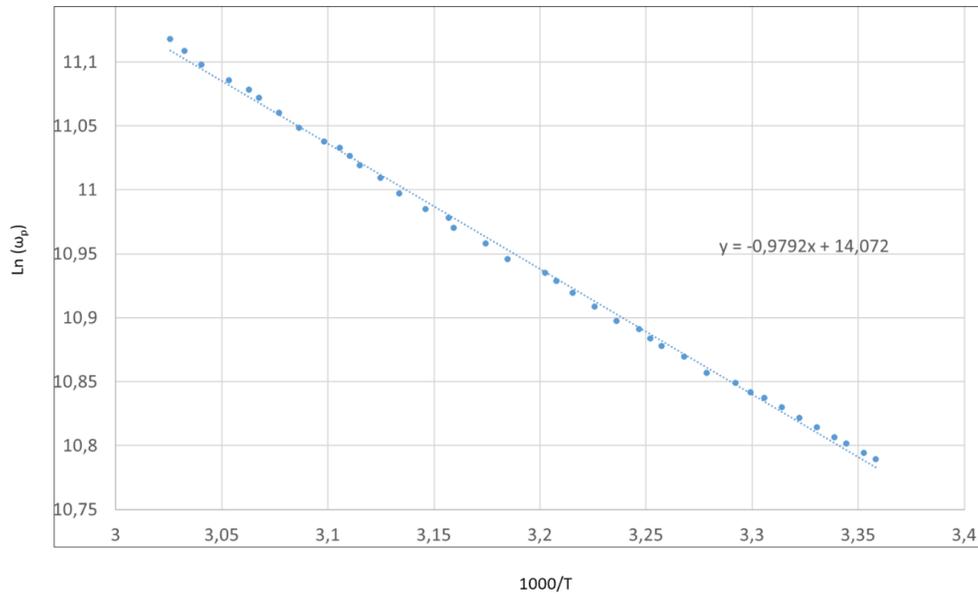


Figure 125 : courbe de $\ln(\omega_p) = f(1000/T)$

Dans ce cas précis des systèmes formés par des lamelles de NPs de Pt-PBLG4, la pente est égale à $-0,98$ eV. L'analyse aboutissant à l'énergie d'activation de la circulation des électrons à travers le système hybride s'est avérée robuste, car nous avons obtenu des valeurs comparables en changeant de peigne de mesure. En effet, les valeurs absolues des résistances et capacités mesurées et des courbes de Nyquist qui en résulte varient fortement d'un peigne à l'autre pour un même dépôt d'échantillon, car les dépôts sont inhomogènes entre les électrodes. En revanche, le fait de remonter à une valeur intrinsèque au système, telle que l'énergie d'activation, permet de s'affranchir de ces problèmes d'inhomogénéité fréquemment rencontrés lors de mesures électriques sur des auto-assemblages de nanoparticules. Il devient par conséquent possible de comparer des échantillons entre eux, comme par exemple la série de systèmes hybrides avec PBLG2, PBLG3, PBL4, PBLG5. Par ailleurs, le PBLG est connu pour avoir des propriétés piézoélectriques. Nous pouvons donc espérer que le polymère peptidique se déforme lorsqu'une tension continue est appliquée. Cette déformation pourrait donc impliquer une modification des distances interparticulaires et donc des propriétés de transport du système. Des mesures de spectroscopie d'impédance en présence d'une tension continue croissante sont en cours pour les quatre système hybrides nanostructurés présentés précédemment.

8. Conclusion et perspectives

Les résultats de notre étude d'auto-assemblage, dans ce chapitre, montrent qu'il est possible de générer facilement des structures étendues et anisotrope composés de NP de platine dans des assemblages lamellaires, par simple mélange avec des homopolymères peptidiques préstructurés en hélice. Peut-être même encore plus intéressant, notre étude montre qu'il est possible de modifier les distances à l'échelle nanométrique de ces superstructures lamellaire en faisant simplement varier la masse molaire de l'homopolymère utilisé, le PBLG. Le PBLG a donc été efficacement utilisé pour guider l'auto-assemblage de nanoparticules de platine, quand elles sont préformées. La combinaison de ces deux blocs, organique et inorganique, a généré la formation d'un matériau hybride conduisant à l'élaboration de réseaux lamellaires bidimensionnels. Nous avons prouvé qu'à l'inverse de méthodes plus classiques d'auto-assemblage, qui consistent à décorer des matrices de copolymères diblocs par des NPs métalliques, notre approche met en jeu activement les deux éléments pendant le processus d'auto-assemblage. La stabilité des matériaux obtenus est assurée par des liaisons de coordination spécifiques entre les groupements

fonctionnels du polymère et la surface des nanoparticules. En modulant la taille des polymères, il a été possible de contrôler l'espace entre les lamelles, une modification structurale clé qui permet de modifier les propriétés électriques des nanocomposites.

Des tests préliminaires ont été menés pour voir comment il était possible d'étendre les résultats de cette étude à d'autres types de NPs. Nous avons par exemple essayé d'organiser/disperser des NPs de FeC avec des PBLG. Contrairement aux NPs de Pt qui sont ultra petites (2 nm), les NPs de FeC font 14 nm (figure 126) et elles contiennent de l'acide palmitique à leurs surfaces pour leurs stabilisations. Après les avoir mélangés au PBLG et avoir attendu 2H, des prélèvements ont donné lieu à des observations microscopiques au MET.

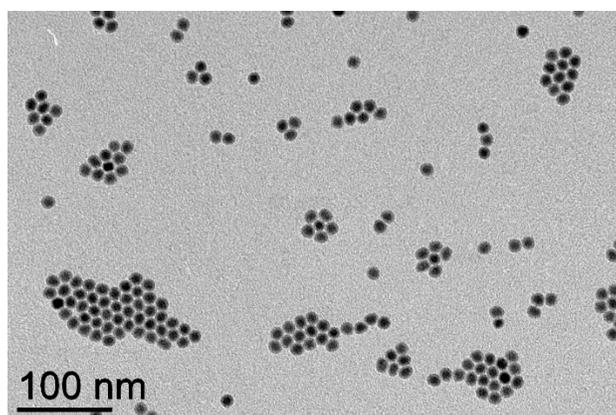


Figure 126: NPs de FeC stabilisées par l'acide palmitique

L'image MET d'un contrôle sans polymère en figure 126 montre qu'on a obtenu des NPs dispersées, sphériques et homogènes en taille mais pas structurées. Avec le polymère, nous avons commencé par étudier l'effet du degré de polymérisation tout en fixant le nombre d'équivalent à 0,5 (nombre d'équivalent avec lequel on a obtenu les systèmes lamellaires les mieux structurés avec les NPs de Pt) (figure 127). Nous avons remarqué un début de structuration plus marqué pour le PBLG4 qui possède un DP égal à 217. En continuant à étudier spécifiquement ce polymère, nous avons alors fait varier le nombre d'équivalent stœchiométrique en unité monomère.

