HAL
open science

Synthèse de copolymères amphiphiles triblocs BAB par PISA-RAFT dans l'eau

Pauline Biais

To cite this version:

Pauline Biais. Synthèse de copolymères amphiphiles triblocs BAB par PISA-RAFT dans l'eau. Polymères. Sorbonne Université, 2020. Français. NNT : 2020SORUS256 . tel-03463012

HAL Id: tel-03463012

https://theses.hal.science/tel-03463012v1

Submitted on 2 Dec 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.

Thèse de doctorat de Sorbonne Université

Ecole doctorale 397 – Physique et Chimie des Matériaux

Institut Parisien de Chimie Moléculaire (IPCM – UMR 8232) / Equipe Chimie des Polymères

Synthèse de copolymères amphiphiles triblocs BAB par PISA-RAFT dans l'eau

Présentée par

Pauline BIAIS

Pour obtenir le grade de

Docteur de Sorbonne Université

Spécialité : Physique et Chimie des Matériaux

Dirigée par Jutta RIEGER et François STOFFELBACH

Soutenue publiquement le **30 novembre 2020** devant le jury composé de :

M. Jean-François GOHY	PR – Université Catholique de Louvain	Rapporteur
Mme Maud SAVE	DR – Université de Pau	Rapporteur
M. Simon HARRISSON	CR – Université de Bordeaux	Examinateur
M. Dominique HOURDET	PR – Sorbonne Université	Examinateur
Mme Jutta RIEGER	CR – Sorbonne Université	Co-directrice de thèse
M. François STOFFELBACH	MC – Sorbonne Université	Co-directeur de thèse

Except where otherwise noted, this work is licensed under
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/

À ma famille,

«Tout est possible tant que nous ne l'avons pas démontré. »

REMERCIEMENTS

Je suis très reconnaissante envers toutes les personnes qui m'ont accompagnée tant sur le plan professionnel que personnel durant ces trois années de thèse. J'ai eu la chance d'être entourée de personnes inspirantes, bienveillantes et encourageantes que je tiens à remercier.

Tout d'abord je remercie les membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'évaluer ce travail : Pr. Jean-François Gohy et Dr. Maud Save qui ont rapporté ce manuscrit, ainsi que Pr. Dominique Hourdet et Dr. Simon Harrisson qui ont examiné ce travail.

Je remercie Laurent Bouteiller, directeur de l'Equipe Chimie de Polymères, de m'avoir permis d'intégrer son équipe ainsi que pour les différents échanges scientifiques que nous avons pu avoir.

Je souhaite remercier chaleureusement mes co-directeurs de thèse Jutta Rieger et François Stoffelbach. Merci de m'avoir accordé votre confiance pour mener ce projet de thèse et d'avoir toujours été présents, tout en me laissant une réelle autonomie. Je vous remercie tout particulièrement pour votre grande disponibilité, vos nombreux conseils et les multiples discussions scientifiques (jamais trop longues). Ce fut une chance d'être encadrée et formée par un duo passionné ! Merci à tous les deux pour vos nombreuses suggestions, pour ta spontanéité, Jutta et votre rigueur scientifique, François.

Je tiens à remercier Olivier Colombani pour son accueil à l'Institut des Molécules et Matériaux du Mans, pour son aide avec les analyses de diffusion de la lumière ainsi que pour son regard de chimico-physicien très utile pour la compréhension de ce travail. Je remercie aussi Taco Nicolai pour son aide et son expertise pour réaliser les mesures de rhéologie.

Je remercie également tous les experts en analyse qui m'ont aidée à caractériser les produits synthétisés. Merci à Claire et Aurélie pour la gestion de la plateforme RMN ainsi qu'à Gaëlle pour la gestion de la SEC. Merci également à Patricia Beaunier et Jean-Michel Guigner qui ont imagé les différents échantillons par TEM et cryo-TEM.

Merci à l'ensemble des membres de l'Equipe Chimie des Polymères, ce fut un plaisir de travailler dans un environnement si sympathique et j'espère que la tradition du « cake-club » perdurera ! Merci en particulier à Lydia, David, Cécile, et Nicolas. Nicolas, merci d'avoir honoré la promesse faite à Gaëlle et d'être venu me dire bonjour tous les matins ! Lydia je te remercie de nous avoir initiés à la vulgarisation scientifique et aidés à communiquer différemment sur notre projet. Merci aussi à l'ensemble des doctorants et post-doctorants et

plus particulièrement à Quentin pour ses nombreux conseils en chimie organique, à Pauline pour sa bonne humeur et à Laura pour sa bienveillance. Merci à l'équipe radicalaire (que j'ai vu s'agrandir au cours de ces trois ans) : Nicolas, Fanny, Mauricio, Thu et Dao. Merci pour votre sympathie quotidienne et vos conseils. Merci à toi Nicolas pour les nombreuses devinettes et l'initiation au vélib ! Je remercie également les différents stagiaires que j'ai eu la chance d'encadrer, Marie, Arzu et Clément.

Mention spéciale pour la Famille Tuche ! Gaëlle, merci pour ton accueil chaleureux et ton énergie communicative. Merci de m'avoir guidée au laboratoire et d'avoir toujours été disponible pour discuter sciences (et pas que…). Merci Laetitia pour tes nombreux conseils et ta bienveillance, merci Gwendoline pour ta gentillesse et tes multiples qualités (en bricolage et informatique notamment) et merci Valentin, tu as toujours eu le mot pour faire rire et j'ai toujours pu compter sur toi pour la Chouffe de trop !

Un grand merci à mes amies de longues dates, Emilie et Fiona, qui malgré la distance et les emplois du temps chargés ont toujours été là ! Merci à Caroline et Delphine pour les nombreux restos et petits verres sur Paris. Merci à Léa et aux deux Marine pour tous ces bons week-end passés entre Rennes, Lyon et Paris ! Sans oublier votre soutien durant le fameux « week-end du produit renversé ». Marine je te remercie tout particulièrement pour les nombreuses heures passées à la salle de sport (n'est-ce pas ?), car comme on dit « un esprit sain dans un corps sain » !

Impossible de ne pas remercier mes colocs Angel, Baptiste et Zoé. Trois ans ensemble avec tous les soirs le sentiment de rentrer à la maison. Zoé, je pense que je ne pourrai jamais assez te remercier pour ton soutien quotidien, et ce, depuis l'époque du basket dans le Berry !

Je tiens également à remercier ma belle-famille pour les nombreux week-ends passés avec eux à Rueil. Merci à toute ma famille, et plus particulièrement à mes grands-parents pour l'approvisionnement en bons produits berrichons tout au long de ces trois années à la capitale, chose extrêmement importante ! Bien sûr, un grand merci à mes parents pour m'avoir toujours soutenue et pour avoir toujours été présents (*cf* trajet Berry-Paris-Berry pour le confinement). Sans aucun doute, la réussite de cette thèse a été possible grâce à l'apprentissage de l'alphabet à l'envers ! Merci à ma petite sœur Cosette, dès le début tu as su trouver les mots qui réconfortent (ou pas), en m'informant qu'il était normal de pleurer en thèse ! Enfin, je terminerai en te remerciant Antonin pour ton soutien et ton oreille très attentive, je pense que maintenant tu connais la PISA aussi bien que moi !

LISTE DES ABRÉVIATIONS

NB : Les abréviations des parties rédigées en anglais sont écrites en anglais et en italique.

AA	Acide acrylique
ACPA	*4,4'-Azobis(4-cyanopentanoic acid)*
AIBN	*2,2'-Azobis(isobutyronitrile)*
ALAM	Acrylamide d'allyle
ATRP	Polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'atome
BA	*Benzoic acid*
BuA	Acrylate de *n*-butyle
BuMA	Méthacrylate de *n*-butyle
BzMA	Méthacrylate de benzyle
$\mathbf{C_{12}}$	*n-Dodecyl alkyl chain*
$\mathbf{C_4}$	*n-Butyl alkyl chain*
CAC	Concentration critique d'agrégation
$\mathbf{C_{gel}}$	Concentration critique de gélification
CMC	Concentration micellaire critique
$\mathbf{C_p}$	Concentration de percolation / *Percolating concentration*
Cryo-TEM	*Cryogenic transmission electron microscopy*
$\mathbf{C_{tr}}$	*Transfer constant*
$\boldsymbol{Đ}$	Dispersité en masses molaires / *Molar mass dispersity*
DAAm	Diacétone acrylamide / *Diacetone acrylamide*
DCM	*Dichloromethane*
DLS	Diffusion dynamique de la lumière / *Dynamic light scattering*
DMAc	Acrylamide de *N,N*-diméthyle / *N,N-dimethtylacrylamide*
DMAEMA	Méthacrylate de 2-*N,N*-diméthylaminoéthyle
DMF	*N,N-dimethylformamide*
$\mathbf{d}\boldsymbol{n}/\mathbf{d}\boldsymbol{C}$	*Refractive index increment*
$\boldsymbol{DP_n}$	Degré de polymérisation moyen en nombre / *Number-average degree of polymerization*
$\boldsymbol{DP_{n/arm}}$	*Number-average degree of polymerization per polymer arm*
$\boldsymbol{D_z}$	*Z-average particle diameter*
EG	*Ethylene glycol*
$\mathbf{Et_2O}$	*Diethyl ether*
EtOAc	*Ethylacetate*
f	Fréquence
FTIR	*Fourier transformed infrared spectroscopy*
G'	Module élastique / *Storage modulus*
G''	Module visqueux / *Loss modulus*

G_e	Module élastique au plateau
HBA	Acrylate de 4-hydroxybutyle
HPMA	Méthacrylate de 2-hydroxypropyle
LCST	*Lower critical solution temperature*
LS	*Light scattering*
MAA	*Methacrylic acid*
MacroRAFT	*Macromolecular transfer agent*
M_{app}	Masse molaire apparente / *Apparent molar mass*
MeOH	*Methanol*
M_n	Masse molaire moyenne en nombre / *Number-average molar mass*
M_w	Masse molaire moyenne en masse / *Weight-average molar mass*
N_{agg}	*Aggregation number*
NMP	Polymérisation radicalaire contrôlée par les nitroxydes
p	Paramètre d'empilement / *Packing parameter*
PAA	Poly(acide acrylique)
PBuA	Poly(acrylate de *n*-butyle)
PBzMA	Poly(méthacrylate de benzyle)
PDAAm	Poly(diacétone acrylamide) / *Poly(diacetone acrylamide)*
PDADMAC	Poly(chlorure de diallyldiméthylammonium)
PDEAm	poly(acrylamide de *N*,*N*-diéthyle)
PDMAc	Poly(acrylamide de *N*,*N*-diméthyle) / Poly(*N*,*N-dimethtylacrylamide)*
PDMAEMA	Poly(méthacrylate de 2-*N*,*N*-diméthylaminoéthyle)
PDPAEMA	Poly(méthacrylate de 2-*N*,*N*-diisopropylaminoéthyle)
PEG	Poly(éthylène glycol) / *Poly(ethylene glycol)*
PEO	*Poly(ethylene oxide)*
PEtOx	Poly(2-éthyl-2-oxazoline)
PGMA	Poly(méthacrylate de glycérol) / *Poly(glycerol monomethacrylate)*
PHPMA	Poly(méthacrylate de 2-hydroxypropyle) / *Poly(2-hydroxypropyl methacrylate)*
PHPMAm	Poly(méthacrylamide de 2-hydroxypropyle) / *Poly(2-hydroxypropyl methacrylamide)*
PISA	Auto-assemblage induit par la polymérisation / *Polymerization-induced self-assembly*
PMAA	*Poly(methacrylic acid)*
PMMA	*Poly(methyl methacrylate)*
PMPC	Poly(méthacrylate de 2-phosphorylcholine éthyle)
PNIPAm	Poly(acrylamide de *N*-isopropyle) / *Poly(N-isopropylacrylamide)*
PPEGMA	Poly(méthacrylate de poly(éthylène glycol))
PRDR	Polymérisation radicalaire par désactivation réversible
PS	Polystyrène
PSBMA	Poly(méthacrylate de 2-(*N*-3-sulfopropyle-*N*,*N*-diméthyle ammonium)éthyle)
PVP	Poly(4-vinylpyridine)

R	Groupement partant de l'agent RAFT / *Leaving group*
RAFT	Transfert de chaînes réversibles par addition-fragmentation / *Reversible addition-fragmentation chain-transfer*
$\mathbf{R_{app}}$	*Apparent hydrodynamic radius*
$\mathbf{R_h}$	*Hydrodynamic radius*
RMN / *NMR*	Résonance magnétique nucléaire / *Nuclear magnetic resonance*
SANS	Diffusion de neutrons aux petits angles
SEC	Chromatographie d'exclusion stérique / *Size exclusion chromatography*
SLS	Diffusion statique de la lumière / *Static light scattering*
TEGMA	Méthacrylate de triéthylène glycol méthyle éther
TEM	Microscopie électronique en transmission / *Transmission electron microscopy*
$\mathbf{T_g}$	Température de transition vitreuse
$\mathbf{T_{gel}}$	Température critique de gélification
THF	*Tetrahydrofuran*
TTC	Trithiocarbonate / *Trithiocarbonate*
UCST	*Upper critical solution temperature*
$\mathbf{V_e}$	*Full equivalence volume*
Z	Groupement stabilisant de l'agent RAFT / *Stabilizing group*
$\mathbf{\%_{mass.}}$ **/ wt%**	Pourcentage massique / *Weight percent*
$\mathbf{\%_{mol.}}$ **/ mol%**	Pourcentage molaire / *Molar percent*
$\boldsymbol{\alpha}$	Degré d'ionization / *Ionization degree*
$\boldsymbol{\gamma}$	Tension de surface
$\boldsymbol{\eta}$	Viscosité / *Viscosity*
$\boldsymbol{\tau}$	Temps de relaxation
$\boldsymbol{\nu}$	*Concentration of elastically active chains*

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS v

LISTE DES ABRÉVIATIONS vii

INTRODUCTION GÉNÉRALE 1

CHAPITRE 1 – Etude bibliographique 7

CHAPITRE 2 – Loop-stabilized BAB triblock copolymer morphologies by PISA in water . 77

CHAPITRE 3 – Unravelling the formation of BAB block copolymer assemblies during PISA in water 111

CHAPITRE 4 – Thermoresponsive dynamic BAB block copolymer networks synthesized by aqueous PISA in one-pot 157

CHAPITRE 5 – Synthesis of hydrophilic polymers end-functionalized by a bisurea sticker193

CONCLUSION GÉNÉRALE 231

INTRODUCTION GÉNÉRALE

A partir des années cinquante, le développement de techniques de polymérisation vivantes/contrôlées a permis de synthétiser des polymères ayant une composition chimique, et une architecture bien définies. En particulier, les techniques de polymérisation radicalaire par désactivation réversible (PRDR), telles que la polymérisation contrôlée par transfert de chaines réversible par addition-fragmentation (RAFT), la polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'atome (ATRP) ou encore la polymérisation radicalaire contrôlée par les nitroxydes (NMP), se sont montrées être des outils très efficaces pour la préparation de polymères de structure complexe. Alliant la simplicité de mise en œuvre d'un procédé radicalaire classique et le caractère « vivant » des polymérisations ioniques, ces techniques ont été utilisées pour polymériser une multitude de monomères vinyliques dans des milieux réactionnels divers. Parmi les polymères à architectures contrôlées, les copolymères à blocs amphiphiles font partie des systèmes qui ont été les plus étudiés. Il est aujourd'hui bien établi que leur assemblage dans un solvant sélectif pour l'un des blocs peut donner lieu à la formation de nanoparticules de diverses morphologies (sphères, fibres, vésicules, etc…). Ces différents objets se sont notamment montrés intéressants pour de potentielles utilisations en tant que vecteur de principes actifs ou pour stabiliser des émulsions de Pickering. Cependant, les méthodes traditionnelles de préparation de ces nanoparticules, telles que la « méthode des co-solvants » développée par Eisenberg, nécessitent d'assembler les copolymères post-polymérisation et mènent à des systèmes très dilués (généralement < 0.1 $\%_{mass.}$), ce qui limite grandement leur production à l'échelle industrielle.

Depuis une quinzaine d'années, une méthode alternative a été développée : l'auto-assemblage induit par la polymérisation (PISA : *polymerization-induced self-assembly*). Très attractive, cette technique permet la préparation *in-situ*, durant la polymérisation, et à forte concentration, de nanoparticules ayant des morphologies variées et bien définies. Combinée à une technique de PRDR, le plus souvent à la polymérisation RAFT, elle permet de synthétiser des copolymères à blocs en milieux hétérogènes ayant des masses molaires contrôlées. Les nombreux travaux réalisés en PISA, que ce soit par un procédé de polymérisation en dispersion ou en émulsion, en solvant organique ou aqueux, ont permis d'identifier différents paramètres clés influençant la morphologie des particules. Ainsi, en optimisant les conditions de polymérisation (choix du solvant, concentration, longueur des blocs polymères, etc…), des nanoparticules ayant une morphologie spécifique peuvent être produites de manière efficace et reproductible.

Introduction générale

Jusqu'à présent, la grande majorité des études réalisées en PISA ont été menées sur des copolymères diblocs AB (avec A = bloc solvophile et B = bloc solvophobe) où l'influence de paramètres tels que la nature chimique des monomères, du solvant ou de la concentration sur les morphologies obtenues a été étudiée. Récemment, plusieurs groupes de recherche (dont notre équipe) ont étudié l'influence de l'architecture macromoléculaire sur la morphologie en synthétisant des copolymères ayant une architecture tribloc ABA ou en étoile $(AB)_n$ (avec n = 3 ou 4). A la différence des architectures précédentes, les triblocs BAB, copolymères linéaires dont les blocs hydrophobes se situent aux extrémités, ont très peu été étudiés en PISA. Ces systèmes, certainement plus complexes, sont connus pour s'associer sous forme de micelles fleurs et peuvent – à forte concentration – former un réseau tridimensionnel. Au commencement de ce travail de thèse, seul un groupe de recherche avait décrit leur synthèse par PISA, et ce, uniquement en solvant organique. Ces études avaient notamment mis en évidence l'obtention de particules principalement sphériques avec la formation d'agrégats.

L'objectif de ce travail de thèse est d'étudier la synthèse de copolymères triblocs BAB par PISA-RAFT dans l'eau pure. Au vu des différentes études décrites dans la littérature, l'acrylamide de *N*,*N*-diméthyle (DMAc) et le diacétone acrylamide (DAAm) ont été choisis pour constituer respectivement les blocs hydrophiles et hydrophobes des copolymères BAB synthétisés dans ce projet. En effet, ce couple de monomères a déjà été très étudié en PISA, ainsi que par notre équipe, ce qui nous aidera donc à comprendre le système tribloc BAB.

Ce manuscrit de thèse s'articule en 5 chapitres. Tout d'abord, une étude bibliographique est réalisée dans le chapitre 1 afin d'exposer le contexte dans lequel s'inscrit ce travail. Dans une première partie, le principe de la PISA contrôlée par RAFT ainsi que les particules obtenues (morphologie et caractère stimulable) sont décrits. La deuxième partie de ce chapitre est consacrée aux systèmes polymères BAB avec une description des méthodes de synthèse couramment utilisées, leur assemblage dans l'eau et les systèmes stimulables connus. Les chapitres 2, 3 et 4 sont rédigés en anglais sous la forme d'articles scientifiques et concernent l'étude des copolymères BAB PDAAm-*b*-PDMAc-*b*-PDAAm synthétisés par PISA-RAFT dans l'eau. Dans le chapitre 2, la possibilité de synthétiser ces copolymères associatifs dans l'eau a été étudiée en évaluant l'influence de plusieurs paramètres sur les dispersions obtenues. Puis, dans le chapitre 3, le mécanisme de formation de ces particules BAB au cours du procédé PISA a été plus amplement analysé afin d'apporter une meilleure compréhension de ce système.

Le chapitre 4, est lui consacré à la synthèse de réseaux polymères BAB dynamiques *via* un procédé *one-pot* réalisé entièrement dans l'eau.

Enfin, une dernière partie de ce travail de thèse a été consacrée à la synthèse d'un système associatif différent, basé sur la fonctionnalisation par un motif bisurée de polymères méthacryliques hydrosolubles. Ce motif devait permettre leur assemblage dans l'eau sous forme de nano-cylindres grâce aux interactions directionnelles des liaisons hydrogène protégées. Ainsi, dans le chapitre 5, un agent RAFT fonctionnalisé par un motif bisurée, dans le groupement stabilisant Z, et adapté à la polymérisation des méthacrylates a été développé et ensuite utilisé pour polymériser l'acide méthacrylique.

Le manuscrit est finalement clôturé par une conclusion générale de l'ensemble des travaux réalisés durant ces trois années de thèse.

CHAPITRE 1

Etude bibliographique

Sommaire

Introduction **10**

I. Synthèse de copolymères amphiphiles par PISA-RAFT **11**

I. 1. Généralités sur l'auto-assemblage des copolymères amphiphiles en solution 11
I. 2. La PISA contrôlée par RAFT 13
I. 3. Formation de particules par PISA-RAFT 17
I. 3. 1. Des particules aux morphologies variées 17
I. 3. 2. Comment moduler la morphologie des particules ? 19
I. 4. Particules stimulables par PISA-RAFT en milieu aqueux 31
I. 4. 1. Particules pH-sensibles 31
I. 4. 2. Particules thermosensibles 33
I. 5. Cas des copolymères amphiphiles à base de DMAc et DAAm 37
I. 5. 1. Les différentes architectures de copolymères PDMAc/PDAAm 38
I. 5. 2. Les systèmes PDMAc/PDAAm thermosensibles 41

II. Les copolymères triblocs BAB en milieu aqueux **46**

II. 1. Synthèse en solution des copolymères BAB 46
II. 2. Comportement associatif des copolymères BAB dans l'eau 49
II. 3. Les copolymères BAB stimulables dans l'eau 54
II. 3. 1. Copolymères BAB thermosensibles 55
II. 3. 2. Copolymères BAB pH-sensibles 61

Conclusion **66**

Références **68**

Introduction

Ce chapitre bibliographique vise à exposer le contexte scientifique du projet de thèse. Les copolymères triblocs BAB synthétisés par la méthode PISA (*polymerization-induced self-assembly*) contrôlée par RAFT (*reversible addition-fragmentation chain-transfer*) étant au cœur du projet, l'étude bibliographique est organisée en deux parties.

La première partie concernera la synthèse et l'auto-assemblage de copolymères amphiphiles par le procédé PISA-RAFT. Dans un premier temps, le principe de cette technique de synthèse sera présenté, puis nous nous intéresserons aux particules formées à partir de cette méthode en discutant notamment des paramètres modulant leur morphologie et de leur caractère stimulable. Enfin, les travaux réalisés en PISA-RAFT concernant le couple de monomères acrylamide de *N*,*N*-diméthyle (DMAc) et diacétone acrylamide (DAAm) seront plus amplement décrits, puisque ces monomères seront utilisés dans ce travail de thèse. La deuxième partie sera consacrée aux copolymères triblocs BAB en milieu aqueux. Tout d'abord les méthodes couramment utilisées pour les synthétiser en solution seront exposées puis leur assemblage particulier en milieu aqueux sera décrit. Par la suite, les principaux systèmes BAB thermo et pH-sensibles rapportés dans la littérature seront présentés et discutés, avant de conclure sur ce chapitre.

I. Synthèse de copolymères amphiphiles par PISA-RAFT

I. 1. Généralités sur l'auto-assemblage des copolymères amphiphiles en solution

Depuis les travaux de McBain en 1913,[1] mettant en évidence l'agrégation des molécules de savon dans l'eau, l'auto-assemblage des molécules amphiphiles, couramment appelées tensioactifs, a fait l'objet de nombreuses études.[2,3] Elles ont notamment montré que les tensioactifs, constitués d'une tête hydrophile et d'une queue hydrophobe, s'auto-assemblaient spontanément dans l'eau à partir d'une certaine concentration, nommée concentration micellaire critique (CMC), pour former des structures de type cœur-couronne avec les têtes hydrophiles à l'extérieur et les queues hydrophobes au cœur de l'agrégat. Ces agrégats, appelés micelles, sont à l'équilibre thermodynamique et peuvent être de forme sphérique, cylindrique, vésiculaire ou lamellaire.[4] Les propriétés des micelles (CMC, taille, forme) sont notamment déterminées par la nature chimique des parties hydrophile et hydrophobe, la concentration et la température.

A la fin des années 90, ce comportement a été étudié à l'échelle macromoléculaire en analysant l'auto-assemblage de copolymères amphiphiles dans l'eau.[5,6] Eisenberg et ses collègues ont largement contribué à ces études et notamment montré que des copolymères amphiphiles à base de polystyrène (PS)[7–9] pouvaient s'assembler d'une façon similaire aux tensioactifs en formant différents types de morphologies (voir **Figure 1**). Des morphologies plus exotiques comme de larges sphères comportant des micelles inversées ont notamment été obtenues (voir **Figure 1h**). L'association des copolymères amphiphiles est caractérisée par une concentration critique d'agrégation (CAC, similaire à la CMC pour les tensioactifs) qui est bien inférieure à celle des tensioactifs (10^{-5}-10^{-8} contre 10^{-2}-10^{-4} mol/L). De ce fait, les particules polymères possèdent une meilleure résistance aux effets de dilution que les micelles de tensioactifs, ce qui les rend potentiellement attractives – à la condition d'être biocompatibles – pour des applications biomédicales.[5,10]

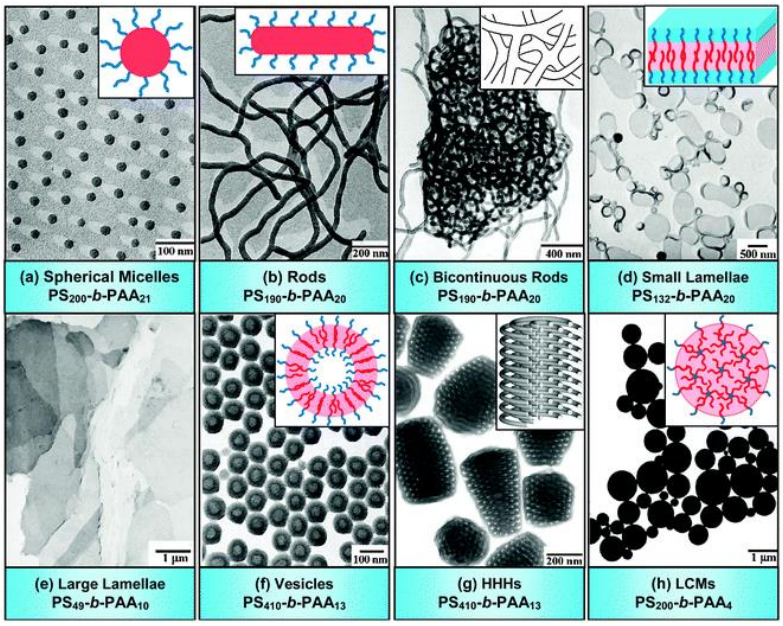


Figure 1. Clichés obtenus par microscopie électronique en transmission (*TEM*) et schémas correspondants aux différentes morphologies formées par des copolymères amphiphiles poly(acide acrylique)-*bloc*-polystyrène (PAA_x-*b*-PS_y) en solution aqueuse (x et y correspondent respectivement au degré de polymérisation moyen en nombre des blocs PAA et PS). Dans ces schémas, la partie bleue représente le bloc hydrophile de PAA et la partie rouge le bloc hydrophobe de PS. (HHHs: *hexagonally packed hollow hoops* ; LCMs: *large compound micelles*, dans lesquelles les micelles inversées sont composées de cœurs PAA entourés de chaînes PS) (issus de la référence[6]).

Les tensioactifs classiques de faible masse molaire peuvent être assemblés rapidement après dissolution directe dans un solvant sélectif et mènent à la formation de morphologies à l'équilibre thermodynamique.[2] Cette approche est inapplicable pour les copolymères à blocs amphiphiles ayant un trop long bloc solvophobe avec une transition vitreuse (T_g) et une tension de surface (γ) trop importantes. C'est pourquoi, une méthode d'assemblage indirecte, appelée « méthode des co-solvants » est alors très souvent utilisée pour ces copolymères. Développée par Eisenberg,[8] elle consiste à dissoudre un copolymère amphiphile, un poly(acide acrylique)-*bloc*-polystyrène (PAA-*b*-PS) par exemple, dans un bon solvant pour les deux blocs (typiquement du DMF) à faible concentration. Puis, un solvant miscible au solvant organique et sélectif pour l'un des blocs, de l'eau dans ce cas-ci, est progressivement ajouté sous agitation. A partir d'une certaine concentration en eau, les blocs hydrophobes de PS vont s'assembler et former des agrégats stabilisés par les segments hydrophiles de PAA. Dans une dernière étape, le solvant organique est retiré, le plus souvent par dialyse. Au cours de ce procédé, la mobilité des chaînes polymères diminue avec l'enrichissement progressif du milieu en eau. Les échanges de chaînes polymères entre agrégats deviennent alors de plus en plus lents, menant à des objets cinétiquement figés, couramment appelés particules. La morphologie des particules obtenues est, par conséquent, fortement dépendante des conditions de préparation, comme la

concentration ou la vitesse d'ajout du solvant sélectif. Ceci est illustré dans la **Figure 1** où l'assemblage de copolymères amphiphiles PAA-*b*-PS de compositions similaires a mené à la formation de particules de morphologies différentes. En milieu aqueux, la formation d'agrégats cinétiquement figés est observée pour la majorité des copolymères à blocs principalement à cause d'une tension interfaciale entre le bloc hydrophobe et l'eau trop élevée, ce qui empêche l'échange des chaînes polymères entre agrégats.[11]

Pour les systèmes ayant un bloc solvophobe relativement flexible (faible T_g), d'autres méthodes d'assemblage peuvent être utilisées. La dissolution directe du copolymère dans un solvant sélectif, sous forte agitation, peut être envisagée. Pour faciliter la mobilité des chaînes et leur assemblage, il est préférable d'effectuer la dissolution à une température supérieure à la T_g du copolymère. Cependant, malgré des conditions de préparation facilitées pour $T > T_g$, le bloc étant très solvophobe, les objets obtenus sont généralement hors équilibre thermodynamique et leur morphologie fortement dépendante du chemin de préparation.[12,13] La méthode de réhydratation de film,[6] qui consiste à préparer un film polymère par évaporation du solvant avant de le réhydrater, peut également être utilisée. Bien que toutes ces méthodes permettent l'obtention de particules aux morphologies variées, elles présentent de nombreux désavantages. En effet, l'assemblage se fait post-polymérisation, nécessite plusieurs étapes relativement longues, requière l'utilisation de co-solvant organique et mène à des latex ayant une faible concentration en particules (généralement < 1 $\%_{mass.}$), dont la morphologie est fortement influencée par la méthode choisie. Afin de remédier à ces limitations, la méthode PISA, au cours de laquelle la polymérisation et l'auto-assemblage ont lieu simultanément, a récemment été utilisée. Dans la partie qui suit, l'utilisation de cette méthode pour la synthèse de copolymères amphiphiles est décrite.

I. 2. La PISA contrôlée par RAFT

Depuis une quinzaine d'années, une nouvelle technique de préparation de nanoparticules à base de copolymères amphiphiles est apparue : la technique PISA (*polymerization-induced self-assembly*).[14,15] Cette méthode consiste à étendre un polymère fonctionnel solvophile par un second bloc polymère solvophobe en milieu hétérogène (en émulsion ou en dispersion). Durant la polymérisation, le bloc solvophobe croît et un

copolymère amphiphile se forme qui va alors s'auto-assembler sous forme de nanoparticules stabilisées de manière stérique ou électro-stérique par le bloc solvophile (voir **Figure 2**).

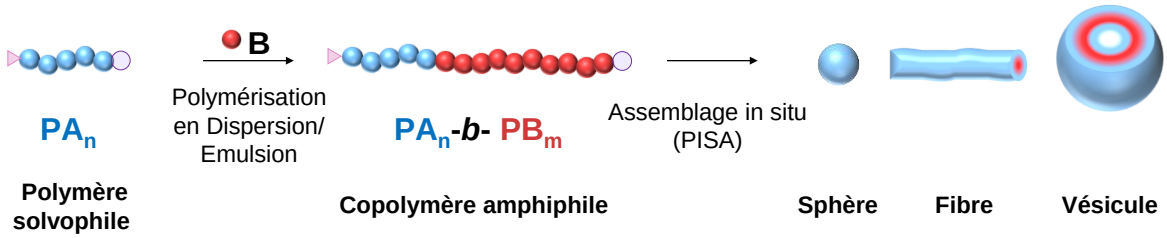


Figure 2. Schéma représentant la synthèse de copolymères amphiphiles et la formation de particules par PISA.

Afin de former des nanoparticules de morphologies bien définies, la PISA est associée à une technique de polymérisation vivante ou contrôlée. Le plus souvent, des techniques de polymérisation radicalaire par désactivation réversible (PRDR)[16] sont utilisées, comme la polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'atome (ATRP)[17–19] ou la polymérisation radicalaire contrôlée par les nitroxydes (NMP).[20–22] Mais c'est la polymérisation radicalaire contrôlée par transfert de chaînes réversible par addition-fragmentation (RAFT)[23,24] qui reste la plus répandue, certainement pour sa facilité de mise en œuvre et sa grande polyvalence. De manière générale, ces techniques reposent sur l'introduction dans le milieu de polymérisation d'un agent de contrôle qui induit un équilibre entre les chaînes en croissance et les chaînes dormantes,[25] permettant ainsi la formation de polymères ayant une masse molaire et une architecture contrôlées et bien définies.[26] La polymérisation radicalaire contrôlée par RAFT est aujourd'hui bien connue et nécessite l'utilisation d'un agent de contrôle, appelé couramment agent RAFT qui va permettre d'établir un équilibre entre les chaînes en croissance et celles dites « dormantes » et ainsi permettre la formation de chaînes polymères ayant une faible dispersité en masse molaire (généralement $Đ < 1,3$). Un agent RAFT se compose d'un groupement thiocarbonylthio (S=C-S) et de deux substituants : un groupement stabilisant (Z) et un groupement partant (R), qui régissent la solubilité et la réactivité de l'agent RAFT. Les agents RAFT couramment utilisés sont les dithioesters, les trithiocarbonates (TTC), les dithiocarbamates et les xanthates (voir **Figure 3**). Le premier exemple de PISA contrôlée par polymérisation RAFT date de 2002.[14] Dans cette étude, un oligo(acide acrylique) fonctionnalisé par un agent RAFT a été étendu en émulsion aqueuse par un bloc de poly(acrylate de *n*-butyle) (PBuA). De nombreuses études ont suivi, aussi bien en milieu organique qu'en milieu aqueux.[27–31] L'eau s'est révélée être un solvant particulièrement intéressant car peu coûteux,

non-toxique et non-inflammable, ce qui rend ce procédé d'autant plus attractif à l'échelle industrielle à la fois pour des raisons de sûreté, économiques et environnementales.