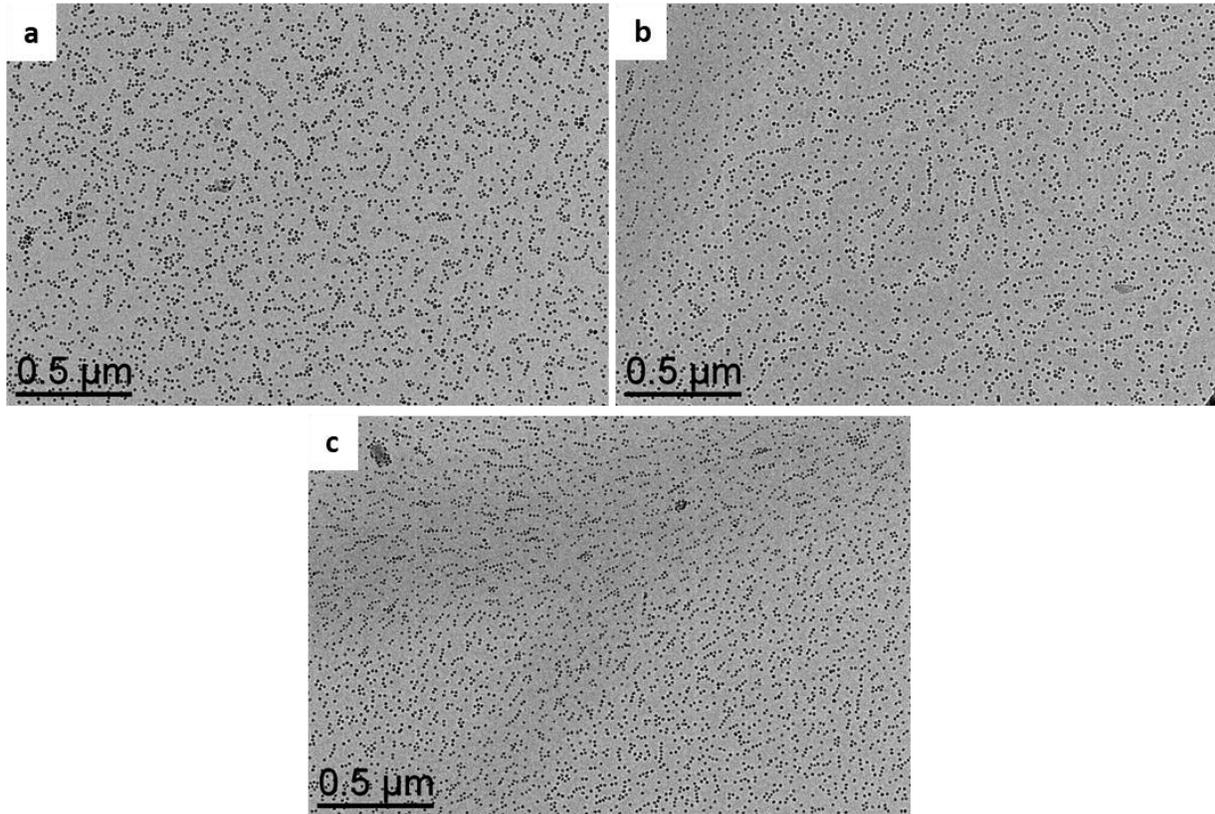


Figure 127: Auto-assemblage de NPs de FeC avec 0,5 eq de a) PBLG-2, b) PBLG-3, c) PBLG-4

A un nombre d'équivalent égal à 0,25 nous ne remarquons pas de structuration des NPs (figure 128 a). Le système commence à se structurer en lamelles à partir de n d'eq. égal à 0,5 (figure 128 b). Les lamelles apparaissent plus visibles et les NPs mieux structurées à n d'eq. égal à 2.(figure 128 e).

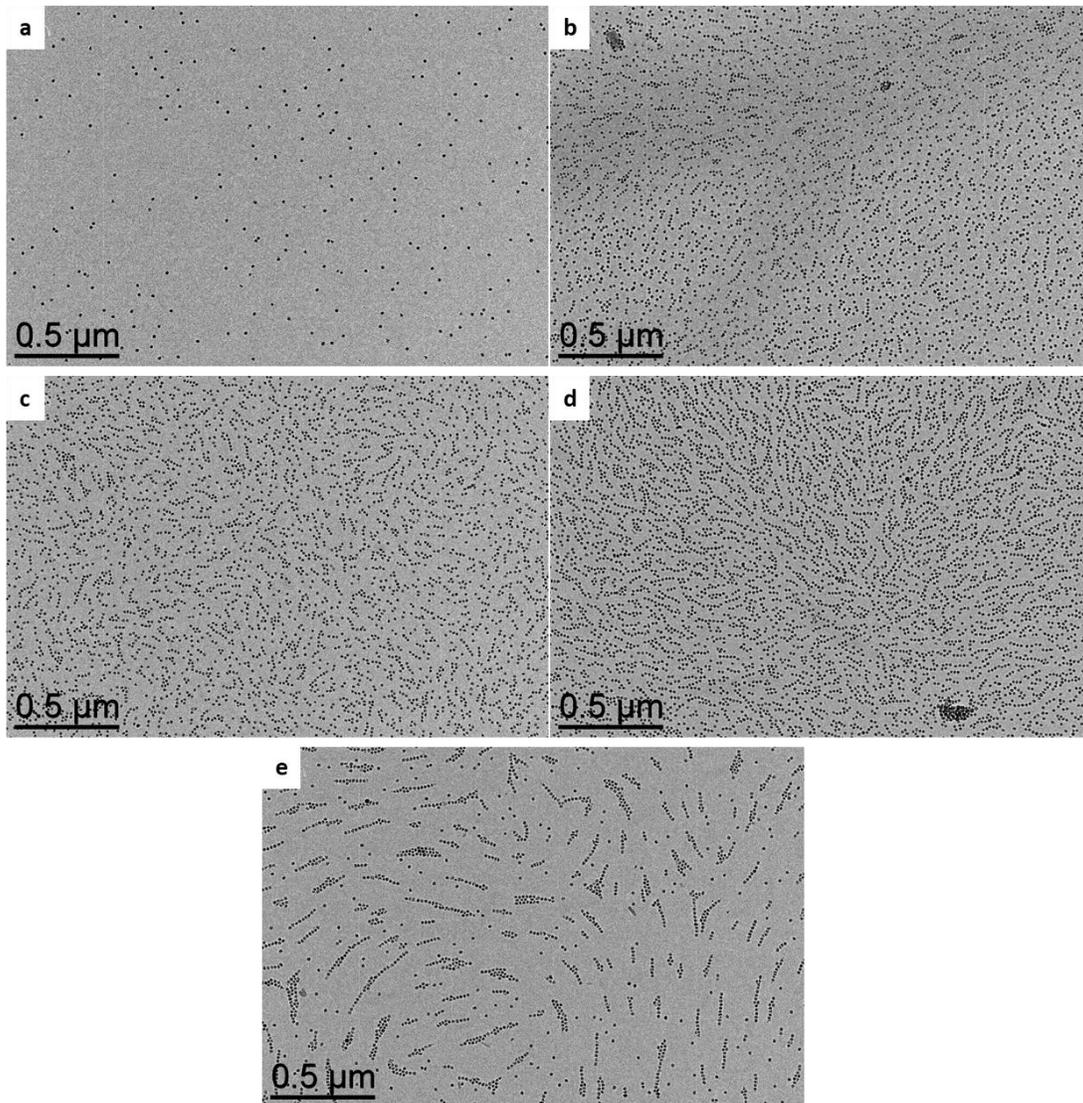


Figure 128: Auto-assemblage de NPs de FeC avec a) 0,25 eq, b) 0,5 eq, c) 1 eq, d) 1,5 eq, e) 2 eq.

Nous envisageons, avec ces nouveaux systèmes, d'étudier l'effet de la structuration sur les propriétés de chauffage magnétique et ceci en faisant des mesures de SAR qui donne la puissance de chauffe en fonction du champ magnétique appliqué.³⁶

1. Darling, S. B. Directing the self-assembly of block copolymers. *Progress in Polymer Science* **32**, 1152–1204 (2007).
2. Mai, Y. & Eisenberg, A. Self-assembly of block copolymers. *Chemical Society Reviews* **41**, 5969–5985 (2012).
3. Jain, S. & Bates, F. S. On the Origins of Morphological Complexity in Block Copolymer Surfactants. *Science* **300**, 460–464 (2003).
4. Hickey, R. J., Haynes, A. S., Kikkawa, J. M. & Park, S.-J. Controlling the Self-Assembly Structure of Magnetic Nanoparticles and Amphiphilic Block-Copolymers: From Micelles to Vesicles. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 1517–1525 (2011).
5. Zhang, L., Lin, J. & Lin, S. Self-Assembly Behavior of Amphiphilic Block Copolymer/Nanoparticle Mixture in Dilute Solution Studied by Self-Consistent-Field Theory/Density Functional Theory. *Macromolecules* **40**, 5582–5592 (2007).
6. Klok, H.-A., Langenwalter, J. F. & Lecommandoux, S. Self-Assembly of Peptide-Based Diblock Oligomers. *Macromolecules* **33**, 7819–7826 (2000).
7. Cai, C., Wang, L., Lin, J. & Zhang, X. Morphology Transformation of Hybrid Micelles Self-Assembled from Rod–Coil Block Copolymer and Nanoparticles. *Langmuir* **28**, 4515–4524 (2012).
8. Agut, W., Taton, D., Brûlet, A., Sandre, O. & Lecommandoux, S. Depletion induced vesicle-to-micelle transition from self-assembled rod–coil diblock copolymers with spherical magnetic nanoparticles. *Soft Matter* **7**, 9744–9750 (2011).
9. Haryono, A. & Binder, W. H. Controlled Arrangement of Nanoparticle Arrays in Block-Copolymer Domains. *Small* **2**, 600–611 (2006).