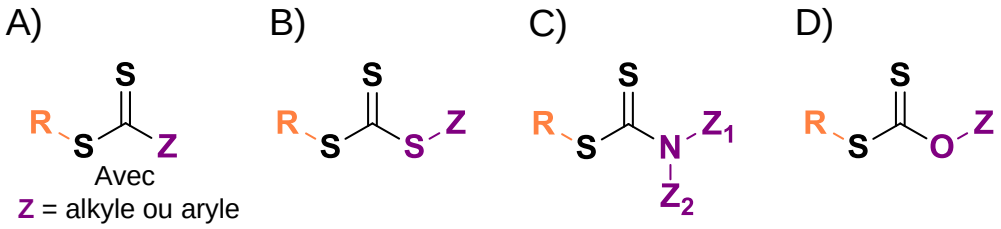


Figure 3. Structure chimique des différents types d'agents RAFT. A) Dithioesters, B) trithiocarbonates, C) dithiocarbamates et D) xanthates.

En PISA-RAFT, le bloc solvophile – stabilisant les particules – est un agent RAFT macromoléculaire couramment appelé « macro-agent RAFT » et est synthétisé par polymérisation en solution, le plus souvent en solvant organique. Le macro-agent RAFT est ensuite étendu lors d'une polymérisation soit en émulsion, soit en dispersion, selon la solubilité du monomère choisi. Comme dit précédemment, les premiers travaux en PISA-RAFT ont été réalisés en ***émulsion aqueuse*** en polymérisant des monomères hydrophobes comme l'acrylate de *n*-butyle (BuA) et le styrène. Hawkett et ses collègues ont montré que des copolymères PAA-*b*-PBuA pouvaient être synthétisés de manière contrôlée lorsque le BuA était ajouté en continu dans le milieu réactionnel et que des particules stables étaient formées dans ces conditions.[14] L'équipe de Charleux a ensuite montré que des particules stables, obtenues par extension d'un macro-agent RAFT à base de poly(éthylène glycol) (PEG) par du styrène ou du BuA, pouvaient également être synthétisées en émulsion selon un procédé « batch », où des gouttelettes de monomère sont initialement présentes dans le milieu.[32] De nombreuses études ont suivi, menées notamment par les équipes de Charleux, Monteiro et Cunningham.[33,34] En ***dispersion***, le monomère est soluble dans le solvant choisi et la polymérisation démarre en milieu homogène. L'addition d'unités monomères dans le macro-agent RAFT mène à la formation d'oligomères qui restent solubles dans le solvant jusqu'à une certaine longueur critique. Une fois cette longueur atteinte, le bloc polymère en croissance devient insoluble et précipite, menant à la formation de particules stabilisées par le bloc solvophile présent initialement dans le macro-agent RAFT utilisé. En milieu organique, les premiers exemples de PISA-RAFT en dispersion ont été réalisés en 2006 dans le cyclohexane[35] et en 2008 dans le chloroforme,[36] suivis par de nombreuses études faites dans des alcools et dans différents solvants non-polaires.[30,37] En milieu aqueux, la première étude en dispersion a été réalisée en 2007 par Hawker et ses collègues qui ont préparé des copolymères diblocs poly(acrylamide de *N*,*N*-diméthyle)-*bloc*-

poly(acrylamide de *N*-isopropyle) (PDMAc-*b*-PNIPAm).[38] Puis, de nombreux travaux ont été réalisés,[39] notamment par les équipes de Charleux,[40] An[41] et Armes.[42,43] Certains groupes ont développé une stratégie de polymérisation dite ***one-pot*** dans lesquelles le macro-agent RAFT et le copolymère sont synthétisés dans le même réacteur/solvant sans purification intermédiaire. Le procédé *one-pot* dans l'eau est particulièrement intéressant car il élimine toute utilisation de solvant organique, ce qui rend ce procédé d'autant plus attractif au niveau industriel. Généralement, les copolymères ont été synthétisés par un procédé *one-pot* en deux étapes, aussi bien en émulsion aqueuse[44–46] qu'en dispersion aqueuse.[43,47–50] Dans une première étape le macro-agent RAFT est synthétisé dans l'eau, puis en fin de polymérisation, le second monomère est directement ajouté dans le milieu réactionnel. Récemment, une équipe a réalisé la synthèse dans l'eau de copolymères *via* un procédé *one-pot* en une seule étape en profitant de la différence de réactivité des monomères.[51] En optimisant les conditions de polymérisation, des copolymères poly(méthacrylate de oligo(éthylène glycol) méthyle éther-*grad*-diacétone acrylamide) (P(OEGMA-*grad*-DAAm)) à fort gradient, se rapprochant d'une structure à blocs, ont ainsi pu être synthétisés en une seule étape dans l'eau. Cette même équipe a ensuite développé un procédé PISA semi-batch basé sur l'ajout continu du monomère solvophobe pour synthétiser des copolymères à fort gradient à partir de monomères ayant une réactivité similaire.[52] La stratégie développée consiste à réaliser la polymérisation en conditions « affamées » en ajoutant graduellement le monomère constituant le bloc hydrophobe dans le milieu réactionnel. Ainsi, ils ont montré qu'il était possible de synthétiser différents copolymères P(DMAc-*grad*-DAAm) en une seule étape et de manière contrôlée.

En dispersion ou en émulsion, la PISA contrôlée par RAFT s'est révélée être une méthode efficace pour la synthèse de particules à base de copolymères amphiphiles. Contrairement aux techniques d'assemblage précédemment décrites, la PISA est une méthode rapide et fiable pour former des particules auto-stabilisées et ce à des taux de solide élevés (généralement à 10-20 $\%_{mass.}$ et pouvant aller jusqu'à 50 $\%_{mass.}$).[33,27,37,34] De plus, comme nous allons le voir dans la partie qui suit, cette technique donne accès à des morphologies de particules variées.

I. 3. Formation de particules par PISA-RAFT

Grâce à la technique PISA, des nanoparticules de morphologies variées peuvent être synthétisées. Dans cette partie, nous décrirons le mécanisme de formation de ces particules ainsi que les paramètres modulant leur morphologie.

I. 3. 1. Des particules aux morphologies variées

L'assemblage des copolymères amphiphiles au cours de la PISA est souvent décrit en fonction du paramètre d'empilement, ***p***. A l'origine, ce paramètre a été créé pour prédire l'assemblage de petites molécules amphiphiles comme les tensioactifs,[4] et a ensuite été utilisé pour décrire l'assemblage de copolymères à blocs.[6,53] Il se calcule avec la formule suivante : $\boldsymbol{p} = \frac{V}{a0 \times lc}$ où V et l_c sont respectivement le volume et la longueur critique de la partie solvophobe et a_0 l'aire interfaciale de la tête solvophile. Comme on peut le voir dans la **Figure 4A**, la morphologie évolue avec le paramètre d'empilement. Lorsque $\boldsymbol{p} \leq 1/3$, des sphères sont préférentiellement formées, les fibres sont favorisées pour $1/3 \leq \boldsymbol{p} \leq 1/2$ et les vésicules pour $1/2 \leq \boldsymbol{p} \leq 1$. Au cours de la PISA, la longueur du bloc solvophobe augmente et les valeurs V, l_c et a_0 évoluent, menant à une augmentation du paramètre d'empilement. Des transitions morphologiques des sphères vers les fibres puis les vésicules sont donc théoriquement attendues au cours de la polymérisation (voir **Figure 4B**).

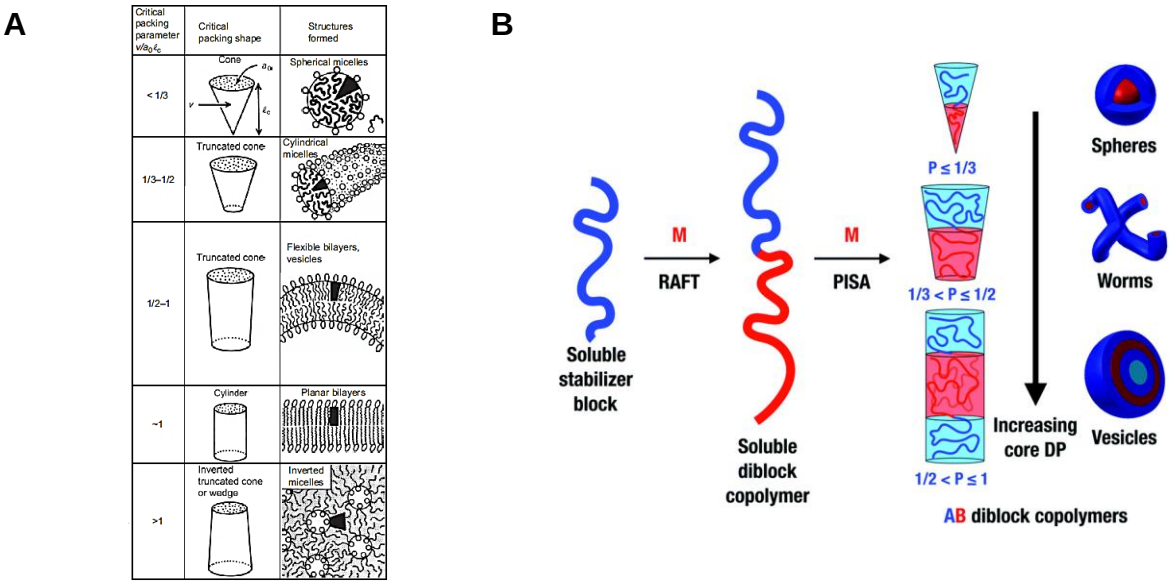


Figure 4. (**A**) Représentation schématique de l'évolution de la morphologie en fonction du paramètre d'empilement ***p*** d'après la théorie d'Israelachvili (extraite de la référence[4]). (**B**) Schéma montrant l'évolution de la morphologie en fonction du paramètre d'empilement ***p*** durant la synthèse de copolymères de type AB par PISA-RAFT (issu de la référence[54]).

En PISA contrôlée par RAFT, toutes les morphologies classiques décrites par le paramètre d'empilement ***p*** ont pu être observées. Les morphologies dites d'ordre supérieur, comme les fibres et les vésicules, sont souvent très prisées car elles sont potentiellement utilisables dans le domaine biomédical[55–57] et celui de la science des matériaux. Les vésicules polymères (aussi appelées polymersomes) sont notamment intéressantes car elles peuvent être utilisées comme vecteur pour la délivrance de principe actif.[58,59] Quant aux fibres, l'un des intérêts réside dans leur structure fortement anisotrope qui mène souvent à des dispersions très visqueuses,[60] voire gélifiées. De telles dispersions peuvent alors trouver une application dans le domaine biomédical,[61] mais peuvent également être utilisées comme renfort de matrices polymères[62] ou pour la stabilisation d'émulsion de Pickering.[63]

Généralement, les particules non-sphériques sont obtenues par des procédés de polymérisation en dispersion.[29,31] En effet, bien que des exemples de morphologies d'ordre supérieur existent en émulsion,[64–67] la plupart des études montrent la formation de particules sphériques cinétiquement figées.[68,69] Il est aujourd'hui bien établi que l'obtention de morphologies d'ordre supérieur est basée sur un mécanisme de réorganisation des chaînes polymères et de fusion des particules.[70] Le groupe de Armes a notamment illustré ce mécanisme en imageant les étapes de fusion des fibres en vésicules par *TEM*, durant la synthèse d'un copolymère poly(méthacrylate de glycérol)-*bloc*-poly(méthacrylate de 2-hydroxypropyle) (PGMA-*b*-PHPMA) (voir **Figure 5**).[42] Le passage des sphères vers les fibres puis les vésicules nécessite donc une certaine mobilité des chaînes et une stabilité « limitée » des particules tout au long de la polymérisation. Pour cela, les conditions peuvent être optimisées au travers de différents paramètres détaillés dans la section suivante.

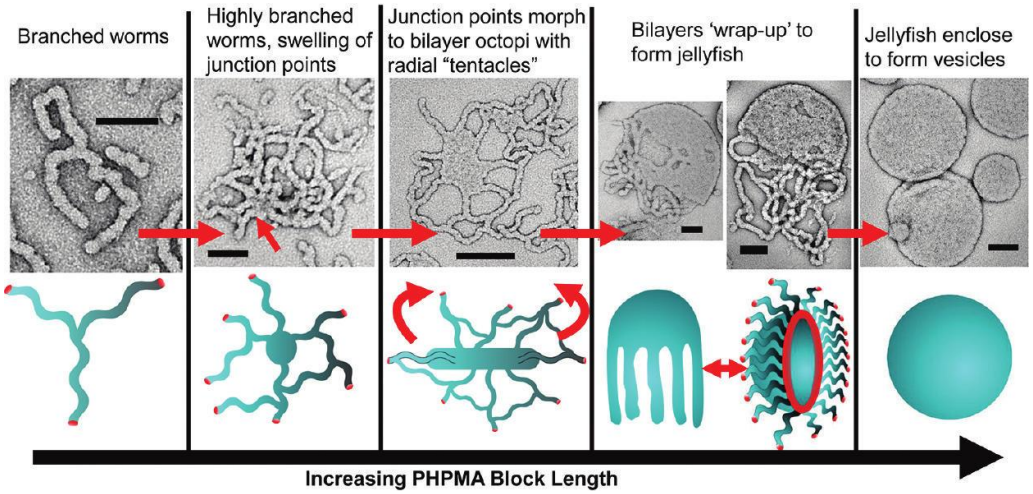


Figure 5. Mécanisme suggéré pour la formation de vésicules à partir de fibres durant la synthèse par PISA en dispersion aqueuse de copolymères PGMA-*b*-PHPMA (issu de la référence[44]).

Parfois, les morphologies observées en PISA diffèrent des prédictions faites à partir du paramètre d'empilement (*cf.* particules cinétiquement figées en émulsion), notamment dans un certain nombre de cas, aucun changement de morphologie en augmentant la longueur du bloc solvophobe n'est observé. Ceci n'est pas surprenant puisque ce paramètre permet théoriquement de prédire la morphologie d'agrégats étant à l'équilibre thermodynamique, ce qui n'est pas toujours le cas des copolymères amphiphiles synthétisés par PISA. Cependant, à partir de résultats expérimentaux, des diagrammes de phases ont été établis pour différents systèmes polymères et permettent d'obtenir de manière reproductible les morphologies souhaitées, lorsque les conditions de synthèse sont inchangées.[71,72]

I. 3. 2. Comment moduler la morphologie des particules ?

Les nombreuses études réalisées en PISA ont permis de faire ressortir différents facteurs pouvant avoir un impact thermodynamique et/ou cinétique sur le contrôle de la morphologie. Parmi les paramètres modifiant directement les propriétés physico-chimiques des copolymères (paramètres intrinsèques), la longueur et la nature chimique des blocs ainsi que l'architecture du copolymère peuvent être cités. Il est également possible de modifier les conditions expérimentales de la polymérisation (paramètres extrinsèques) comme par exemple, la concentration en monomère, le choix du solvant, la température ou bien la vitesse d'agitation. Des revues décrivant l'influence de ces paramètres existent et peuvent être utilisées comme guide lorsqu'une morphologie spécifique est souhaitée.[28,31] Dans les paragraphes suivants, nous allons plus particulièrement nous intéresser à l'influence de la longueur des blocs, de la concentration, du caractère solvophobe et de l'architecture macromoléculaire sur la morphologie.

i) Influence de la longueur des blocs, de la concentration et du caractère solvophobe sur la morphologie

L'influence de la ***longueur des blocs*** solvophile et solvophobe sur la morphologie est le paramètre qui a été le plus étudié.[71–77] Les études ont montré qu'en augmentant la *longueur du bloc solvophobe* – tout en gardant constant la longueur du bloc solvophile et la concentration en monomère – un passage de la morphologie sphérique vers les fibres puis les vésicules pouvait être observé. Ce comportement est expliqué par la diminution du rayon de courbure et donc l'augmentation du paramètre d'empilement ***p***, menant alors à la formation de morphologies d'ordre supérieur. Il a également été montré que la *longueur du bloc solvophile*

dictait la stabilité des particules et leur capacité à fusionner, un prérequis pour la formation de morphologies d'ordre supérieur. Au-delà d'une certaine longueur critique, les répulsions stériques entre particules sont trop importantes, inhibant la fusion des sphères qui deviennent alors cinétiquement figées. Ces observations ont notamment été illustrées dans un diagramme de phases montrant les morphologies obtenues en fonction de la longueur des blocs pour des copolymères PDMAc-*b*-PDAAm, synthétisés en dispersion aqueuse à 20 $\%_{mass.}$ (**Figure 6A**).