10. Morikawa, M. & Kimizuka, N. Spatially controlled self-assembly of gold nanoparticles encased in α -helical polypeptide nanospheres. *Chem. Commun.* 4866–4868 (2005).
11. Shim, J.-Y. & Gupta, V. K. Reversible aggregation of gold nanoparticles induced by pH dependent conformational transitions of a self-assembled polypeptide. *Journal of Colloid and Interface Science* **316**, 977–983 (2007).
12. Tricard, S. *et al.* Chemical tuning of Coulomb blockade at room-temperature in ultra-small platinum nanoparticle self-assemblies. *Mater. Horiz.* **4**, 487–492 (2017).
13. Bellomo, E. G., Wyrsta, M. D., Pakstis, L., Pochan, D. J. & Deming, T. J. Stimuli-responsive polypeptide vesicles by conformation-specific assembly. *Nature Mater* **3**, 244–248 (2004).
14. Bonduelle, C. Secondary structures of synthetic polypeptide polymers. *Polymer Chemistry* **9**, 1517–1529 (2018).
15. Lecommandoux, S., Achard, M.-F., Langenwalter, J. F. & Klok, H.-A. Self-Assembly of Rod–Coil Diblock Oligomers Based on α -Helical Peptides. *Macromolecules* **34**, 9100–9111 (2001).
16. Kao, J., Thorkelsson, K., Bai, P., J. Rancatore, B. & Xu, T. Toward functional nanocomposites: taking the best of nanoparticles, polymers, and small molecules. *Chemical Society Reviews* **42**, 2654–2678 (2013).
17. Nie, Z., Petukhova, A. & Kumacheva, E. Properties and emerging applications of self-assembled structures made from inorganic nanoparticles. *Nature Nanotech* **5**, 15–25 (2010).
18. Wei, J., Schaeffer, N. & Pileni, M.-P. Ligand Exchange Governs the Crystal Structures in Binary Nanocrystal Superlattices. *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 14773–14784 (2015).

19. Huesmann, D. *et al.* Revisiting Secondary Structures in NCA Polymerization: Influences on the Analysis of Protected Polylysines. *Macromolecules* **47**, 928–936 (2014).
20. Kohn, J. E. *et al.* Random-coil behavior and the dimensions of chemically unfolded proteins. *PNAS* **101**, 12491–12496 (2004).
21. Zhu, L., Wang, X., Li, J. & Wang, Y. Radius of Gyration, Mean Span, and Geometric Shrinking Factors of Bridged Polycyclic Ring Polymers. *Macromolecular Theory and Simulations* **25**, 482–496 (2016).
22. Liang, L.-C., Lin, J.-M. & Lee, W.-Y. Benzene C–H activation by platinum(ii) complexes of bis(2-diphenylphosphinophenyl)amide. *Chemical Communications* **0**, 2462–2464 (2005).
23. Platinum(II) complexes with amide-functionalized NHC ligands. *Journal of Organometallic Chemistry* **713**, 203–208 (2012).
24. Akcora, P. *et al.* Anisotropic self-assembly of spherical polymer-grafted nanoparticles. *Nature Materials* **8**, 354–359 (2009).
25. Mitov, M., Portet, C., Bourgerette, C., Snoeck, E. & Verelst, M. Long-range structuring of nanoparticles by mimicry of a cholesteric liquid crystal. *Nature Materials* **1**, 229–231 (2002).
26. Gupta, M., Mohapatra, S. S., Dhara, S. & Pal, S. K. Supramolecular self-assembly of thiol functionalized pentaalkynylbenzene-decorated gold nanoparticles exhibiting a room temperature discotic nematic liquid crystal phase. *J. Mater. Chem. C* **6**, 2303–2310 (2018).
27. Klajn, R., Bishop, K. J. M. & Grzybowski, B. A. Light-controlled self-assembly of reversible and irreversible nanoparticle suprastructures. *PNAS* **104**, 10305–10309 (2007).

28. Kalsin, A. M. *et al.* Electrostatic Self-Assembly of Binary Nanoparticle Crystals with a Diamond-Like Lattice. *Science* **312**, 420–424 (2006).
29. Tanford, C. The hydrophobic effect and the organization of living matter. *Science* **200**, 1012–1018 (1978).
30. Sánchez-Iglesias, A. *et al.* Hydrophobic Interactions Modulate Self-Assembly of Nanoparticles. *ACS Nano* **6**, 11059–11065 (2012).
31. Yockell-Lelièvre, H., Desbiens, J. & Ritcey, A. M. Two-Dimensional Self-Organization of Polystyrene-Capped Gold Nanoparticles. *Langmuir* **23**, 2843–2850 (2007).
32. Nguyen, M., Stigliani, J.-L., Pratviel, G. & Bonduelle, C. Nucleopolypeptides with DNA-triggered α helix-to- β sheet transition. *Chem. Commun.* **53**, 7501–7504 (2017).
33. Freudenberg, J. & Binder, W. H. Multisegmented Hybrid Polymer Based on Oligo-Amino Acids: Synthesis and Secondary Structure in Solution and in the Solid State. *Macromolecules* **52**, 4534–4544 (2019).
34. *Impedance Spectroscopy Theory, Experiment, And Applications Table Of Contents: Preface.*
35. Fleig, J., Pham, P., Sztulzaft, P. & Maier, J. Inhomogeneous current distributions at grain boundaries and electrodes and their impact on the impedance. *Solid State Ionics* **113–115**, 739–747 (1998).
36. M. Asensio, J. *et al.* To heat or not to heat: a study of the performances of iron carbide nanoparticles in magnetic heating. *Nanoscale* **11**, 5402–5411 (2019).



Conclusion et perspectives

Mené dans un contexte pluridisciplinaire, ces trois ans de travail nous ont permis de concevoir des matériaux hybrides structurés formés par une partie organique – les polymères peptidiques – et une partie inorganique – les nanoparticules métalliques. Ce projet de thèse a réuni les savoirs faire de deux équipes travaillant sur des thématiques différentes. La conception de ces matériaux est basée principalement sur la maîtrise de synthèse des deux blocs constitutifs. Les nanoparticules métalliques sont généralement synthétisées par approche organométallique (technique adoptée par le LPCNO) sous atmosphère réductrice. Nous maîtrisons le contrôle de la taille et de la forme des nano-objets. Nous pouvons également faire varier les précurseurs métalliques et adapter à chaque fois les conditions de synthèse. Par ailleurs, nous avons utilisé des synthèses contrôlées des polymères peptidiques (synthèses réalisées au LCC).

Durant cette thèse nous avons développé une méthode pour la synthèse d'une librairie de polypeptides. Nous sommes partis de la ROP du BLG-NCA pour former le PBLG. Nous avons synthétisé ce polypeptide avec différents poids moléculaires et nous avons fait varier le type d'amorceur qui peut servir de point d'ancrage en bout de chaîne par la suite. Puis, par une réaction de post polymérisation qui se base sur deux étapes clés : une hydrolyse acide du PBLG (déprotection de l'acide carboxylique pour former le PGA) et un couplage peptidique. Nous avons pu greffer différentes amines sur la chaîne latérale du PBLG. Nous avons donc fait varier les points d'ancrage sur cette chaîne à savoir des groupements aromatiques simples ou des hétérocycles azotés (coordinant plus fort...). Le changement des groupements ester du PBLG par des groupements amides implique parfois un changement de structure qui génère des problèmes de solubilité. Nous avons alors fait des tests de solubilité adapté à chaque polymère.

Dans un premier temps, les polypeptides ont été utilisés comme ligand dans des synthèses *in-situ* de différentes nanoparticules métalliques (Pt, Ir...). Nous avons prouvé qu'en changeant les paramètres liés au polypeptide (DP, n d'éq.) nous contrôlons la coalescence de nanocristaux ultra petits pour former des NPs hyperbranchées. Cette étude a été faite sur deux types de précurseurs différents : $\text{Pt}_2(\text{dba})_3$ et $[\text{Ir}(\text{OCH}_3)(\text{COD})]_2$. Nous avons caractérisé ces systèmes en ayant recourt à différentes techniques microscopiques ou spectroscopiques. Nous avons conclu que le polymère stabilise stériquement les NPs et qu'il n'établit pas de liaisons avec leurs surfaces. Ceci a été confirmé par des tests catalytiques qui

prouvent que le polypeptide n'inhibe pas l'activité des NPs en catalyse, en laissant leurs surfaces accessibles. Cette étude a été généralisée aux autres dérivés du PBLG, qui jouent le rôle de bon stabilisant et dispersent bien les nanoparticules. Une étude complémentaire reste à faire pour déterminer le type de stabilisation et d'interaction de ces polypeptides avec les nanoparticules.

Dans un second temps, les polypeptides ont été utilisés comme briques de construction pour orienter l'organisation des nanoparticules par auto-assemblage, étant donné leur capacité à former des structurations secondaires (hélices α dans le cas du PBLG). En combinant les deux blocs, nous avons formé des réseaux lamellaires structurés sur de longues échelles. A l'inverse des auto-assemblages dirigés par des copolymères diblocs où les NPs viennent juste décorer des morphologies préformées résultants de la séparation microphasique du copolymère, nous avons prouvé que, dans nos systèmes, les NPs participent au processus d'auto-assemblage. Nous avons aussi montré que la largeur des lamelles dépendait du degré de polymérisation du polypeptide. Le PBLG établit des liaisons de coordination par les groupements alcynes en bout de chaîne et par les liaisons peptidiques. Des mesures d'impédance sur les matériaux structurés en lamelles ont montré que ces systèmes se comportaient comme des circuits électriques avec une capacité et une résistance en parallèle et que ces grandeurs électriques dépendaient des largeurs des lamelles (des degrés de polymérisation). De plus, nous avons mis à profit les propriétés piézoélectriques du PBLG pour contrôler la conductivité du matériau hybrides par une tension continue.

Ainsi, au cours de cette thèse, qui a combiné chimie des polymères, synthèse et auto-assemblage de nanoparticules, caractérisations physicochimiques, tests catalytiques et mesures électriques, nous avons montré qu'une synthèse contrôlée à la fois des polypeptides et des nanoparticules permettait d'obtenir des systèmes hybrides où l'interaction entre les groupements fonctionnels des polymères et la surface des nanoparticules pouvait varier et mener à des systèmes aux morphologies et aux propriétés radicalement différentes. En effet, la stabilisation seulement « stérique » par interaction de Van der Waals et π -stacking a mené à l'obtention de nanoparticules hyperbranchées lors des synthèses *in-situ* où le précurseur organométallique est décomposé en présence des polymères. Au contraire, lorsque les nanoparticules sont préformées, une liaison de coordination entre les groupements fonctionnels des polymères et la surface des nanoparticules a été mise en évidence et a permis de justifier la formation en solution de phase lamellaires hybrides robustes, qui peuvent ensuite être déposées sur des substrats d'intérêt.

Ces dépôts ont par exemple permis l'étude des propriétés électriques de ces systèmes hybrides en spectroscopie diélectrique. Mais d'autres études peuvent être envisagées, telles que celle de la piézoélectricité, de la thermoélectricité ou l'utilisation de ces phases lamellaires comme masques pour des processus de lithographie. Les résultats obtenus pendant cette thèse ouvrent la porte à une généralisation des approches proposées pour la synthèse d'autres matériaux hybrides structurés, incluant par exemple des nanoparticules magnétiques ou des quantum dots luminescents. Par ailleurs, les propriétés de chiralité des polymères peptidiques ouvrent des perspectives prometteuses, aussi bien en catalyse asymétrique qu'en chiropasmonique. Pour cela, il sera nécessaire de mettre au point des systèmes avec des interactions de coordination fortes entre le polypeptide et la nanoparticule, afin que l'information de chiralité portée par la chaîne principale, ou qui peut être ajoutée sur les chaînes latérales, soit encore présente à la surface des nanoparticules. En bref, les possibilités en termes de structures et de fonctions offertes par la chimie des polypeptides et par celle des nanoparticules sont extrêmement vastes. La combinaison de ces deux types d'objets peut donc mener à des matériaux hybrides multifonctionnels variés, à condition de bien maîtriser l'interface et les interactions qui régissent leur structuration.

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Généralités :	215
1.1. Méthodes de synthèse	215
1.2. Produits utilisés :	215
2. Protocoles expérimentaux	216
2.1. Synthèse des polypeptides	216
2.2. Synthèse in-situ.....	219
2.3. Auto-assemblage	220
3. Techniques de caractérisation	220

1. Généralités :

1.1. Méthodes de synthèse

- Les manipulations sont réalisées sous atmosphère d'argon.
- Le matériel utilisé est placé à l'étuve la veille de la synthèse.
- Des purges (trois cycles de Vide/Argon) sont effectuées pour le conditionnement sous atmosphère inerte.
- Dégazage des solvants pour enlever les traces d'air dissoutes
- Conservation du précurseur métallique et du solvant en boîte à gants pour éviter toute contamination d'air ou d'eau.

1.2. Produits utilisés :

Solvants

Solvant	Fournisseur	Pureté
Tetrahydrofurane	Fluka	>99
DMF anhydre	Alfa Aesar	>99
HFIP	Sigma Aldrich	>99
HBr	Sigma Aldrich	>99
TFA	Fluorochem	>99

Précurseurs métalliques

Nom	Formule	fournisseur	Mw g/mol
Tris(dibenzylidèneacétone) diplatine (0)	$Pt_2(dba)_3$	Nanomeps	1092
1,5-Cyclooctadiène (méthoxy) iridium (I) dimer	$[Ir(OCH_3)(C_8H_{12})]_2$	Sigma Aldrich	662,86
Acétate d'or (III)	$Au(O_2CCH_3)_3$	Alfa Aesar	374,1

Produits organiques

Nom	fournisseur	Mw g/mol
N-carboxyanhydride (BLG-NCA)	IsoChem	263,25
1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC)	FluoroChem	155,245
Hydroxybenzotriazole (HoBt)	Fluorochem	135,12
Benzylamine	Merck	107,15
Hexylamine	Acros organics	101,19
Z-EDA.HCl	Fluorochem	230,69
Picolylamine	Sigma Aldrich	108,14

Gaz

Le dihydrogène utilisé pour la synthèse in-situ des nanoparticules métalliques est généré par un hydrogénateur (Dominick Hunter, pureté > 99,99%). Le monoxyde de carbone utilisé pour la synthèse des nanoparticules de platine destinées pour l'auto-assemblage provient d'une bouteille Eurisotop d'une pureté supérieure à 99 %.

2. Protocoles expérimentaux

2.1. Synthèse des polypeptides

1- Poly (γ -propargyl-*L*-glutamine) (PPLQ)

Dans un ballon à fond rond équipé d'un barreau aimanté, le PBLG (1,2g, 5,4 mmol, 1eq) a été dissous dans du TFA (8 ml). Une fois dissous, on a ajouté goutte à goutte du HBr (1 ml, 18 mmol, 3,3 eq) et le mélange a été agité pendant 16 heures. Ensuite, la solution a été versée dans un grand excès d'éther diéthylique et lavée deux fois avec le même solvant, puis séchée sous vide pour obtenir une poudre blanche (PGA). Le PGA (toute la masse récupérée lors de la première étape) a été ajouté à un ballon rond et dissous dans du DMF (8ml). Une solution de HoBt (1,15 g, 7,5 mmol, 1,4 eq) dans le DMF a été préparée (le HOBt a été dissout par ultrason pendant 10 minutes) puis ajoutée au mélange réactionnel. La solution entière a été agitée pendant 10 minutes, puis la propargylamine (0,5 ml, 7,8 mmol, 1,44 eq) a été introduite. Après 10 minutes, l'EDC a été ajouté goutte à goutte (1,3 ml, 7,7 mmol, 1,42). Le mélange a été mis sous agitation pendant 24 heures à température ambiante. Le polymère a été récupéré par précipitation dans un mélange de MeOH, H₂O (50:50, v:v), puis dissous dans de l'eau et lyophilisé pour donner une poudre blanche.

Tableau 8 : Tests de solubilité du PPLQ

H₂O	Et₂O	EtOH	MeOH	Acétone	THF
-	-	-	-	-	-
ACN	Pentane	Toluène	DCM	DMF	DMSO
-	-	-	-	+	+

2- Poly (g-Z-EDA.HCl-*L*-glutamine) (PZEDALQ)

Dans un ballon rond équipé d'un barreau aimanté, le PBLG (0,5 g, 2,28 mmol, 1eq) a été dissous dans du TFA (4 ml). Une fois dissous, on a ajouté goutte à goutte du HBr (0,5 ml, 9,2 mmol, 4 eq) et le mélange a été agité pendant 16 heures. Ensuite, la solution a été versée dans un grand excès d'éther diéthylique et lavée deux fois avec le même solvant, puis séchée sous vide pour obtenir une poudre blanche (PGA). Le PGA (toute la masse récupérée lors de la première étape) a été ajouté à un ballon rond et dissous dans du DMF (4ml). Une solution de HoBt (0,576 g, 3,76 mmol, 1,65 eq) dans le DMF a été préparée (le HoBt a été dissous par

sonication pendant 10 minutes) puis ajoutée au mélange réactionnel. La solution entière a été agitée pendant 10 minutes, puis le ZEDA.HCl (0,746 g, 3,24 mmol, 1,42 eq) a été ajouté. Après 10 minutes, l'EDC a été ajouté goutte à goutte (0,75 ml, 3,7 mmol, 1,62 eq). Nous avons testé plusieurs solvants pour la précipitation du PZEDALQ. HoBt et Z-EDAHCL sont solubles dans le MeOH d'où le choix de ce solvant pour la précipitation et le lavage. Le polymère a été récupéré par précipitation dans du MeOH, puis lavé 2 fois avec du MeOH.