L'influence de la ***concentration initiale en monomère*** (et donc de la concentration en polymère) sur la morphologie a également largement été étudiée.[72,74–76,78] Pour cela, des copolymères ayant des longueurs de blocs similaires ont été synthétisés à différentes concentrations en monomère. Nous pouvons, par exemple, citer l'étude réalisée par le groupe de Armes dans laquelle des copolymères $PGMA_{78}$-*b*-$PHPMA_{400}$ ont été synthétisés par polymérisation en dispersion aqueuse à des concentrations en copolymère allant de 10 à 25 $\%_{mass.}$.[72] Des analyses effectuées par diffusion dynamique de la lumière (*DLS*) et *TEM* ont montré la formation de particules sphériques à 10 $\%_{mass.}$, l'obtention d'un mélange de sphères et de vésicules à 13 et 15 $\%_{mass.}$ ainsi qu'une phase pure de vésicules pour les concentrations supérieures à 17 $\%_{mass.}$ (voir **Figure 6B**). De manière générale, l'ensemble des études montrent que la formation de morphologies d'ordre supérieur est favorisée à forte concentration. Les auteurs ont attribué ce phénomène à une plus grande plastification du cœur des particules qui augmente alors la mobilité des chaînes et facilite la réorganisation des particules. De plus, à forte concentration, la fusion des particules due à des collisions inélastiques est également plus probable.

Ainsi, les nombreux travaux réalisés sur les copolymères diblocs AB synthétisés par PISA en émulsion,[64] mais surtout en dispersion,[71,72,75–77] ont permis d'établir des diagrammes de phases complets en fonction de ces paramètres. L'évolution des morphologies en fonction des longueurs de blocs et de la concentration est résumée dans la **Figure 6C**.

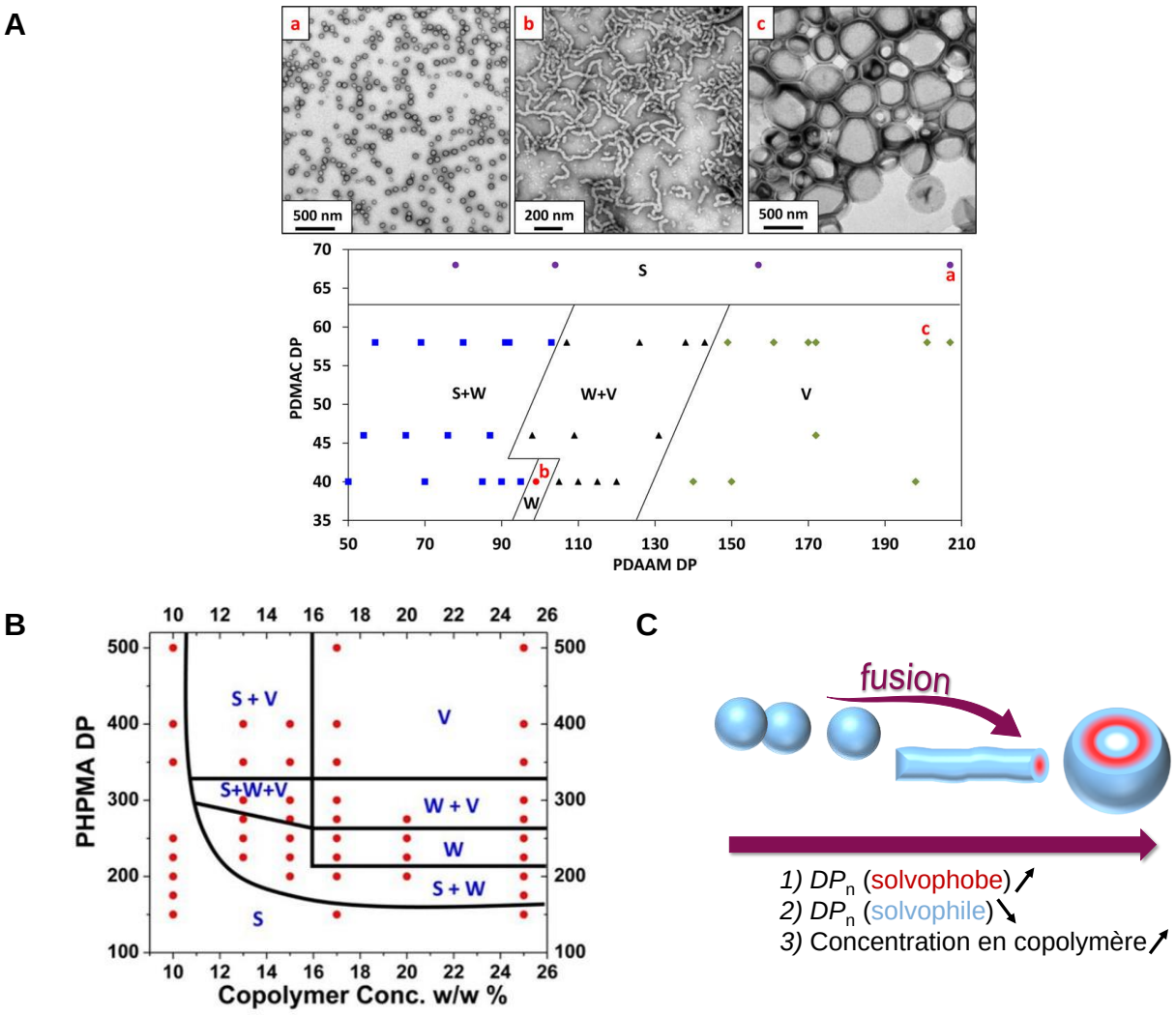


Figure 6. (**A**) Exemple d'un diagramme de phases pour des copolymères diblocs PDMAc-*b*-PDAAm synthétisés par PISA-RAFT en dispersion aqueuse à 20 $\%_{mass.}$ en fonction du degré de polymérisation moyen en nombre (DP_n) de chaque bloc et les images obtenues par *TEM*. S = sphères, W = fibres, V = vésicules (issu de la référence[77]). (**B**) Exemple d'un diagramme de phases pour des copolymères diblocs $PGMA_{78}$-*b*-PHPMA synthétisés par PISA en dispersion aqueuse en fonction du DP_n (PHPMA) et du pourcentage massique en copolymère (S = sphères, W = fibres, V = vésicules, issu de la référence[72]). (**C**) Schéma représentant l'évolution de la morphologie en fonction de la longueur de chaque bloc et de la concentration en monomère.

Plus récemment, le ***caractère solvophobe*** du cœur des particules sur la morphologie a été étudié. Des scientifiques ont notamment comparé les morphologies obtenues en étendant des macro-agents RAFT à base de PEG par des blocs polymères plus ou moins hydrophobes en dispersion aqueuse.[79,80] Les groupes de Mathers et O'Reilly ont proposé une méthode de prédiction basée sur un coefficient de partage ($log P_{oct}/SA$)[†] permettant d'évaluer l'hydrophobie

[†] Coefficient de partage octanol-eau normalisé par l'aire de la surface de la chaîne polymère (SA), indiquant la solubilité du polymère dans l'eau ($log P_{oct}/SA > 0$: non soluble et $log P_{oct}/SA < 0$: soluble).

de nouveaux polymères et leur potentielle utilisation en tant que bloc hydrophobe dans un procédé PISA en dispersion.[79] Cette méthode, qu'ils ont vérifiée expérimentalement, a par ailleurs montré que les morphologies d'ordre supérieur étaient favorisées avec des blocs polymères plus hydrophobes (*i.e.* ayant une valeur $log P_{oct}/SA$ plus grande). Les auteurs envisagent que le paramètre $log P_{oct}/SA$ pourrait permettre la prédiction de la morphologie des particules en PISA. Dans une autre étude, le groupe de An a modulé la solubilité de monomères acrylate d'alkyles dans l'eau en faisant varier systématiquement la longueur de leur chaîne alkyle.[80] L'utilisation de ces monomères dans un procédé de polymérisation en dispersion aqueuse a également montré que les morphologies d'ordre supérieur étaient favorisées lorsque le cœur des particules était plus hydrophobe. Les auteurs supposent que lorsque l'hydrophobie du cœur des particules augmente, la tension de surface avec l'eau devient plus importante, menant à des morphologies d'ordre supérieur. Evitant la conception de nouveaux monomères, d'autres équipes ont modifié la caractère solvophobe du cœur polymère en y introduisant un comonomère solvophile.[48,81–85] Parmi ces études, certaines ont mis en évidence l'impact du comonomère solvophile sur les morphologies obtenues.[48,81,84] En dispersion organique, le styrène a notamment été copolymérisé avec différents ratio de 4-vinylpydridine (VP)[81] ou de méthacrylate de méthyle (MMA),[84] et en dispersion aqueuse, le DAAm avec différentes quantités de DMAc.[48] Ces études ont mis en avant qu'en rendant le cœur des particules plus solvophile (par ajout de monomère solvophile), les morphologies d'ordre supérieur étaient favorisées (voir **Figure 7**). Ceci est attribué à la plus grande solvatation du cœur, qui améliore alors la plasticité (T_g abaissée) et la mobilité des chaînes. Dans ces exemples, la réorganisation des chaînes polymères étant favorisée (possiblement liée à une augmentation de la dynamique des chaines), des morphologies à l'équilibre thermodynamique pourraient potentiellement être formées. En revanche, comme l'ont montré les études mentionnées auparavant, les morphologies d'ordre supérieur peuvent également être favorisées en augmentant le caractère hydrophobe (dans une gamme où le monomère préserve une bonne solubilité dans le solvant). A ce jour, ces différences ne sont pas entièrement comprises et des études supplémentaires sont donc nécessaires.

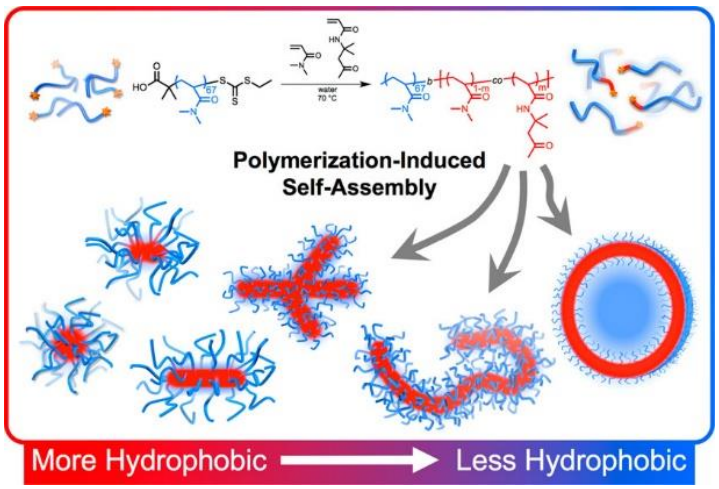


Figure 7. Schéma illustrant l'évolution de la morphologie en augmentant le taux d'unités DMAc dans le bloc hydrophobe pour des copolymères diblocs $PDMAc_{67}$-*b*-P(DAAm-*co*-DMAc) synthétisés par PISA en dispersion aqueuse (issu de la référence[48]).

ii) Impact de l'architecture macromoléculaire sur la morphologie

L'architecture macromoléculaire des copolymères est un autre paramètre intrinsèque impactant la morphologie des particules. La grande majorité des études faites en PISA-RAFT concerne les copolymères diblocs AB synthétisés à partir d'un agent RAFT monofonctionnel. Certains groupes de recherche, notamment celui de Zhang, de Armes et le nôtre, se sont intéressés à modifier l'architecture des copolymères. Des copolymères linéaires tri- ou multiblocs ont notamment été synthétisés par polymérisation « ensemencée » ou à partir d'agents RAFT bifonctionnels. Des copolymères en étoile à trois ou quatre bras ont également été préparés à partir d'agents RAFT multifonctionnels (voir **Figure 8**). Les morphologies obtenues avec ces copolymères ont été comparées à celles des systèmes diblocs. Dans cette section, nous nous intéresserons aux copolymères ayant un bloc A solvophile, un bloc B solvophobe et un bloc C solvophobe – dans le cas des copolymères ABC.

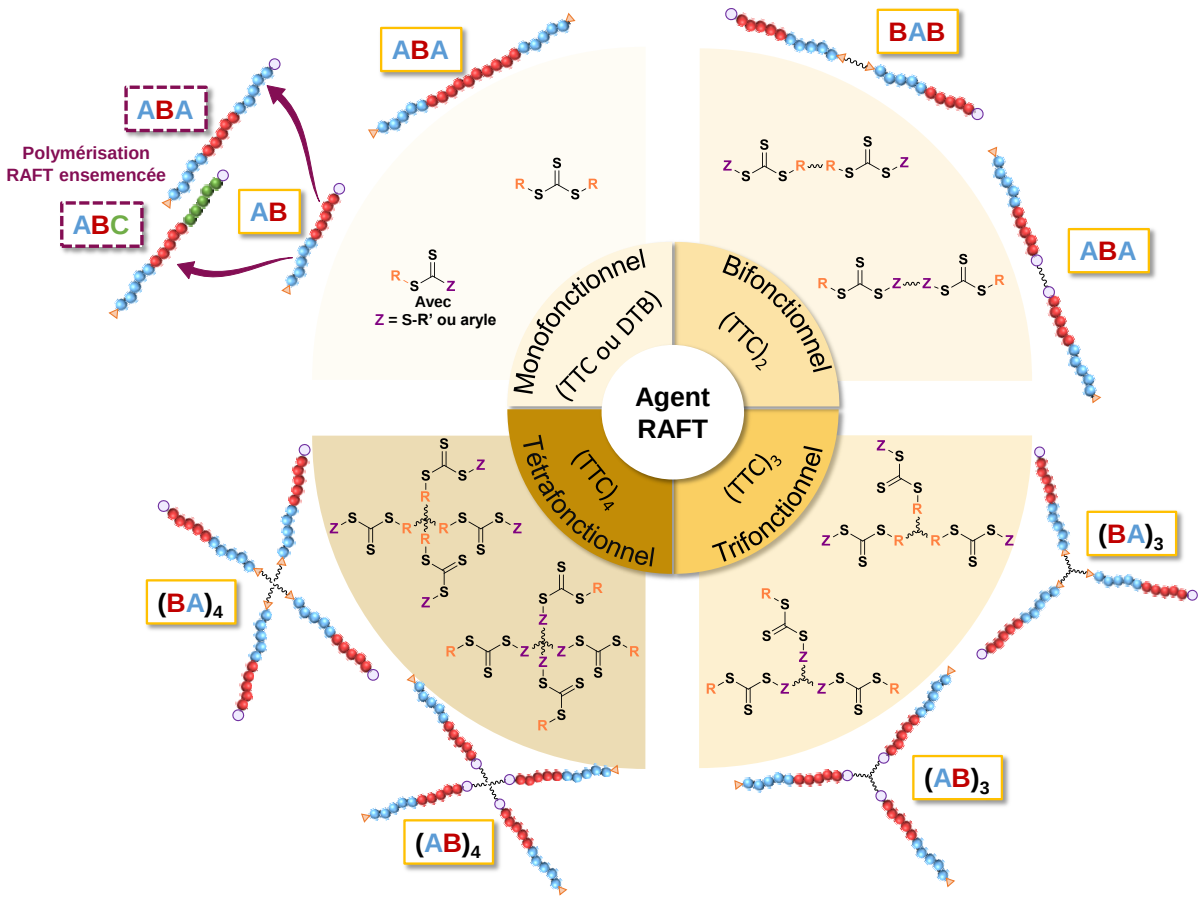


Figure 8. Schéma représentant les différentes architectures obtenues à partir de copolymères synthétisés par PISA-RAFT en présence d'agents RAFT du type trithiocarbonate (TTC) ou dithiobenzoate (DTB). Des agents RAFT monofonctionnels (TTC ou DTB), bifonctionnels ($(TTC)_2$), trifonctionnels ($(TTC)_3$) ou tétrafonctionnels ($(TTC)_4$) sont représentés avec R étant le groupement partant et Z le groupement stabilisant.