Tableau 9 : Tests de précipitation du PZEDALQ

H ₂ O	Et ₂ O	EtOH	MeOH	Acétone	THF	ACN
+	-	-	++	+	+-	+

Tableau 10: Test de solubilité du PZEDALQ

THF	DMF	DCM	Dioxane	DMSO	Acétone	H ₂ O
-	+	-	-	-	-	-
Toluène	CHCl ₃	EtOH	ACN	CHCl ₃ /TFA	H ₂ O/HCl	H ₂ O/NaOH
-	-	-	-	+	-	-

3- Poly (γ -picolyl-L-glutamine) (PPiLQ)

Dans un ballon à fond rond équipé d'un barreau aimanté, du PBLG (0,25 g, 1,14 mmol, 1eq) a été dissous dans du TFA. Une fois dissous, on a ajouté goutte à goutte du HBr (0,25 ml, 4,6 mmol, 4 eq) et le mélange a été agité pendant 16 heures. Ensuite, la solution a été versée dans un grand excès d'éther diéthylique et lavée deux fois avec le même solvant, puis séchée sous vide pour obtenir une poudre blanche (PGA). Le PGA (toute la masse récupérée lors de la première étape) a été ajouté à un ballon rond et dissous dans du DMF. Une solution de HoBt (0,288 g, 1,88 mmol, 1,65 eq) dans le DMF a été préparée (le HoBt a été dissous par ultrason pendant 10 minutes) puis ajoutée au mélange réactionnel. La solution entière a été agitée pendant 10 minutes, puis la picolylamine (0,165 ml, 1,62 mmol, 1,42 eq) a été ajoutée. Après 10 minutes, l'EDC a été ajoutée goutte à goutte (0,325 ml, 1,85 mmol, 1,62). Le mélange a été mis sous agitation pendant 48 heures à température ambiante. Le polymère a été récupéré par précipitation dans de l'ACN, lavé 2 fois avec de l'acétone pour enlever l'excès de l'HoBt et la picolylamine.

Tableau 11: Tests de précipitation du PPILO

H ₂ O	Et ₂ O	EtOH	MeOH	Acétone	THF	ACN
-	-	-	-	++	+-	++

Tableau 12: Test de solubilité du PPILO

H ₂ O	Et ₂ O	EtOH	MeOH	Acétone	THF
-	-	-	-	-	-
CAN	Toluène	DMSO	DMF	H ₂ O/HCl	H ₂ O/NaOH
-	-	-	+	±	-

4- Poly (g-Benzyl-L-glutamine) (PBLQ)

Dans un ballon équipé d'un barreau aimanté, le PBLG (0,5 g, 2,28 mmol, 1eq) a été dissous dans du TFA (4 ml). Une fois dissous, on a ajouté goutte à goutte du HBr (0,5 ml, 9,2 mmol, 4 eq) et le mélange a été agité pendant 16 heures. Ensuite, la solution a été versée dans un grand excès d'éther diéthylique et lavée deux fois avec le même solvant, puis séchée sous vide pour obtenir une poudre blanche (PGA). Le PGA (toute la masse récupérée lors de la première étape) a été ajouté à un ballon rond et dissous dans du DMF (4ml). Une solution de HoBt (0,576 g, 3,76 mmol, 1,65 eq) dans le DMF a été préparée (le HoBt a été dissous par sonication pendant 10 minutes) puis ajoutée au mélange réactionnel. La solution entière a été agitée pendant 10 minutes, puis la benzylamine (0,354 ml, 3,24 mmol, 1,42 eq) a été introduite. Après 10 minutes, l'EDC a été ajoutée goutte à goutte (0,75 ml, 3,7 mmol, 1,62 eq). Le mélange a été mis sous agitation pendant 48 heures à température ambiante. Le polymère a été récupéré par précipitation dans du MeOH, puis lavé 2 fois avec le même solvant. HoBt est soluble dans le MeOH et la benzylamine et miscible avec le MeOH d'où le choix de ce solvant pour la précipitation et le lavage.

Tableau 13: Tests de précipitation du PBLQ

H ₂ O	Et ₂ O	EtOH	MeOH	Acétone	THF	ACN
+-	+	+	++	++	+-	+

Tableau 14: Test de solubilité du PBLQ

THF	DMF	DCM	Dioxane	DMSO	Acétone	H₂O
-	+	-	-	-	-	-
Toluène	CHCl₃	EtOH	ACN	CHCl₃/TFA	H₂O/HCl	H₂O/NaOH
-	-	-	-	-	-	-

5- Poly (g-Phénylanaline-L-glutamine) (PPhLQ)

Dans un ballon équipé d'un barreau aimanté, le PBLG (0,5 g, 2,28 mmol, 1eq) a été dissous dans du TFA (4 ml). Une fois dissous, on a ajouté goutte à goutte du HBr (0,5 ml, 9,2 mmol, 4 eq) et le mélange a été agité pendant 16 heures. Ensuite, la solution a été versée dans un grand excès d'éther diéthylique et lavée deux fois avec le même solvant, puis séchée sous vide pour obtenir une poudre blanche (PGA). Le PGA (toute la masse récupérée lors de la première étape) a été ajouté à un ballon rond et dissous dans du DMF (4ml). Une solution de HoBt (0,576 g, 3,76 mmol, 1,65 eq) dans le DMF a été préparée (le HoBt a été dissous par sonication pendant 10 minutes) puis ajoutée au mélange réactionnel. La solution entière a été agitée pendant 10 minutes, puis la phénylanaline (0,745 ml, 3,24 mmol, 1,42 eq) a été introduite. Après 10 minutes, l'EDC a été ajoutée goutte à goutte (0,75 ml, 3,7 mmol, 1,62 eq). Le mélange a été mis sous agitation pendant 48 heures à température ambiante. Le polymère a été récupéré par précipitation dans du MeOH, puis lavé 2 fois avec le même solvant. HoBt et phénylanaline sont solubles dans le MeOH d'où le choix de ce solvant pour la précipitation et le lavage.

Tableau 15: Tests de précipitation du PPhLQ

H₂O	Et₂O	EtOH	MeOH	Acétone	THF	CAN
-	-	+	+	-	-	-

2.2. Synthèse in-situ

En BAG nous préparons une solution de PBLG dans 1ml de THF qu'on mélange avec la masse du précurseur métallique dissoute aussi dans 1 ml du THF. Nous introduisons la solution finale dans un FP et nous chargeons avec 3 bars de H₂. Les masses correspondantes pour chaque type de NP sont présentées dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 16 : NPs de Pt

neq.	0	0,5	3	5
m Pt ₂ (dba) ₃ (mg)	2	12,8	1,6	1
m PBLG (mg)	0	2	2	2

Tableau 17: NPs d' Au

neq.	0	0,5	3	5
m Au(O ₂ CCH ₃) ₃ (mg)	9,9	8,8	6,1	6,1
m PBLG (mg)	0	2,2	12,5	17,4

Tableau 18 : NPs d'Ir

neq.	0	0,5	3	5
m Ir(OCH ₃) (C ₈ H ₁₂) ₂ (mg)	0,9	6,7	1,1	1,1
m PBLG (mg)	0	2,2	2,2	3,6

2.3. Auto-assemblage

Le monomère NCA du γ -benzyl-L-glutamate (BLG-NCA, 2 g, 7,6 mmol) a été pesé dans une boîte à gants sous une argon, introduit dans un schlenk séché à la flamme, et dissous avec 4 ml de DMF. La solution a été agitée pendant 10 minutes, et la propargylamine (par exemple pour PBLG4, 2 μ L, 0,03 mmol) a été ajouté avec une seringue purgée à l'argon. La solution a été agitée pendant 3 jours à température ambiante sous argon. Le polymère a ensuite été récupéré par précipitation dans du diéthyléther et séché sous vide poussé, analysé par RMN 1H (CDCl₃ + 15% d'acide trifluoroacétique). Rendement : 81-92%. Les masses molaires ont d'abord été déterminées par RMN 1H en utilisant l'intensité des protons méthylène de l'initiateur à 3,9 ppm et l'intensité des protons méthylène du PBLG à 5,1 ppm. RMN 1H représentative du squelette polypeptidique (400 MHz, δ , ppm) : 2,13 (m, 2H, CH₂), 2,59 (t, 2H, CH₂, J = 7,09 Hz), 4,37 (t, 1H, CH, J = 6,56 Hz), 5,13 (s, 2H, CH₂O), 6,75 (s, 1H, NH), 7,35 (m, 5H, ArH). Le PBLG-H a été synthétisé selon la même procédure mais a été amorcée par l'hexylamine à la place.