(1) Copolymères linéaires triblocs par PISA-RAFT

Les copolymères triblocs linéaires peuvent être synthétisés selon deux stratégies : à partir d'agents RAFT monofonctionnels asymétriques ou bien à partir d'agents RAFT symétriques mono et bifonctionnels. En utilisant des agents RAFT monofonctionnels asymétriques, des copolymères triblocs du type ***ABC*** peuvent être synthétisés. Pour cela, un copolymère amphiphile dibloc AB est d'abord synthétisé par PISA, le plus souvent en dispersion. Puis, dans une étape supplémentaire, le copolymère dibloc AB est étendu par un troisième bloc C *via* un procédé « ensemencé » en émulsion ou dispersion. De cette façon, des copolymères ABC ont pu être synthétisés aussi bien en milieu alcoolique[86–88] qu'en milieu aqueux.[58,59,89–92] Le groupe de Armes a notamment synthétisé un copolymère dibloc $PGMA_{58}$-*b*-$PHPMA_{350}$ par polymérisation en dispersion aqueuse formant des vésicules,[90] qu'ils ont ensuite étendu avec du méthacrylate de benzyle (BzMA) par polymérisation en émulsion. Les

images obtenues par *TEM* des objets formés à partir du copolymère $PGMA_{58}$-*b*-$PHPMA_{350}$-*b*-$PBzMA_{300}$ ont montré la formation d'un nouveau type de particules : les vésicules framboïdales (voir **Figure 9**). La formation de nodules est attribuée à la forte immiscibilité entre les blocs PHPMA et PBzMA. Par la suite, ils ont montré que ces particules s'avéraient être d'efficaces agents de Pickering,[91,92] et pouvaient être également utilisées dans le domaine biomédical.[58,59] En effet, en remplaçant le bloc PBzMA par un bloc polymère pH-sensible à base de poly(méthacrylate de 2-diisopropylaminoéthyle) (PDPAEMA), des vésicules framboïdales pouvant se transformer en particules sphériques sous l'effet du pH (pH < 6,2) ont pu être formées.[58,59]

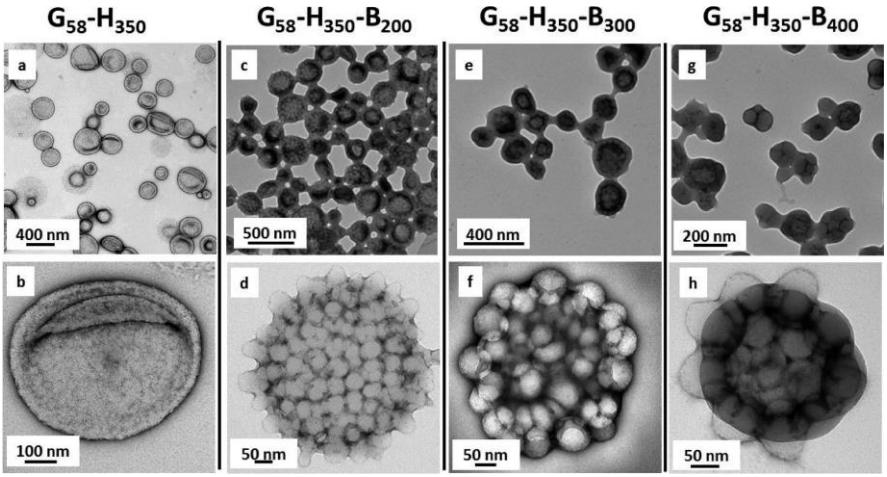


Figure 9. Images obtenues par *TEM* d'objets formés à partir de copolymères $PGMA_{58}$-*b*-$PHPMA_{350}$ (a,b), $PGMA_{58}$-*b*-$PHPMA_{350}$-*b*-$PBzMA_{200}$ (c,d), $PGMA_{58}$-*b*-$PHPMA_{350}$-*b*-$PBzMA_{300}$ (e,f) et $PGMA_{58}$-*b*-$PHPMA_{350}$-*b*-$PBzMA_{400}$ (g,h) synthétisés par PISA en dispersion aqueuse (issues de la référence[90]).

A partir d'agents RAFT symétriques possédant une fonction RAFT centrale (et deux groupements partant R)[93–97] ou deux[98] fonctions RAFT (avec un groupement Z au centre), des copolymères triblocs du type ***ABA*** ont pu être synthétisés de manière contrôlée par PISA (voir **Figure 8**). Alors que certaines études n'ont observé que la formation de particules sphériques dans les conditions de polymérisation choisies,[93–95,97] d'autres travaux décrivent la formation de fibres et vésicules et comparent les morphologies obtenues à celles des copolymères diblocs.[96,98] Notre équipe a notamment synthétisé des copolymères diblocs PDMAc-*b*-PDAAm et triblocs PDMAc-*b*-PDAAm-*b*-PDMAc par polymérisation en dispersion aqueuse à 70 °C et 20 $\%_{mass}$ à partir d'agents RAFT mono et bifonctionnels respectivement.[98] En variant la longueur de chaque bloc, des dispersions de sphères, fibres et vésicules ont été formées. Les morphologies obtenues à partir des diblocs AB et triblocs ABA (= $(AB)_2$) ont ensuite été comparées. Les auteurs ont également utilisé comme point de comparaison l'étude réalisée par

Armes dans laquelle des copolymères diblocs AB ont été synthétisés dans les mêmes conditions expérimentales que cette étude (70 °C, 20 $\%_{mass.}$ et même système d'amorçage).[77] En comparant des copolymères ayant des degrés de polymérisation moyen en nombre par bras polymère similaires ($DP_{n/bras}$ (PDMAc) et $DP_{n/bras}$ (PDAAm) similaires), l'étude a montré que des morphologies similaires étaient obtenues pour les diblocs et triblocs (sphères, fibres ou bien vésicules), bien que les morphologies d'ordre supérieur semblent favorisées pour les triblocs (voir **Figure 10**). Puis, les morphologies obtenues à partir de copolymères AB et ABA ayant des $DP_{n,tot}$ (PDMAc) et $DP_{n,tot}$ (PDAAm) similaires ont été comparées. Il s'est avéré que les copolymères ABA formaient des morphologies d'ordre supérieur à celles des diblocs AB. Par exemple, des sphères ont été formées à partir du diblocs PDMAc$_{100}$-*b*-PDAAm$_{177}$, alors que des fibres ont majoritairement été obtenues pour le triblocs PDAAm$_{92}$-b-PDMAc$_{2\times54}$-*b*-PDAAm$_{92}$ (= (PDMAc$_{54}$-*b*-PDAAm$_{92}$)$_2$). Cette observation peut s'expliquer par la variation de la longueur du bloc stabilisant qui est divisé par deux pour les copolymères ABA par rapport au dibloc AB. Dans une autre étude, des copolymères diblocs PDMAc-*b*-PS et triblocs PDMAc-*b*-PS-*b*-PDMAc ont été synthétisés en dispersion dans un mélange éthanol/eau.[96] Les auteurs ont comparé des copolymères AB et ABA ayant des DP_n totaux des blocs PDMAc et PDAAm identiques et montré que, tout comme dans l'étude du système PDMAc/PDAAm, les morphologies d'ordre supérieur étaient favorisées avec l'architecture ABA. Ils ont attribué cette observation à une plus grande solvatation du bloc solvophobe dans le cas des copolymères ABA, ce qui améliorerait la mobilité des chaînes polymères et favoriserait la fusion des particules pour former des fibres et des vésicules.

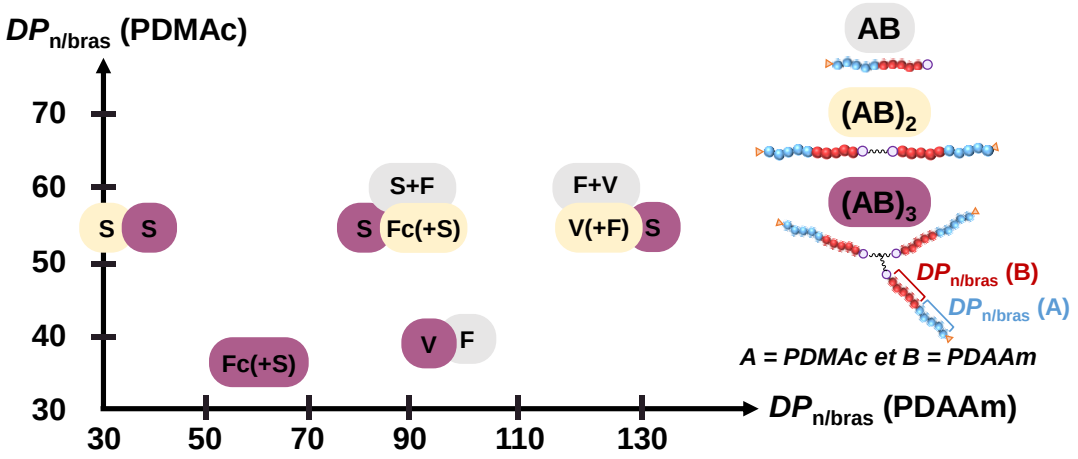


Figure 10. Diagramme de phases comparant les morphologies observées par *TEM* avec des copolymères AB,[77] (AB)$_2$[98] et (AB)$_3$[98] à base de PDMAc/PDAAm synthétisés par PISA-RAFT en dispersion aqueuse à 20 $\%_{mass.}$ par le groupe de Armes[77] et le nôtre,[98] et ayant des $DP_{n/bras}$ (PDMAc) et $DP_{n/bras}$ (PDAAm) similaires. (S = sphère, F = fibre, Fc = fibre courte, V = vésicule et (+S ou F) = morphologie minoritaire).

L'utilisation d'agents RAFT symétriques bifonctionnels, ayant le groupement R situé au centre, a permis la synthèse d'un autre type de copolymères linéaires : les triblocs ***BAB***. Au commencement de cette thèse, très peu d'études avaient été faites sur ces copolymères en PISA. Seul le groupe de Zhang avait synthétisé des particules à partir de BAB par polymérisation du styrène en dispersion organique avec des macro-agents RAFT à base de PEG,[99,100] de poly(4-vinylpyridine) (PVP)[101] et de PNIPAm[102]. Dans leur première étude faite en 2014,[99] des copolymères PEG_{113}-*b*-PS_{288} et PS_{146}-*b*-PEG_{136}-*b*-PS_{146} ont été synthétisés à partir d'agents RAFT mono et bifonctionnels respectivement, dans un mélange méthanol/eau à 70 °C et 15 $\%_{mass}$ de styrène. L'aspect macroscopique et le contrôle de la polymérisation se sont montrés très différents selon l'architecture. Pour le copolymère AB, une dispersion stable de particules sphériques et un bon contrôle de la polymérisation ($Đ$ ~ 1,1) ont été obtenus. En revanche, le système BAB a mené à une dispersion instable (morceaux de gel) avec un moins bon contrôle de la polymérisation ($Đ$ ~ 1,35). Ceci a été attribué à la capacité particulière des copolymères BAB de former des ponts entre les particules, menant à leur agrégation et à une répartition hétérogène dans le milieu réactionnel (voir **Figure 11**).

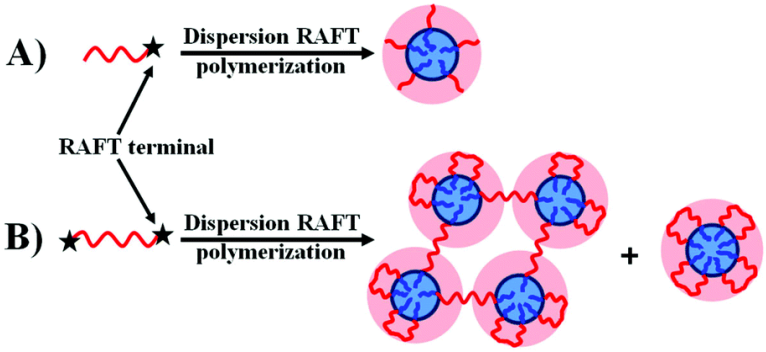


Figure 11. Schéma représentant les particules obtenues lors de la synthèse de copolymères AB et BAB par PISA à partir de macro-agents RAFT monofonctionnel (A) et bifonctionnel (B) (issu de la référence[99]).

Après cette première étude montrant la complexité des systèmes BAB en PISA, le groupe de Zhang a poursuivi ses travaux en changeant la nature du macro-agent RAFT. Des copolymères PS-*b*-PVP-*b*-PS, aux longueurs de blocs variées ($DP_{n,tot}$ (PVP) = 30 à 93 et $DP_{n,tot}$ (PS) = 104 à 546), ont été synthétisés en dispersion dans une mélange méthanol/eau à différentes concentrations en monomère (9 ou 28 $\%_{mass.}$).[101] Ainsi, des dispersions stables avec des polymérisations relativement bien contrôlées ($Đ$ ~ 1,3) ont pu être obtenues avec la formation principalement de particules sphériques et sphères lacunaires (sphères ayant une cavité au centre). Les auteurs ont attribué le succès de la formation de particules BAB stables

dans cette étude à différents paramètres, dont un ratio solvophile/solvophobe adapté et une concentration initiale en monomère optimisée qui ont évité la formation de morceaux de gel. Dans cette étude, ils ont également comparé les morphologies obtenues avec des BAB à celles de copolymères AB ayant des DP_n totaux de chaque bloc similaires. De manière générale, des morphologies plus complexes ont été obtenues avec les copolymères BAB. Par exemple, le copolymère BAB PS_{273}-*b*-PVP_{48}-*b*-PS_{273} a formé des sphères lacunaires, alors que des particules sphériques ont été obtenues avec le copolymère PVP_{58}-*b*-PS_{550}. Les auteurs ont attribué cette différence de morphologie au bloc hydrophile trop long dans le cas des diblocs pour permettre la formation de particules non-sphériques. Dans une étude supplémentaire, des particules sphériques thermosensibles BAB ont été synthétisées en utilisant un macro-agent RAFT à base de PNIPAm.[102] Il s'est avéré que, pour des longueurs de bloc comparables, les particules BAB avaient une température de transition de phase inférieure à celle de particules sphériques AB (T = 34 et 41 °C respectivement). Ce comportement a été attribué à une entropie défavorable dans le cas des copolymères BAB qui mène donc à une séparation de phase pour des températures plus faibles. Enfin, le groupe de Zhang a également montré que des morphologies plus complexes compartimentalisées pouvaient être formées en polymérisant du styrène avec un mélange de macro-agents RAFT PEG_{45} mono et bifonctionnel,[100] et que l'augmentation du $\%_{mol.}$ de macro-agent RAFT bifonctionnel, du DP_n (PS) ainsi que de la concentration initiale en monomère faisait évoluer la morphologie des vésicules vers des sphères poreuses de diamètre environ 330 nm.

Très récemment, l'équipe de Mecerreyes a décrit la synthèse de copolymères BAB par polymérisation en émulsion aqueuse. Des copolymères polystyrène-*bloc*-poly(chlorure de diallyldiméthylammonium)-*bloc*-polystyrène (PS_{33-342}-*b*-$PDADMAC_{68-180}$-*b*-PS_{33-342}) ont été synthétisés à un taux de solide de 12 $\%_{mass.}$.[103] Cependant, les analyses par chromatographie d'exclusion stérique (*SEC*) ont indiqué que, de manière systématique, le macro-agent RAFT ne réagissait pas totalement, menant à de fortes dispersités en masse molaire ($3,5 < Đ < 7,6$). Des analyses effectuées par *TEM* ont montré la formation de particules sphériques ayant un diamètre compris entre 150 et 320 nm, mais aucune information n'est donnée sur la stabilité des émulsions et la formation d'éventuels agrégats. Bien que les conditions de polymérisation soient à optimiser, ces travaux ont montré que ces systèmes BAB formaient des membranes ionogels aux propriétés intéressantes.

(2) Copolymères en étoile par PISA-RAFT

Depuis peu, le design d'agents RAFT complexes a permis la synthèse de copolymères en étoile. An et ses collègues ont ouvert la voie en 2017,[104] en synthétisant le premier copolymère en étoile de forme Y ***AB₂*** à partir d'un macro-agent RAFT à base de PEG possédant deux fonctions trithiocarbonate (TTC) du même côté PEG_{113}-$(TTC)_2$. Ce macro-agent RAFT a ensuite été étendu par polymérisation en dispersion aqueuse avec du DAAm à un taux de solide de 15 $\%_{mass.}$, visant des DP_n totaux de 135 à 400. De manière générale, les polymérisations étaient relativement bien contrôlées ($Đ$ < 1,4) avec la formation de sphères, fibres et lamelles selon le DP_n (PDAAm). En comparaison, des copolymères linéaires PEG_{113}-*b*-PDAAm de longueurs similaires, préparés dans les mêmes conditions, ont mené uniquement à des particules sphériques (voir **Figure 12**). Cette différence de morphologie est attribuée à l'augmentation du paramètre d'empilement ***p*** avec l'architecture étoilée ce qui favorise les morphologies d'ordre supérieur.

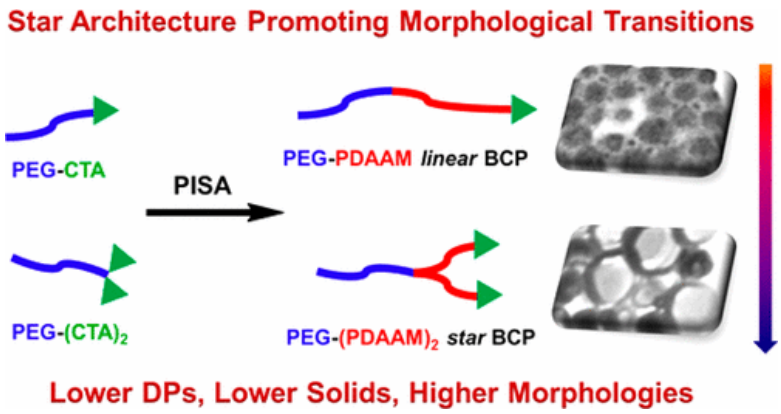


Figure 12. Schéma comparant les particules formées à partir de copolymères diblocs AB et en étoile AB_2 synthétisés par PISA en dispersion aqueuse. CTA = *chain transfer agent*, fonctions TTC dans cette étude (issu de la référence[104]).