3. Techniques de caractérisation

Microscopie

Les échantillons pour le TEM ont été préparés par dépôt d'une goutte de solution brute sur un réseau de cuivre perforé recouvert de carbone. Les analyses TEM ont été effectuées au centre de microcaractérisation Raimond Castaing à l'aide d'un microscope électronique JEOL JEM

1400 fonctionnant à 120 kV. La taille moyenne des particules et la largeur moyenne des zones blanches et sombres des lamelles ont été déterminées par analyse d'images sur un grand nombre d'objets (~300) à l'aide du logiciel ImageJ. L'analyse d'autocorrélation, pour déterminer la périodicité moyenne, a été réalisée avec le logiciel Gatan Digital Micrograph.

La tomographie électronique à basse résolution a été réalisée sur un microscope JEOL JEM 1400 fonctionnant à 120 kV installé dans la plate-forme du METI à Toulouse. Des angles entre -60° et 60° avec un intervalle de 2° ont été utilisés pour l'acquisition. La reconstruction 3D du volume a été obtenue en utilisant l'algorithme de rétroprojection pondérée de l'IMOD. La tomographie STEM HAADF à haute résolution a été réalisée au Laboratoire de microscopie avancée (LMA), Instituto Universitario de Nanociencia de Aragon (INA), Saragosse, Espagne, par un canon à émission de champ FEI Tecnai fonctionnant à 300 kV. La reconstruction 3D a été réalisée avec les logiciels d'acquisition de tomographie FEI, Inspect 3D et Amira 3D reconstruction software après l'acquisition de 140 images.

Cryo-TEM a été réalisé sur un microscope JEOL 2100, équipé d'une cathode LaB₆, et fonctionnant à 200 kV. Pour préparer les échantillons, 3 μ l d'échantillon ont été déposés sur des grilles de carbone et placés dans la chambre thermostatique d'un congélateur automatique (Leica EM-GP), réglé à 20 °C et à faible humidité. L'excès de solution a été éliminé avec du papier filtre Whatman pendant 0,5 s, et les grilles ont été immédiatement congelées dans l'azote liquide. Les spécimens congelés ont été placés dans un cryoporteur Gatan 626 pour l'imagerie. Les images ont été acquises avec le logiciel SerialEM, avec une défocalisation de 1-2 μ m, sur une caméra CCD Gatan US4000. Ce dispositif a été placé à l'extrémité d'un filtre d'énergie GIF Quantum (Gatan, Inc.), fonctionnant en mode sans perte d'énergie, avec une largeur de fente de 25 eV. Les images ont été enregistrées avec un grossissement nominal de 4000 correspondant à une taille de pixel calibrée de 1,71 Å

DRX

Les diffractogrammes ont été enregistrés sur un diffractomètre Empyréen PANalytical en utilisant le rayonnement Co K α . Des mesures à petits angles ont été effectuées sur un verre de microscopie, sur lequel la solution brute était déposée par « drop-casting ». La tension de travail est de 45 kV pour un courant de 35 mA.

La taille moyenne des cristallites correspond à la taille moyenne des domaines cristallins suivant une direction cristallographique. Elle peut être estimée en appliquant la formule de Scherrer :

$$L_{hk l} = K\lambda / (\beta \cos(2\theta/2))$$

Avec L est la taille des cristallites, λ la longueur d'onde des rayons X utilisés, θ la moitié de la position du pic de diffraction et β la largeur à mi-hauteur du pic de diffraction.

Des mesures régulières de diffusion des rayons X aux petits angles (SAXS) ont été effectuées sur une source de laboratoire XEUSS 2.0 équipée d'un détecteur de pixels PILATUS 1 M (DECTRIS) et d'une source de rayons X fournie par GeniX3D avec une longueur d'onde fixe basée sur le rayonnement Cu $K\alpha$ ($\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). La distance entre l'échantillon et le détecteur a été fixée à 1216,5 mm, ce qui donne une plage de q allant de 0,005 à $0,5 \text{ \AA}^{-1}$ en supposant que q est le vecteur de diffusion égal à $4\pi/\lambda \sin \theta$ avec 2θ l'angle de diffusion. La distance a été calibrée dans la région des petits angles en utilisant le béhénate d'argent ($d_{001} = 58,34 \text{ \AA}$).

Les mesures ont été effectuées sur des échantillons en solution dans des capillaires. La concentration de l'échantillon était nécessaire pour observer un signal. Donc, les mesures ont été faites sur un système qui a commencé à précipiter. Les capillaires ont été scellés pour éviter l'évaporation du solvant et les traces d'eau, et placés sur un porte-échantillon. Pour éliminer la diffusion et l'absorption de l'air, un vide primaire a été appliqué à l'ensemble de l'instrument. Le temps d'acquisition par échantillon a été fixé à 1 h et toutes les courbes de diffusion ont été corrigées pour tenir compte des contributions du solvant et des capillaires, divisées par le facteur de transmission, le temps d'acquisition et le chemin optique afin d'obtenir des courbes SAXS en unités absolues (cm^{-1}).

XPS

Des analyses par spectroscopie photoélectronique à rayons X (XPS) ont été effectuées au laboratoire CIRIMAT (Toulouse) à l'aide d'un dispositif thermoélectronique Kalpha. Les spectres d'émission des photoélectrons ont été enregistrés à l'aide du rayonnement Al- $K\alpha$ ($h\nu = 1486,6 \text{ eV}$) provenant d'une source monochromatique. La surface analysée était d'environ $0,15 \text{ mm}^2$. L'énergie a été fixée à 40 eV. L'étalonnage de l'énergie du spectromètre a été effectué à l'aide des lignes photoélectroniques C1s ($284,5 \pm 0,1 \text{ eV}$). Les spectres XPS ont été enregistrés en mode direct N(Ec). Le signal de fond a été éliminé par la méthode de Shirley. Les concentrations atomiques ont été déterminées à partir des surfaces des pics de photoélectrons en utilisant les facteurs de sensibilité atomique indiqués par Scofield, en tenant compte de la fonction de transmission de l'analyseur. Les pics de photoélectrons ont été analysés par ajustement des pics gaussiens et lorentziens ($G/L = 50$).

RMN

Des spectres RMN de ^1H ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AC 400. Les expériences de RMN à l'état solide ont été enregistrées sur un spectromètre Bruker Avance III HD 400 équipé d'une tête de sonde de 4 mm. 20 μl de THF- d_8 ont été ajouté aux échantillons et analysés entre 1 et 5 kHz à 293 K. La MAS de ^1H a été réalisée avec une séquence d'impulsions en profondeur et un délai de relaxation de 3s. Pour la MAS de ^{13}C , des expériences à impulsion unique ont été réalisées avec un délai de 2s. Tous les décalages chimiques pour ^{13}C et ^1H sont relatives à la TMS.

FT-IR

Les spectres FT-IR ont été enregistrés sur un spectromètre FT-IR « Thermo Scientific Nicolet 6700 » dans la plage 4000-700 cm^{-1} , en utilisant une plateforme ATR Smart Orbit. Le dépôt de l'échantillon a été effectué par goutte à goutte de la solution brute sur le cristal germanium de la plateforme ; la mesure a été acquise après évaporation du solvant THF.

SEC

Les masses molaires des polymères ont été déterminées par la SEC en utilisant le diméthylformamide (DMF + LiBr 1 g L^{-1}) comme éluant. Les mesures ont été effectuées sur un système Ultimate 3000 de Thermo scientific équipé d'un détecteur à barrettes de diodes DAD. Le système comprend également un détecteur multi-angles de diffusion de la lumière MALS et détecteur d'indice de réfraction différentiel dRI de la technologie Wyatt. Les polymères ont été séparés sur trois colonnes de gel Shodex Asahipack [GF-1G 7B (7,5 \times 8 mm), GF 310 (7,5 \times 300 mm), GF510 (7,5 \times 300)], limites d'exclusion de 500-300 000 Da à un débit de 0,5 mL min^{-1} . Un kit de Le polystyrène d'Agilent a été utilisé comme standard (M_n de 162 à 364 000 Da). Des mesures individuelles en mode batch hors ligne ont été effectuées pour déterminer l'indice de réfraction (dn/dc) à 50 $^\circ\text{C}$. Tous les échantillons (5 mg mL^{-1}) ont été dissous dans du DMF et ont été analysés à un débit de 0,5 mL min^{-1} à 55 $^\circ\text{C}$.