Le groupe de Zhang[105–107] ainsi que notre équipe[98] se sont par la suite intéressés à la synthèse de copolymères en étoile à partir d'agents RAFT tri et tétrafonctionnels. Selon la position des groupements R et Z dans l'agent RAFT, l'ordre des blocs est inversé (**Figure 8**). A partir d'un agent RAFT de type Z (groupement Z au centre), des copolymères ayant la partie solvophobe au centre sont formés ***(AB)ₙ***, alors qu'à partir d'un agent RAFT de type R (groupement R au centre), des copolymères ayant la partie solvophile au centre sont formés ***(BA)ₙ*** (avec n = 3 ou 4). En dispersion aqueuse, uniquement des copolymères à 3 branches de type Z $(PDMAc_x$-*b*-$PDAAm_y)_3$ ont été synthétisés,[98] menant à la formation de particules stables sous la forme de sphères, de fibres ou de vésicules, selon la longueur de chaque bloc. Les

morphologies obtenues ont été comparées à celles des copolymères diblocs $PDMAc_x$-*b*-$PDAAm_y$[77] et triblocs $(PDMAc_x\text{-}b\text{-}PDAAm_y)_2$,[98] préparées dans les mêmes conditions. L'étude a montré que, pour des DP_n par bras similaires, les copolymères AB et $(AB)_2$ menaient à des morphologies d'ordre supérieur par rapport aux copolymères en étoile $(AB)_3$. Typiquement, comme indiqué sur la **Figure 10**, des sphères ont été formées pour le copolymère $(PDMAc_{54}\text{-b-}PDAAm_{130})_3$, alors qu'un mélange de fibres et vésicules a été obtenu pour les copolymères $PDMAc_{58}\text{-b-}PDAAm_{126}$ et $(PDMAc_{54}\text{-b-}PDAAm_{127})_2$. Cependant, en comparant des copolymères ayant des $DP_{n,tot}$ (PDMAc) et $DP_{n,tot}$ (PDAAm) similaires, des morphologies similaires ont cette fois-ci été observées pour les copolymères $(AB)_2$ et $(AB)_3$. Typiquement, pour un $DP_{n,tot}$ (PDMAc) ~ 110 et un $DP_{n,tot}$ (PDAAm) ~ 180, des fibres ont majoritairement été formées pour les copolymères $(AB)_2$ et $(AB)_3$, et des sphères pour le copolymère dibloc AB. En dispersion organique, des copolymères en étoile à 3 et 4 branches du type R ***(BA)$_n$*** ont été synthétisés en polymérisant du styrène en présence de macro-agents RAFT à base de PNIPAm[105,107] et de PVP[106] dans un mélange méthanol/eau. L'étude sur le système PVP/PS[106] a montré qu'en comparant des copolymères diblocs AB et en étoile $(BA)_n$ (avec n = 3 ou 4) ayant des $DP_{n/bras}$ des blocs hydrophile et hydrophobe de taille similaire, les morphologies d'ordre supérieur étaient, cette fois-ci, favorisées par l'architecture en étoile. Cette étude suppose que dans le cas des copolymères en étoile, le fait que les segments PVP soient joints (voir **Figure 8**), la répulsion stérique est plus importante entre les blocs hydrophiles ce qui rend les chaînes PS plus étirées dans le cœur des particules et favorise les morphologies d'ordre supérieur. Très récemment, une étude a comparé des copolymères $(PDMAc_{20}\text{-}b\text{-}PS_{100\text{-}200})_4$ et $(PS_{100\text{-}200}\text{-}b\text{-}PDMAc_{20})_4$ synthétisés à partir d'agents RAFT tétrafonctionnels (voir **Figure 8**) en dispersion dans un mélange méthanol/eau et montré que l'ordre des blocs avait aussi une influence sur la morphologie des particules.[108] Alors qu'à partir des copolymères de type Z des fibres et des vésicules ont été formées, uniquement des sphères poreuses (de taille hétérogène avec 130 < d < 600 nm), accompagnées d'un précipité, ont été obtenues avec les copolymères de type R. La formation du précipité est encore une fois attribuée à la formation d'agrégats par pontage des particules lorsque les blocs solvophobes sont situés aux extrémités.

Nous avons vu que la PISA contrôlée par RAFT était une méthode efficace pour former des particules bien définies et que de nombreux paramètres pouvaient moduler leur morphologie. Pour certaines applications comme les émulsions de Pickering, la stabilité et le maintien de la morphologie de la particule sont nécessaires. Pour répondre à ce besoin des stratégies ont été développées, comme par exemple la réticulation du cœur des particules après

ou pendant la polymérisation.[29,31] A l'inverse, d'autres applications, principalement biomédicales, nécessitent le développement de particules pouvant changer de morphologie sous l'effet d'un stimulus externe.

I. 4. Particules stimulables par PISA-RAFT en milieu aqueux

Dans cette partie, nous décrirons principalement les particules synthétisées par PISA-RAFT en milieu aqueux qui, sous l'effet d'une variation de pH ou de température, changent de morphologie. Ces transitions sont souvent nommées *transition « ordonnée-ordonnée »*. D'autres systèmes existent, pour lesquels le stimulus appliqué entraîne la dissociation des particules (transition « ordonnée-désordonnée »), mais ils ne seront pas décrits ici. Quelques travaux ont montré que la température et le pH auxquels se déroulait la polymérisation pouvaient avoir une influence sur la morphologie des particules formées.[45,109–112] Cependant, comme nous allons le voir dans cette partie, la grande majorité des études concerne la modification *post-polymérisation* du pH ou de la température du milieu contenant des copolymères diblocs AB qui ont été synthétisés par polymérisation en dispersion avec des monomères peu hydrophobes. Il est important de noter que la grande majorité des systèmes stimulables en PISA a été préparée par un procédé en dispersion, puisque très souvent, les particules synthétisées en émulsion possèdent un cœur polymère trop hydrophobe et/ou une T_g élevée, empêchant la réorganisation des chaînes et donc un changement de morphologie.[113]

I. 4. 1. Particules pH-sensibles

Les particules pH-sensibles, pouvant subir une transition morphologique, ont essentiellement été obtenues à partir de copolymères diblocs PGMA-*b*-PHPMA synthétisés avec un agent RAFT ayant une fonction ionisable.[114–118] Les particules ainsi formées sont stimulables *via* deux paramètres : la température (décrit dans la section suivante) et le pH. Dans cette section, nous nous intéresserons uniquement à l'effet du pH sur la morphologie des particules (voir **Tableau 1**).

Le groupe de Armes a d'abord étudié des copolymères ayant une fonction terminale acide carboxylique (COOH)-PGMA-*b*-PHPMA, synthétisés dans l'eau à 70 °C, pH ~ 3,5 et 10 $\%_{mass}$.[114,115,118] En basifiant les dispersions aqueuses (pH > 4) à température ambiante, des

transitions *réversibles* de fibres vers des sphères - accompagnée d'une transition gel-sol - ont été observées,[114,115] ainsi que – pour des masses molaires plus élevées du bloc PHPMA – des transitions plus lentes et *irréversibles* de vésicules vers des fibres[115,118] et de vésicules vers des sphères.[118] Plus récemment, un comportement similaire pour des copolymères ayant une fonction terminale amine tertiaire (N) a été montré. Pour cela, un agent RAFT ayant un groupement morpholine a été utilisé et des copolymères N-PGMA-*b*-PHPMA ont été synthétisés dans l'eau à 56 °C, pH ~ 7 et à un taux de solide de 10 ou 15 $\%_{mass.}$.[116,117] En acidifiant la dispersion à température ambiante, de telle sorte à atteindre un pH inférieur au pK_a du groupement morpholine du copolymère ($pH < pK_a = 6,3$), une transition r*éversible* de fibres vers des sphères a été observée[116] ainsi qu'une transition *irréversible* de vésicules vers des fibres.[117] Les compositions des copolymères associés sont détaillées dans le **Tableau 1**. Dans ces études, les auteurs ont attribué le caractère lent et irréversible des transitions morphologiques des vésicules à la barrière cinétique très importante associée à cette morphologie. Les mesures de potentiel zeta de ces systèmes ont montré que les transitions morphologiques observées étaient provoquées par un changement d'ionisation des extrémités des chaînes polymères. A plus forte ionisation, la fraction volumique du bloc PGMA augmente, réduisant le paramètre d'empilement ***p*** et menant ainsi à la formation de particules sphériques.

Tableau 1. Tableau récapitulatif des copolymères PGMA-*b*-PHPMA synthétisés par PISA-RAFT en dispersion aqueuse pour lesquels une transition morphologique induite par un changement de pH *post-polymérisation* a été décrite.

Systèmes pH-sensibles PGMA-b-PHPMA		
Nature du bout de chaîne[a]	**Composition[b]**	**Transition[c]**
Acide carboxylique (COOH)	$PGMA_{56}$-*b*-$PHPMA_{155}$ (10 $\%_{mass.}$)[115]	F > S (R)
	$PGMA_{43}$-*b*-$PHPMA_{200}$ (10 $\%_{mass.}$)[115]	V > F (NR)
	$PGMA_{43}$-*b*-P($HPMA_{119}$-*co*-$GlyMA_1$[d]) (10 $\%_{mass.}$)[114]	F > S (R*)
	$PGMA_{43}$-*b*-$PHPMA_{175}$ (10 $\%_{mass.}$)[118]	V > S (NR)
	$PGMA_{43}$-*b*-$PHPMA_{200}$ (10 $\%_{mass.}$)[118]	V > F (NR)
Amine tertiaire (N)	$PGMA_{50}$-*b*-$PHPMA_{140}$ (15 $\%_{mass.}$)[116]	F > S (R)
	$PGMA_{43}$-*b*-$PHPMA_{190-200}$ (10 $\%_{mass.}$)[117]	V > F (NR)

[a] Nature chimique du bout de chaîne responsable du caractère pH-sensible. [b] Composition du copolymère (taux de solide). [c] Transition morphologique observée (S = sphère, F = fibre, V = vésicule). R = transition réversible, NR = transition non-réversible. [d] GlyMA = Méthacrylate de glycidyle. *Réversible uniquement à fortes concentrations.

I. 4. 2. Particules thermosensibles

La température est de loin le paramètre le plus utilisé pour stimuler des particules synthétisées par PISA-RAFT. La plupart des particules thermosensibles en dispersion aqueuse sont composées d'un cœur relativement peu hydrophobe de type PHPMA ou PDAAm. Les particules thermosensibles à base de PHPMA ont fait l'objet de nombreuses études menées en grande partie par le groupe de Armes (voir **Tableau 2**).[61,75,119–125] Le premier exemple de transition morphologique induite par la température a été décrit en 2012,[61] en étendant un macro-agent RAFT à base de PGMA par un bloc PHPMA dans l'eau à 70 °C et 10 $\%_{mass}$. Des particules sphériques, mais également des fibres et des vésicules ont été obtenues en faisant varier la longueur du bloc PHPMA. Ils ont en particulier observé que le copolymère $PGMA_{54}$-*b*-$PHPMA_{140}$ formait un gel à 21 °C qui devenait un liquide peu visqueux lorsqu'il était refroidi à 4 °C. Ce comportement, complètement réversible, a été analysé par *TEM* en imageant la dispersion à 21 et 4 °C. Comme le montre la **Figure 13**, un passage de la morphologie « fibre » à la morphologie sphérique résulte de la diminution de température, expliquant alors cet important changement de viscosité.

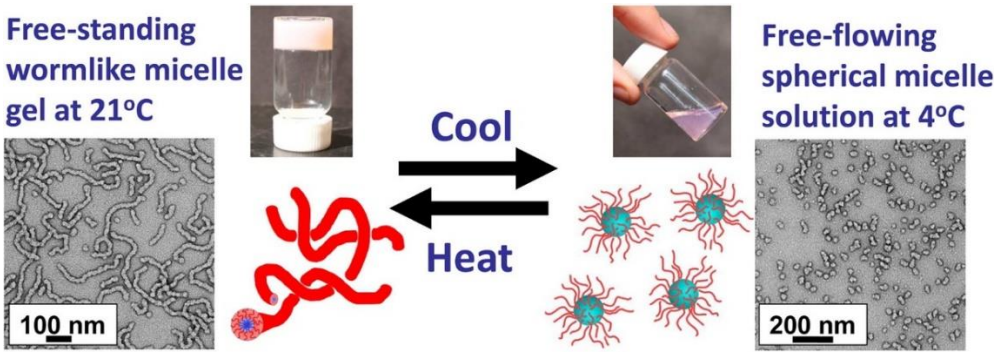


Figure 13. Figure illustrant le comportement thermosensible d'un copolymère $PGMA_{54}$-*b*-$PHPMA_{140}$ synthétisé par PISA à 10 $\%_{mass}$ en dispersion aqueuse. Un gel est formé à 21 °C qui devient une solution liquide à 4 °C. Les images obtenues par *TEM* mettent en évidence une transition thermoréversible des fibres vers les sphères (issue de la référence[61]).

L'analyse par RMN ^1H dans le D_2O de cet échantillon à différentes températures, a permis d'attribuer l'origine de cette transition morphologique à un changement d'hydratation du cœur PHPMA. Le PHPMA, contrairement au PNIPAm, est insoluble dans l'eau sur toute la gamme de température mais s'hydrate davantage à faibles températures, augmentant ainsi la plasticité et le gonflement à l'interface. A faibles températures, les chaînes polymères deviennent alors plus mobiles, la tension de surface est réduite et le paramètre d'empilement ***p*** diminue. Pouvant être assimilé à un comportement de type *LCST* (*lower critical solution*

temperature), mais à l'interface entre les deux blocs, une diminution de température entraîne des transitions morphologiques du type fibres vers sphères (F > S), vésicules vers fibres (V > F) ou bien vésicules vers sphères (V > S), comme illustré sur la **Figure 14**.

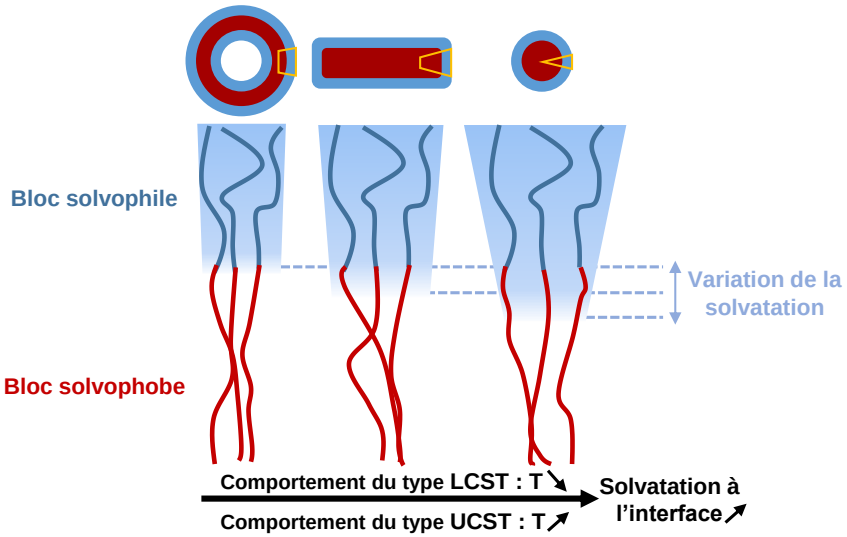


Figure 14. Schéma expliquant l'origine des transitions morphologiques induites par la température pour des copolymères à blocs amphiphiles (adapté de la référence[113]).

Au vu des potentielles applications biomédicales de ces particules, de nombreuses études sur le système PGMA/PHPMA ont suivi.[119–123] Un axe de recherche a été la modification de la température critique de gélification (T_{gel}), autrement dit, la température à laquelle avait lieu la transition morphologique menant macroscopiquement à un changement brutal de viscosité du milieu. Le groupe de Armes a montré qu'en augmentant la longueur du bloc PHPMA[119] ou bien en y incorporant un comonomère plus hydrophile,[120] T_{gel} pouvait être respectivement diminuée et augmentée. Dans une étude plus récente, ils ont également montré que la vitesse et la réversibilité des transitions morphologiques dépendaient de la longueur de chaque bloc.[122] Enfin, au travers d'un modèle de vésicules encapsulant des particules de silice,[123] l'intérêt de ces systèmes thermosensibles dans le domaine biomédical, notamment pour l'encapsulation de principe actif, a été montré. D'autres systèmes thermosensibles contenant un bloc PHPMA obtenus à partir de macro-agents RAFT à base de PEG,[75,124] de poly(méthacrylate de poly(éthylène glycol)) (PPEGMA),[126] et de poly(méthacrylate de 2-(*N*-3-sulfopropyle-*N*,*N*-diméthyle ammonium)éthyle) (PSBMA)[127] ont été décrits dans la littérature. Contrairement aux particules PGMA/PHPMA, les transitions morphologiques fibres-sphères observées en abaissant la température se sont montrées être irréversibles. Ceci est attribué à la formation de particules sphériques cinétiquement figées à faible température, empêchant la

reformation de fibres.[75,126,127] Dans le cas de l'étude utilisant un macro-agent RAFT à base de PEG,[75] la grande stabilité des sphères PEG_{113}-*b*-$PHPMA_{220-300}$ formées à faible température est due à la longueur trop importante du bloc hydrophile. Une solution proposée par le groupe de Armes est d'utiliser un mélange de macro-agents RAFT à base de PEG de longueurs différentes ($_{70\%mol.}PEG_{45}$ + $_{30\%mol.}PEG_{113}$).[124] L'ajustement du ratio molaire a été la clé pour trouver l'équilibre entre une stabilité suffisante pour éviter la formation de précipité tout en permettant la fusion des sphères pour former des fibres. Plus récemment, les groupes de Delaittre et de Armes ont montré qu'à partir d'une seule composition, des copolymères à base de PHPMA préparés à partir de macro-agents RAFT à base de poly(2-éthyl-2-oxazoline) (PEtOx)[128] ou de poly(méthacrylamide de 2-hydroxypropyle) (PHPMAm)[125] pouvaient former toutes les morphologies (sphères, fibres et vésicules) en changeant simplement la température, élargissant ainsi les possibilités d'utilisation de telles particules.

Des copolymères thermosensibles ayant un bloc hydrophobe de PDAAm ont également été étudiés. Le premier exemple a été décrit par le groupe de An en utilisant un macro-agent RAFT à base de PDMAc.[129] Une transition d'une morphologie lamellaire vers la formation d'un mélange de fibres et de sphères a été observée en refroidissant la dispersion, également due à un changement de solvatation à l'interface. D'autres exemples de systèmes PDMAc/PDAAm thermosensibles existent et seront détaillés dans la partie suivante dédiée à ce couple de monomères (voir section I. 5. 2.).[48,49,77,98,129] Plus récemment, le groupe de Cai a synthétisé des copolymères PHPMAm-*b*-PDAAm par photo-PISA à 25 °C et 10 $\%_{mass.}$ en dispersion aqueuse et observé pour la première fois une transition thermoréversible de vésicules vers des fibres et lamelles pour des copolymères à base de PDAAm.[130]

Comme nous avons pu le voir, les systèmes thermosensibles présentant des transitions morphologiques du type LCST en milieu aqueux sont composés majoritairement d'un bloc hydrophobe de PHPMA avec quelques exemples de copolymères à base de PDAAm. Récemment, notre équipe a synthétisé des copolymères diblocs AB PDMAc-*b*-poly(acrylamide-*co*-acrylonitrile) (PDMAc-b-P(AAm-co-AN)) en dispersion aqueuse à 45 °C et 10 $\%_{mass.}$.[131] Le bloc B étant un copolymère thermosensible à UCST (*upper critical solution temperature*), celui-ci s'hydrate davantage à forte température. Ainsi, il a été observé pour la première fois une transition morphologique du type F > S en milieu aqueux en augmentant la température (voir **Figure 14**). La composition chimique, les conditions de synthèse ainsi que les transitions morphologiques observées pour ces systèmes thermosensibles ont été résumées

dans le **Tableau 2**. Il est important de mentionner que de nombreuses particules thermosensibles impliquant une transition morphologique ont également été synthétisées par PISA-RAFT en dispersion organique.[132–139] Pour ces systèmes non-aqueux, le bloc solvophobe possède une meilleure solubilité à fortes températures et un comportement de type *UCST* est observé. Une augmentation de température entraîne alors des transitions morphologiques du type F > S, V > F ou bien V > S (voir **Figure 14**).

Tableau 2. Tableau récapitulatif des copolymères synthétisés par PISA-RAFT en dispersion aqueuse pour lesquels une transition morphologique induite par un changement de température après synthèse a été décrite.

Systèmes thermosensibles			
Mono.[a]	**Macro-agent RAFT**[b]	**Composition**[c]	**Transition**[d] **(Diminution T)**
HPMA	PGMA	$PGMA_{54}$-*b*-$PHPMA_{140}$ (10 $\%_{mass.}$)[61]	F > S (R)
		$PGMA_{54}$-*b*-$PHPMA_{130-170}$ (10 $\%_{mass.}$)[119]	
		$PGMA_{59}$-*b*-P($HPMA_{91}$-*co*-$DEGMA_{39}$) (10 $\%_{mass.}$)[120]	
		$PGMA_{49}$-*b*-$PHPMA_{130}$ (10 $\%_{mass.}$)[121]	
		$PGMA_{57}$-*b*-$PHPMA_{70}$ (10 $\%_{mass.}$)[121]	
		$PGMA_{37}$-*b*-$PHPMA_{80}$ (10 $\%_{mass.}$)[122]	
		$PGMA_{71}$-*b*-$PHPMA_{200}$ (10 $\%_{mass.}$)[122]	F > S (NR)
		$PGMA_{28}$-*b*-$PHPMA_{270}$ (10 $\%_{mass.}$)[123]	V > S+Fc
	PEG	PEG_{113}-*b*-$PHPMA_{220}$ (10 $\%_{mass.}$)[75]	Fc > F (NR)
		PEG_{113}-*b*-$PHPMA_{300}$ (10 $\%_{mass.}$)[75]	V > S (NR)
		($_{70\%}PEG_{45}$ + $_{30\%}PEG_{113}$)-*b*-$PHPMA_{115}$ (10 $\%_{mass.}$)[124]	F > S (R)
	PPEGMA	$PPEGMA_{14}$-*b*-$PHPMA_{200}$ (15 $\%_{mass.}$)[126]	F > S (NR)
	PSBMA	$PSBMA_{38}$-*b*-$PHPMA_{200}$ (10 $\%_{mass.}$)[127]	F > S (NR)
		$PSBMA_{38}$-*b*-$PHPMA_{310}$ (25 $\%_{mass.}$) [127]	V > F+V (NR)
	PEtOx	$PEtOx_{92}$-*b*-$PHPMA_{125}$ (15 $\%_{mass.}$)[128]	V > F > S (R*)
		$PEtOx_{92}$-*b*-$PHPMA_{175}$ (15 $\%_{mass.}$)[128]	V > F > S (R*)
	PHPMAm	$PHPMAm_{41}$-*b*-$PHPMA_{180}$ (10 $\%_{mass.}$) [125]	V > F > S (R)
DAAm	PHPMAm	$PHPMAm_{38}$-*b*-$PDAAm_{90}$ (15 $\%_{mass.}$)[130]	V > L (R)
		$PHPMAm_{38}$-*b*-$PDAAm_{100}$ (15 $\%_{mass.}$)[130]	V > F (R)
AN-*co*-AAm	PDMAc	$PDMAc_{23}$-*b*-P(AAm_{333}-*co*-AN_{375}) (10 $\%_{mass.}$)[131]	S > F (R*)

[a] Monomère utilisé pour obtenir le bloc hydrophobe. [b] Nature du bloc hydrophile. [c] Composition du copolymère (taux de solide). [d] Transition morphologique observée (S = sphère, F = fibre, Fc = fibre courte et V = vésicule). R = transition réversible, NR = transition non-réversible. *Réversible uniquement à fortes concentrations.

I. 5. Cas des copolymères amphiphiles à base de DMAc et DAAm

Dans cette partie, un intérêt plus particulier est adressé aux systèmes à base d'acrylamide de *N*,*N*-diméthyle (DMAc) et d'acrylamide de *N*-(1,1-diméthyl-3-oxobutyle), appelé plus couramment diacétone acrylamide (DAAm), car les travaux de cette thèse portent principalement sur l'utilisation de ce couple d'acrylamides. Le DMAc et le DAAm – dont les structures chimiques sont représentées en **Figure 15** – ont fait l'objet de récentes études portant sur la polymérisation RAFT en dispersion aqueuse. Le DMAc, qui est hydrophile et non ionique, a largement été polymérisé par RAFT en solution pour être, par la suite, utilisé comme macro-agent RAFT et bloc hydrophile stabilisant dans un procédé PISA. Quant à lui, le DAAm est un monomère hydrosoluble qui possède à la fois un groupement donneur et accepteur de liaisons hydrogène. De par les multiples liaisons hydrogène intra et intermoléculaires qu'il peut former, l'homopolymère PDAAm résultant devient hydrophobe à partir d'une certaine longueur critique,[85] faisant de lui un candidat idéal pour constituer le bloc hydrophobe de systèmes PISA en dispersion aqueuse. De plus, un intérêt majeur de l'utilisation de ce monomère est la possibilité de faire réagir sa fonction cétone avec un oxyme ou hydrazone pour former des nanoparticules réticulées ou bien fonctionnalisées.[48,77,83,109] Ce monomère est par ailleurs utilisé à l'échelle industrielle pour la réticulation de films polymères afin d'améliorer leurs propriétés mécaniques.[140]

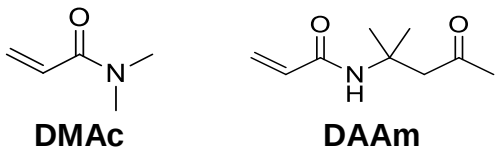


Figure 15. Structure chimique de l'acrylamide de *N*,*N*-diméthyle (DMAc) et de l'acrylamide de *N*-(1,1-diméthyl-3-oxobutyle) (DAAm).

I. 5. 1. Les différentes architectures de copolymères PDMAc/PDAAm

A ce jour, des copolymères PDMAc/PDAAm diblocs AB, triblocs ABA et en étoile du type $(AB)_3$ ont été synthétisés par PISA-RAFT (voir **Tableau 3**). Des particules aux morphologies variées (sphères, fibres, vésicules…) ont pu être produites, possédant dans certains cas un caractère thermosensible et/ou pH-sensible.

i) Synthèse de copolymères diblocs AB

Les copolymères diblocs AB ont été les premiers copolymères à base de PDMAc/PDAAm synthétisés par PISA-RAFT, et restent les plus étudiés pour ce système. La première étude a été menée par le groupe de An en 2015,[109] dans laquelle ils ont synthétisé des copolymères AB $PDMAc_{35}$-*b*-PDAAm et étudié l'influence de 3 paramètres : 1) la longueur du bloc hydrophobe, 2) le taux de solide et 3) la température de polymérisation. Ils ont montré que les polymérisations étaient bien contrôlées avec de faibles dispersités en masse molaire ($Đ < 1,2$) et que des vésicules pouvaient être formées en optimisant la longueur du bloc hydrophobe et la concentration en monomère. Typiquement, des vésicules ont été obtenues pour des DP_n (PDAAm) = 200 et 300 à des taux de solide ≥ 15 $\%_{mass.}$ Et pour des DP_n (PDAAm) = 400 et 500 à 10 $\%_{mass.}$. De plus, en comparant des polymérisations réalisées à 60 et 70 °C, les auteurs ont montré qu'en diminuant la température, des vésicules plus uniformes étaient formées. Ceci est expliqué par une vitesse de polymérisation réduite à plus faible température, laissant plus de temps aux chaînes polymères pour ajuster leur conformation et se réorganiser. Par ailleurs, des tests de fonctionnalisation du cœur des vésicules avec un composé hydroxylamine ont été réalisés à pH = 8 et T = 40 °C. Lors de la fonctionnalisation, un précipité s'est alors formé mettant en évidence le manque de stabilité structurale des vésicules dans ces conditions expérimentales.

Compte tenu de la nécessité de produire des nano-objets dont la morphologie est stabilisée, notamment pour les applications biomédicales, le groupe de An a par la suite élaboré une stratégie originale de réticulation du cœur des vésicules PDMAc/PDAAm.[141] La difficulté dans la production de telles particules résidait dans l'obtention d'une distribution homogène des réticulations au sein des particules sans pour autant inhiber la formation de morphologie d'ordre supérieur. Alors que traditionnellement, un réticulant symétrique (souvent le méthylène bisacrylamide) était utilisé, ils ont décidé d'introduire un réticulant asymétrique comme comonomère du DAAm : l'acrylamide d'allyle (ALAM). Possédant un groupement vinylique

ayant une réactivité similaire au DAAm et un second ayant une réactivité beaucoup plus faible, l'ALAM va donc, dans un premier temps copolymériser avec le DAAm et en fin de polymérisation, lorsque la transition morphologique a bien eu lieu, réticuler les chaînes polymères entre elles. Dans cette étude, ils ont notamment préparé des vésicules possédant des degrés de réticulation différents en synthétisant des copolymères $PDMAc_{30}$-*b*-P($DAAm_{300}$-*co*-ALAM) avec 1 à 3 $\%_{mol.}$ de ALAM (par rapport au DAAm) à 70 °C et 20 $\%_{mass.}$. Au travers de tests à la résistance aux solvants et aux tensioactifs, les particules ont montré une bonne stabilité colloïdale ainsi qu'un maintien de la morphologie vésiculaire à partir de 2 $\%_{mol.}$ d'unités ALAM.

Les mêmes auteurs ont ensuite produit différents types de particules lamellaires à base de PDMAc/PDAAm.[129] Dans un premier temps, ils ont synthétisé des copolymères $PDMAc_{30}$-*b*-$PDAAm_y$ à 70 °C en faisant varier soit le taux de solide (de 10 à 30 $\%_{mass.}$), soit la longueur du bloc hydrophobe (y = 65 à 200) et réalisé un diagramme de phases relativement complet, mettant en évidence la large gamme d'obtention de la morphologie lamellaire (voir **Figure 16**). Puis, de la même manière que dans leur étude précédente, des particules lamellaires réticulées ont été produites en introduisant 0,5 à 2,5 $\%_{mol.}$ d'unités ALAM dans le bloc de PDAAm (copolymères $PDMAc_{30}$-*b*-P($DAAm_{(70-100)}$-*co*-ALAM)). Les particules ainsi formées ont montré un maintien de la morphologie lamellaire, après dissolution dans le DMF, à partir de 1,5 $\%_{mol.}$ d'unités ALAM.

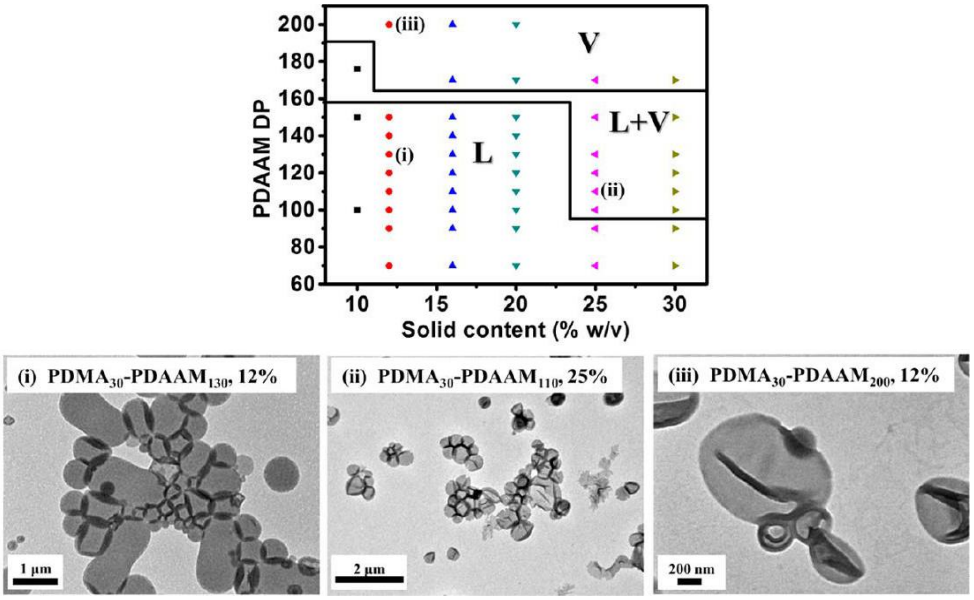


Figure 16. Diagramme de phases pour des copolymères diblocs $PDMAc_{30}$-*b*-PDAAm synthétisés par PISA-RAFT en dispersion aqueuse et les images *TEM* correspondantes. L = lamelles, V = vésicules (issus de la référence[129]).

Dans une nouvelle étude,[142] le groupe de An a proposé l'amélioration de la stabilité colloïdale des vésicules par ajout d'un second bloc stabilisant (chargé ou non), post-PISA, menant ainsi à la formation de copolymères triblocs ABC (le bloc C étant hydrophile). Leur stratégie a été de former dans un premier temps les vésicules de la même manière que précédemment, en synthétisant des copolymères AB $PDMAc_{45}$-*b*-$PDAAm_{400}$ (réticulés ou non) à 70 °C et 10 $\%_{mass.}$ En fin de PISA, le dibloc AB a alors été étendu à 70 °C, avec un nouveau bloc hydrophile, par un procédé de polymérisation ensemencée (avec une concentration en dibloc AB = 5 $\%_{mass.}$). Différentes natures de bloc polymère ont été testées : un bloc hydrophile neutre (PDMAc), anionique (*poly(2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid sodium salt*), PAMPSA) ou bien cationique (*poly(3-acrylamidopropyl trimethylammonium chloride*), PAPTAC). Ils ont montré qu'en l'absence de réticulation des vésicules, l'extension par un troisième bloc a entraîné la disparition des vésicules au profit de la formation de sphères. Ils attribuent ce phénomène à un changement du ratio hydrophile/hydrophobe qui diminue le paramètre d'empilement ***p***, favorisant ainsi la formation de particules sphériques. A l'inverse, les auteurs ont montré que la morphologie vésiculaire était conservée lorsque celles-ci étaient préalablement réticulées. Cette étude a également mis en évidence que les particules réticulées avaient une meilleure résistance aux solvants et tensioactifs, autrement dit, une meilleure stabilité structurale.