Dichroïsme circulaire

La structure secondaire des blocs PBLG a été étudiée par spectroscopie DC en THF selon la procédure suivante : la concentration finale (la concentration dans la cuvette utilisée pour les analyses DC) était de 180 μM en unités monomères. La longueur de trajet utilisée était de 0,01 mm pour diminuer l'absorbance UV du THF et pour accéder au signal DC jusqu'à 200

nm. Dans ces conditions, le contrôle des DC a été effectué en mode haute résolution. La plage de 190 à 250 nm correspond à l'absorption de la liaison peptidique. La forme DC de tous les PBLG présentait deux minima à environ 208 et 222 nm qui étaient attribuables à la structuration hélice α .

ANNEXE

Polypeptides**- PPLQ**

RMN ^{13}C (100.6 MHz, DMSO d_6 , σ , ppm): 28.36 (s, CHCH_2CH_2), 32.05 (s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 53.62 (m, NHCH_2C , COCHNH), 73.24 (s, CCH), 81.66 (s, CH_2CCH), 171.83 (m, NHCOCH , CH_2CONH).

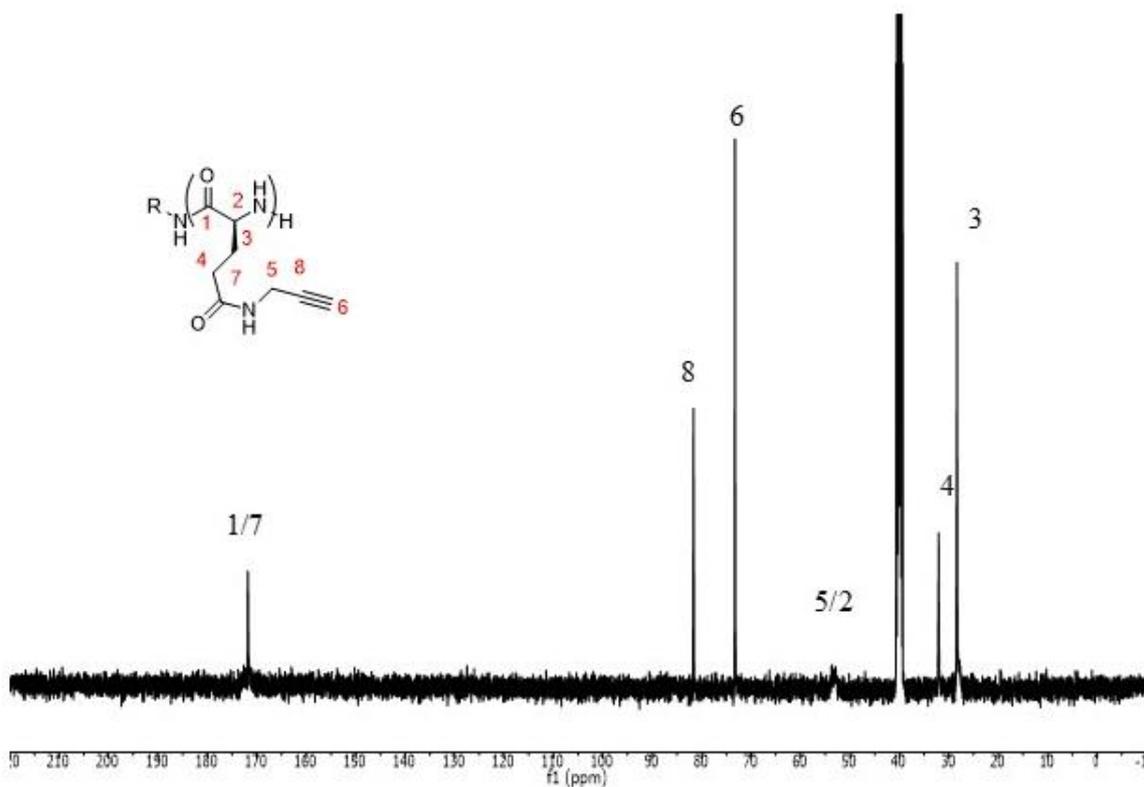


Figure 129: Spectre RMN ^{13}C du PPLQ

- PZEDALQ

RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3 , σ , ppm): 27.52 (s, CHCH_2CH_2), 31.15 (s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 39.79 (s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 40.43 (s, NHCH_2CH_2), 53.52 (s, COCHNH_2), 68.72 (s, COCH_2Ph), 128.56 (m, ArH), 159.05 (s, NHCO), 173.05 (s, NHCOCH), 176.22 (s, CH_2CONH).

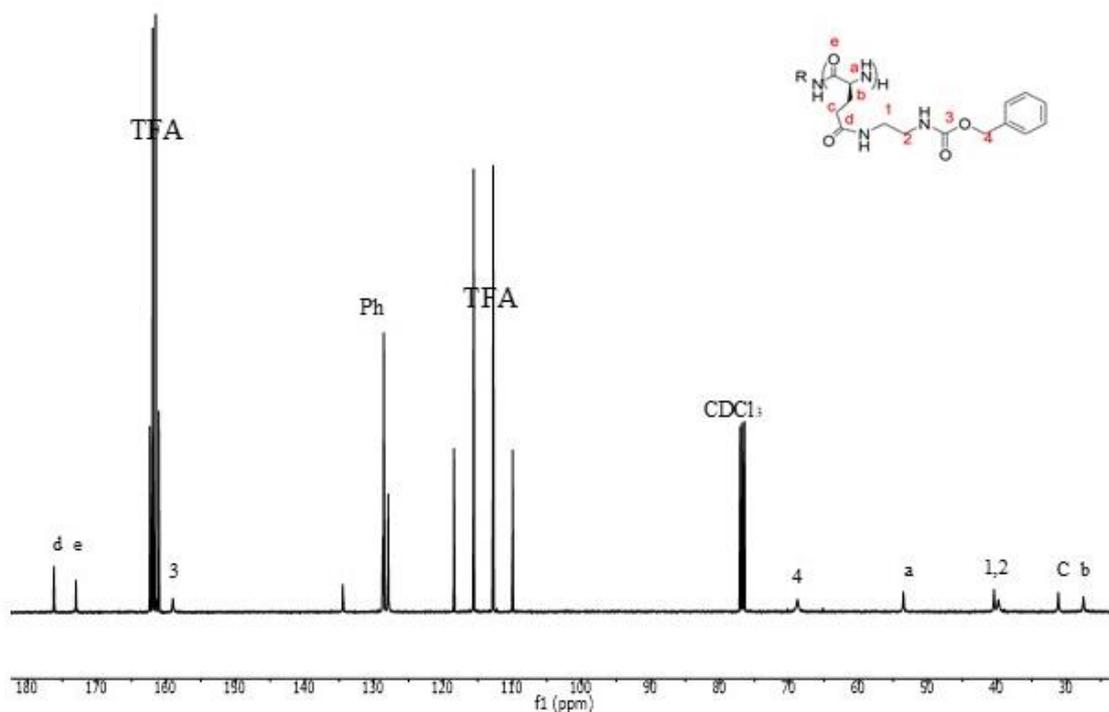


Figure 130 : Spectre RMN ^{13}C du PZEDALQ

- ***PPiLQ***

RMN ^{13}C (100.6 MHz, D_2O , σ , ppm): 26.29 (s, CHCH_2CH_2), 30.98 (s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 42.08 (s, NHCH_2Ph), 52.44 (s, COCHNH_2), 124.54 (d, CHCCH), 140,39 (d, CHNCH), 159.7 (s, CHCCH), 172.57 (s, NHCOCH), 174.74 (s, CH_2CONH).

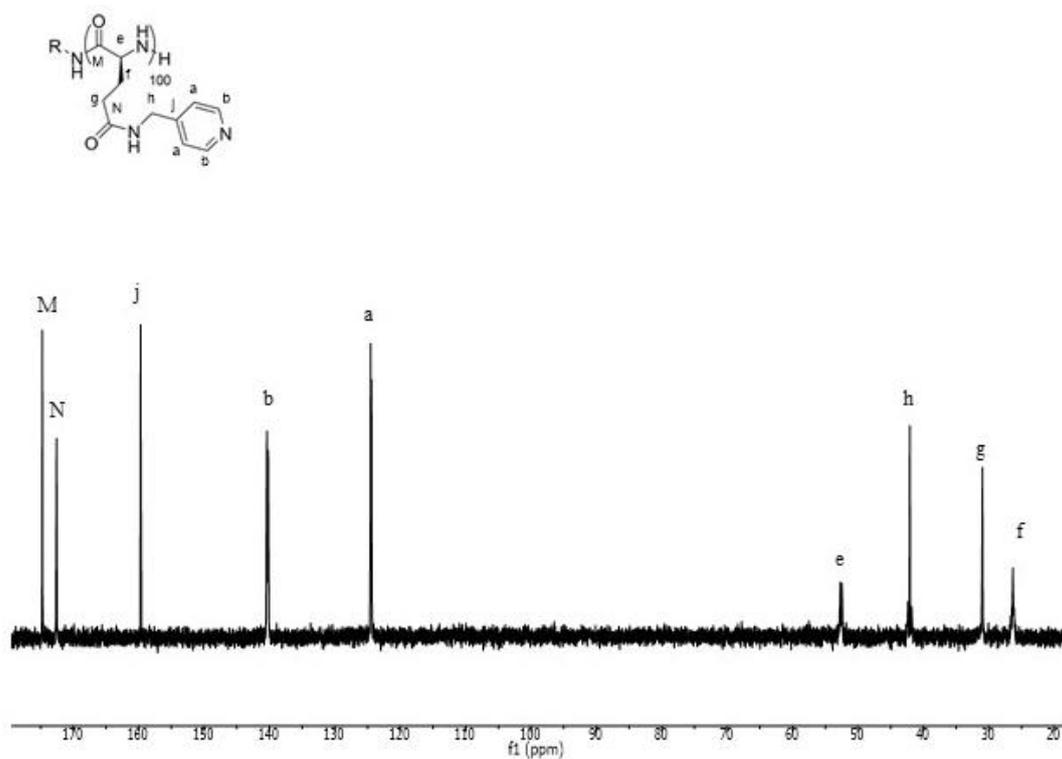


Figure 131 : Spectre RMN ^{13}C du PPILO

- **PBLQ**

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , σ , ppm): 27.42 (s, CHCH_2CH_2), 31.01 (s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 45.43 (s, NHCH_2Ph), 53.52 (s, COCHNH_2), 128.87 (m, ArH), 172.97 (s, NHCOCH), 175.27 (s, CH_2CONH).

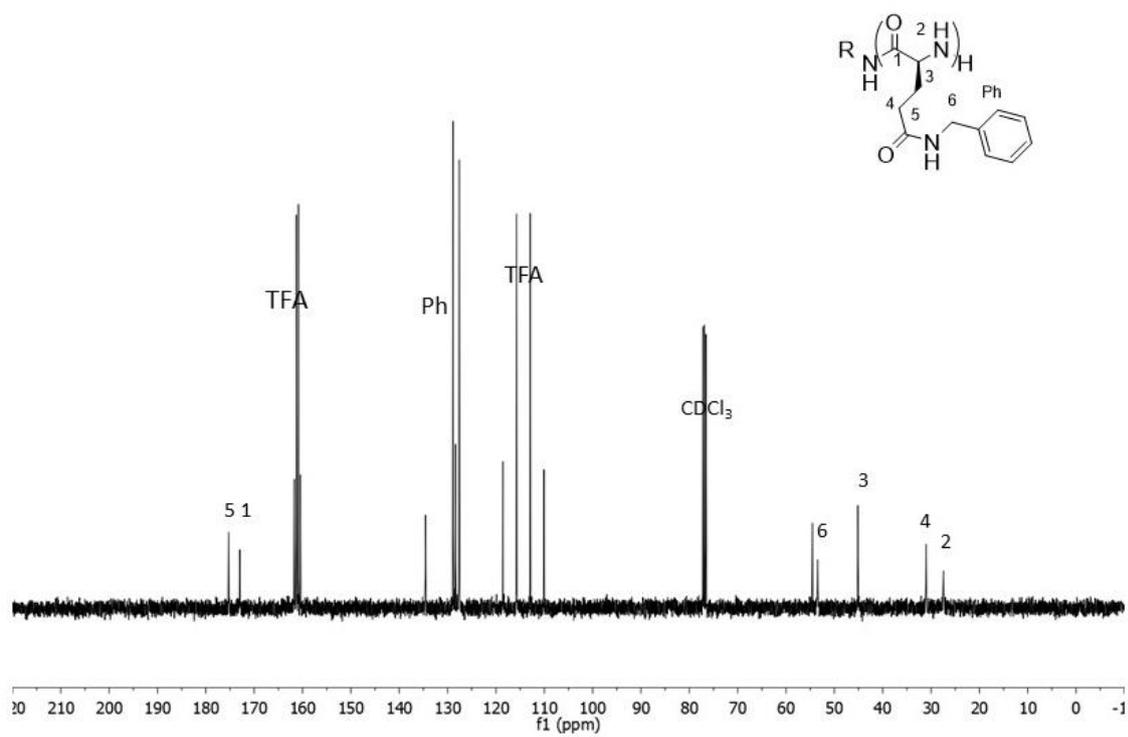


Figure 132: Spectre RMN ^{13}C du PBLQ



Summary

Hybrid organic-inorganic nanomaterials (nanocomposites) are of growing interest due to the development of new synthesis. In order to modulate their properties, it is important to control the nature of the constituents and their interactions. Within the framework of this PhD thesis, we developed a new approach to prepare nanocomposites from metallic nanoparticles (Pt, Ir, Au, etc.) using peptidic polymers (polypeptides). Polypeptides are made up of amino acids and adopt biomimetic structures (α -helix or β -sheets) as do proteins. As macromolecular ligands, they have been understudied in nanocomposite design.

This research work first describes how we have prepared a library of polypeptides incorporating tailored side chain moieties modulating the binding with metallic nanoparticles. Indeed, we have fully developed an efficient 2 steps grafting process to introduce onto poly(γ -benzyl-*L*-glutamate) (PBLG) backbones amines promoting specific coordination binding with transition metals.

The second part of the PhD manuscript describes how these polypeptides can be used to promote the *in-situ* synthesis of metallic nanoparticles. A comprehensive study of this approach have shown that polypeptides give access to hyperbranched nanoparticles, resulting from the coalescence of ultra-small nanocrystals, whose morphology can be controlled by modulating the properties of the polymer (polymerization degree, side chain stoichiometry).

Finally, a third part of the PhD presents how, peptidic polymers can direct the self-assembly of preformed metallic nanoparticles. Using specific formulations, we obtained two-dimensional lamellar structures, whose stability is ensured by specific coordination bonding between the functional groups of the polymer and the surface of the nanoparticles. By varying the molar mass of the polymers, it was possible to control the space between the lamellae, a key structural feature that allows the electrical properties of the nanocomposites to be changed.

Key words: metallic nanoparticles, peptidic polymers, self-assembly, in-situ synthesis, hybrid materials.

Résumé

Les nanomatériaux hybrides organique-inorganique (nanocomposites) connaissent un intérêt croissant notamment grâce au développement de nouvelles méthodes permettant leur synthèse. Afin de moduler leurs propriétés, il est important de contrôler la nature chimique des constituants ainsi que leurs interactions. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons mis en évidence une nouvelle approche de croissance et de structuration de nanoparticules métalliques (Pt, Ir, Au, etc.) en utilisant des polymères peptidiques comme ligands macromoléculaires. A l'instar des protéines, ces derniers sont constitués d'acides aminés et adoptent certaines structurations biomimétiques (hélice α ou feuillet β), un élément peu étudié pour promouvoir des nanocomposites.

Ce travail commence par un travail de synthèse consistant à préparer une librairie de polymères peptidiques incorporant des points d'ancrage chimiques pour moduler leur association à des particules métalliques. Nous avons pour cela développé des réactions de greffage sur du poly(γ -benzyl-*L*-glutamate) (PBLG) avec différentes amines fonctionnalisées pour promouvoir une chimie de coordination spécifique avec les métaux de transitions.

La deuxième partie de ce manuscrit décrit ensuite l'utilisation de ces polymères peptidiques comme matrice permettant la croissance contrôlée de nanoparticules métalliques (synthèse *in situ*). Nous avons ainsi mis en évidence que les polypeptides donnent accès à des nanoparticules hyperbranchées, résultant de la coalescence de nanocristaux ultra-petits, dont la morphologie peut être contrôlée en jouant sur les propriétés du polymère (degré de polymérisation, stœchiométrie des chaînes latérales).

Dans une dernière partie, les polymères peptidiques ont finalement été utilisés pour guider l'auto-assemblage de nanoparticules métalliques préformées. Nous avons ainsi obtenu des structures lamellaires bidimensionnelles, dont la stabilité est assurée par des liaisons de coordination spécifiques entre les groupements fonctionnels du polymère et la surface des nanoparticules. En modulant la taille des polymères, il a été possible de contrôler l'espace entre les lamelles, une modification structurale clé qui permet de modifier les propriétés électriques des nanocomposites.

Mots clés : nanoparticules métalliques, polymères peptidiques, synthèse in-situ, auto-assemblage, matériaux hybrides.