Le groupe de Armes participa également à l'exploration de ce système en décrivant notamment en 2017 la première synthèse de fibres à base de PDMAc/PDAAm.[77] Dans cette étude différents copolymères $PDMAc_x$-*b*-$PDAAm_y$ ont été synthétisés à 70 °C et 20 $\%_{mass.}$ en faisant varier systématiquement la longueur de chaque bloc (x = 40 à 68 et y = 50 à 207). Etant donné que l'agent RAFT utilisé possède une fonction acide carboxylique en bout de chaîne, le pH du milieu réactionnel a été fixé à 2,5 pour éliminer toute influence potentielle du bout de chaine sur la polymérisation. En fin de polymérisation, les objets ont été réticulés avec du dihydrazide adipique à température ambiante pour figer les morphologies obtenues et faciliter leur caractérisation par *TEM*. Comme montré sur le diagramme de phases en **Figure 6A**, lorsque la longueur de bloc hydrophile est trop importante (DP_n (PDMAc) > 68) uniquement des particules sphériques ont pu être formées, car de longues chaines PDMAc favoriseraient les collisions élastiques entre particules évitant ainsi la fusion des sphères pour former des fibres. Pour une longueur de bloc hydrophile suffisamment petite (permettant la fusion des particules, DP_n (PDMAc) ≤ 58) et un bloc hydrophobe suffisamment long (DP_n (PDAAm) ≥ 150) des particules de morphologie vésiculaire ont pu être obtenues. Comme montré dans le diagramme,

la formation d'une dispersion avec des fibres « pures » a été observée pour une seule composition de copolymère ($PDMAc_{40}$-*b*-$PDAAm_{99}$) ce qui met en évidence les difficultés expérimentales pour obtenir des fibres non mélangées à d'autres types d'objets.

ii) Synthèse de copolymères ABA et $(AB)_3$

Notre équipe a ensuite été étendue l'étude du système PDMAc/PDAAm à d'autres types d'architectures macromoléculaires, notamment aux copolymères triblocs ABA et aux copolymères en étoile $(AB)_3$.[98] A partir d'agents RAFT mono, bi et trifonctionnels, des copolymères A_xB_y, $(A_xB_y)_2$ (= $A_xB_{yx2}A_x$) et en étoile $(A_xB_y)_3$ ont été synthétisés par PISA dans l'eau à 70 °C et 20 $\%_{mass.}$ en variant la longueur de chaque bloc (x = 36 à 110 et y = 61 à 264). De la même manière que pour les diblocs AB, les polymérisations ont pu être relativement bien contrôlées et différentes morphologies ont pu être observées (sphères, fibres et vésicules), dictées également par le paramètre d'empilement ***p***. Comme vu auparavant dans la partie I. 3. 2.ii) (voir notamment **Figure 10**), les auteurs ont étudié l'influence de l'architecture sur la morphologie des particules PDMAc/PDAAm.

I. 5. 2. Les systèmes PDMAc/PDAAm thermosensibles

Bien que ni le PDMAc ni le PDAAm ne soient des polymères thermosensibles au sens classique du terme (ne possèdent pas de *LCST* ou de *UCST*), pour certains copolymères à blocs obtenus par PISA dans l'eau (AB ou ABA), la température semble avoir un impact sur la morphologie des particules. Dans un premier temps, les systèmes thermosensibles dont le bloc hydrophobe est composé uniquement d'unités DAAm sont décrits, puis les études faites avec un ajout de comonomère dans le bloc hydrophobe sont discutées.

i) Bloc hydrophobe de PDAAm pur

Dans le cas de copolymères à blocs (AB ou ABA) ayant un bloc hydrophobe (B) composé uniquement d'unités DAAm, un comportement thermosensible a parfois été observé, induisant systématiquement un changement de morphologie des particules. Concernant les copolymères diblocs AB, le groupe de An a notamment décrit que les nano-objets de copolymère $PDMAc_{30}$-*b*-$PDAAm_{(60-90)}$ changeaient de morphologie avec la température de manière réversible.[129] En particulier, ils ont montré qu'une dispersion aqueuse à 12 $\%_{mass.}$ contenant un copolymère $PDMAc_{30}$-*b*-$PDAAm_{70}$ était liquide à 70 °C et se gélifiait à 10 °C. Les analyses par *TEM* ont mis en évidence que ce changement de viscosité était provoqué par

un passage de la morphologie lamellaire (T = 70 °C) à un mélange de fibres (majoritaire) et de particules sphériques (T = 10 °C). Ils ont également montré que la réticulation des lamelles (par copolymérisation du DAAm avec du ALAM) ralentissait fortement la transition morphologique (1 $\%_{mol.}$ d'ALAM : 100 heures à 10 °C) ou bien l'inhibait, si la densité de réticulation devenait trop importante (2-2,5 $\%_{mol.}$ d'ALAM). Le groupe de Armes a lui observé qu'une dispersion de fibres à 0,1 $\%_{mass.}$ contenant un copolymère PDMAc$_{40}$-*b*-PDAAm$_{99}$ étaient faiblement thermosensibles.[77] En effet, en augmentant la température de 20 à 50 °C, un passage des fibres vers un mélange de fibres plus courtes et de vésicules a été obtenu. Par ailleurs, la présence d'une fonction acide carboxylique en bout de chaîne – provenant de l'agent RAFT utilisé – a de plus apporté un caractère pH-sensible au copolymère. En effet, il a été observé qu'une augmentation de pH (de pH = 3 à pH = 9) provoquait la réorganisation des fibres en un mélange de petites fibres et de sphères. Dans cette étude, les transitions morphologiques ont également été accompagnées d'un changement de viscosité. En effet, les dispersions de fibres pures sont très visqueuses voire gélifiées, alors que les dispersions qui sont un mélange de fibres plus courtes et de sphères ou vésicules sont relativement liquides. Concernant les copolymères ABA (= (AB)$_2$) décrits par notre équipe,[98] des transitions morphologiques ont également été observées en chauffant les dispersions aqueuses. Par exemple, pour le copolymère (PDMAc$_{49}$-*b*-PDAAm$_{92}$)$_2$, des courtes fibres ont été observées à 5 °C qui, en chauffant la dispersion à 60 °C, se sont transformées en vésicules.

L'origine du comportement thermosensible de ces copolymères a fait l'objet de plusieurs analyses. Bien que les analyses par RMN ^{1}H en température (de 9 à 51 °C), réalisées par le groupe de An,[129] n'aient pas montré de changement de mobilité du cœur PDAAm avec la température, le caractère thermosensible a été attribué à un comportement de type *LCST* à l'interface. Comme déjà proposé pour d'autre systèmes thermosensibles obtenus par PISA,[135] l'augmentation de température entraînerait une diminution de l'hydratation des chaînes polymères à l'interface ce qui mène à l'augmentation du paramètre d'empilement ***p*** et favorise donc les morphologies d'ordre supérieur (voir **Figure 14**).

ii) Bloc hydrophobe de P(DAAm-co-monomère)

Des équipes se sont intéressées à modifier l'hydrophobie du bloc hydrophobe des copolymères diblocs AB PDMAc-*b*-PDAAm en y introduisant un comonomère (hydrophile ou hydrophobe). Les copolymères ainsi formés ont également démontré des comportements thermosensibles intéressants se manifestant par des transitions morphologiques des particules.

Dans le but d'étudier l'influence de l'hydrophobie du cœur des particules sur les morphologies obtenues en PISA, le groupe de Sumerlin a choisi d'introduire dans le bloc hydrophobe de PDAAm, différents pourcentages molaires d'unités DMAc.[48] Ils ont par ailleurs synthétisé ces copolymères PDMAc-*b*-P(DAAm-*co*-DMAc) par un procédé *one-pot* fait entièrement dans l'eau. Pour cela, un macro-agent RAFT à base de PDMAc a été synthétisé dans l'eau et ensuite directement étendu avec un mélange DAAm/DMAc à 70 °C et 15 $\%_{mass}$. Dans cette étude, la longueur du bloc hydrophile a été gardée constante (DP_n (PDMAc) = 80) et différentes longueurs du bloc hydrophobe ont été visées (DP_n P(DAAm-*co*-DMAc) = 54 à 217) tout en variant la quantité de DMAc introduite dans ce bloc (de 10 à 25 $\%_{mol.}$). Le suivi par RMN ^{1}H de la polymérisation a montré que le DMAc et le DAAm étaient consommés à des vitesses similaires, menant à la formation de segments polymères aléatoires P(DAAm-*co*-DMAc). De plus, ils ont montré qu'en augmentant la quantité de DMAc dans le bloc hydrophobe – c'est-à-dire en diminuant son hydrophobie – la formation de fibres était favorisée (voir **Figure 17**). En effet, comme vu précédemment (voir section I. 3. 2.i)), l'augmentation de la mobilité des chaînes permet une réorganisation des micelles favorisant les morphologies d'ordre supérieur. Les particules obtenues étant sensibles à la température, leur morphologie a été figée en fin de polymérisation (à 70 °C, avant de refroidir le milieu réactionnel) par réticulation afin de faciliter leur caractérisation par la suite. Le caractère thermosensible n'a pas été davantage étudié dans ce travail.

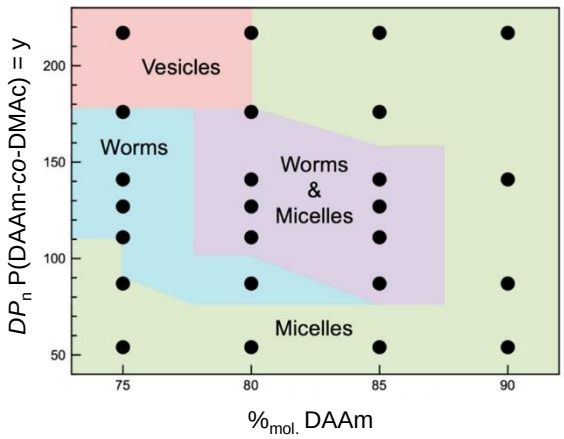


Figure 17. Diagramme de phases pour des copolymères diblocs $PDMAc_{80}$-*b*-P(DAAm-*co*-DMAc)$_y$ synthétisés par PISA-RAFT en dispersion aqueuse (issu de la référence[48]).

Le groupe de Armes, s'est lui très récemment intéressé à copolymériser le DAAm avec un monomère hydrophobe, l'acrylate de 4-hydroxybutyle (HBA).[49] Un copolymère dibloc AB $PDMAc_{56}$-*b*-P(DAAm-*co*-HBA)$_{264}$ avec 80 $\%_{mol.}$ de HBA a été synthétisé par un procédé

one-pot entièrement dans l'eau à 30 °C et 20 $\%_{mass.}$. Ils ont montré qu'à partir d'une seule composition, toutes les morphologies de particules pouvaient être obtenues en faisant varier la température (sphères (1 °C) > fibres (25 °C) > vésicules (50 °C) > lamelles (70 °C)). De plus, la dispersion passe par un maximum de viscosité à 25 °C, lorsque des particules à la morphologie fibre sont formées. L'analyse par RMN ^{1}H faite dans le D_2O à différentes températures, a mis en évidence une augmentation de l'intensité des signaux des unités HBA, indiquant une plus grande hydratation du cœur avec la température. Ce changement d'hydratation, ainsi que le caractère thermosensible de ce copolymère, a été attribué à la dépendance en température du paramètre de Flory–Huggins χ pour l'interaction entre les chaînes P(DAAM-*co*-HBA) et l'eau.[143] Avant d'être analysées par *TEM* à différentes températures, les particules ont été réticulées aux différentes températures avec du dihydrazide adipique. Il faut également noter que ce copolymère présente un caractère pH-sensible dû à la présence d'une fonction acide carboxylique en bout de chaîne provenant de l'agent RAFT. Une augmentation du pH de 3 à 7 induit une diminution de taille des particules – non réticulées – mesurées par *DLS* de 333 à 38 nm.

Tableau 3. Tableau récapitulatif des copolymères PDMAc/PDAAm obtenus par PISA-RAFT en dispersion aqueuse.

Archi. [a]	**Composition** [b]	**Morpho.** [c]	**Thermo.** [d]
AB	PDMAc$_{35}$-*b*-PDAAm$_{(100-500)}$ (10,15 et 20 %$_{mass.}$)[109]	S,V	non
	PDMAc$_{30}$-*b*-P(DAAm$_{300}$-*co*-ALAM$_{(1-3\%mol.)}$) (20 %$_{mass.}$[141])	V	non
	PDMAc$_{30}$-*b*-PDAAm$_{(65-200)}$ (10-30 %$_{mass.}$)[129]	V,L (**Figure 16**)	PDMAc$_{30}$-*b*-PDAAm$_{70}$ L > S+F (diminution T, R)
	PDMAc$_{30}$-*b*-P(DAAm$_{(70-100)}$-*co*-ALAM$_{(0,5-2,5\%mol.)}$) (12 %$_{mass.}$)[129]	L	PDMAc$_{30}$-*b*-P(DAAm$_{70}$-*co*-ALAM$_{1\%mol}$) L > S+F (diminution T, R)
	PDMAc$_{45}$-*b*-PDAAm$_{400}$ (10 %$_{mass.}$)[142] PDMAc$_{45}$-*b*-P(DAAm$_{400}$-*co*-ALAM$_{12}$) (10 %$_{mass.}$)[142]	V V	non
	PDMAc$_{(40-68)}$-*b*-PDAAm$_{(50-207)}$ (20 %$_{mass.}$)[77]	S,F,V (**Figure 6A**)	PDMAc$_{40}$-*b*-PDAAm$_{99}$ F > Fc+V (augmentation T)
	PDMAc$_{80}$-*b*-P(DAAm-*co*-DMAc$_{(10-25\%mol.)}$)$_{(54-217)}$ (15 %$_{mass.}$)[48]	S,F,V (**Figure 17**)	oui
	PDMAc$_{110}$-*b*-PDAAm$_{(177-264)}$ (20 %$_{mass.}$)[98]	S	non
	PDMAc$_{30}$-*b*-P(DAAm-*co*-HBA$_{80\%mol.)264}$ (20 %$_{mass.}$)[49]	S,F,V,L	S > F > V > L (augmentation T, R)
ABA	~5 %$_{mass.}$[142]*		
	PDMAc$_{45}$-*b*-PDAAm$_{400}$-*b*-PDMAc$_{291}$	V + S	non
	PDMAc$_{45}$-*b*-P(DAAm$_{400}$-*co*-ALAM$_{12}$)-*b*-PDMAc$_{300}$	V	
	(PDMAc$_{54}$-*b*-PDAAm$_{27}$)$_2$ (20 %$_{mass.}$)[98]	S	/
	(PDMAc$_{(49-54)}$-*b*-PDAAm$_{92}$)$_2$ (20 %$_{mass.}$)[98]	F (+S)	F > V (augmentation T)
	(PDMAc$_{54}$-*b*-PDAAm$_{127}$)$_2$ (20 %$_{mass.}$)[98]	V (+F)	/
	(PDMAc$_{85}$-*b*-PDAAm$_{128}$)$_2$ (20 %$_{mass.}$)[98]	S	/
(AB)$_3$	(PDMAc$_{36}$-*b*-PDAAm$_{61}$)$_3$ (20 %$_{mass.}$)[98]	F (+S)	
	(PDMAc$_{38}$-*b*-PDAAm$_{(96-138)}$)$_3$ (20 %$_{mass.}$)[98]	V	non
	(PDMAc$_{54}$-*b*-PDAAm$_{(36-130)}$)$_3$ (20 %$_{mass.}$)[98]	S	

[a] Architecture du copolymère. [b] Composition du copolymère [c] Morphologie des particules formées (S = sphères, F = fibres, Fc = fibres courtes, V = vésicules et L = lamelles). (+S ou F) = morphologie minoritaire. [d] Comportement thermosensible ou non avec pour les systèmes thermosensibles, la transition morphologique observée. R = transition réversible.
***** Copolymères ABA synthétisés par un procédé ensemencé en dispersion aqueuse à partir de copolymères diblocs AB.

II. Les copolymères triblocs BAB en milieu aqueux

Les copolymères de type BAB en milieu aqueux sont au cœur de ces travaux de thèse, c'est pourquoi dans cette deuxième partie, un intérêt plus particulier leur est adressé. Ainsi, uniquement les copolymères BAB ayant un bloc central A hydrophile et des blocs B hydrophobes (ou dont l'hydrophobie est stimulable) seront considérés dans cette partie. Dans un premier temps, nous discuterons des méthodes couramment utilisées pour les synthétiser et nous parlerons ensuite de leur assemblage particulier dans l'eau. De plus, nous verrons qu'une composition adaptée des blocs polymères permet la formation de copolymères BAB stimulables, ouvrant la voie à de nombreuses applications.

II. 1. Synthèse en solution des copolymères BAB

Nous avons vu dans la partie précédente quelques exemples récents de copolymères BAB synthétisés par PISA-RAFT en dispersion organique, pour lesquels la polymérisation et l'assemblage avaient lieu simultanément. Cependant, la grande majorité des copolymères BAB décrits dans la littérature est synthétisée *via* des polymérisations vivantes/contrôlées en solution, dans un bon solvant pour les deux blocs et sont assemblés post-polymérisation dans l'eau. Bien que des synthèses basées sur des mécanismes ioniques ont été décrits,[144–148] ce sont principalement des techniques de polymérisation radicalaire contrôlée, adaptées à une large gamme de monomères vinyliques, qui ont été utilisées dans différents solvants organiques et parfois dans l'eau, lorsque les blocs B sont hydrosolubles dans les conditions de la polymérisation.

Pour la synthèse des copolymères BAB, principalement deux méthodes sont utilisées : la polymérisation contrôlée par ATRP[17] et contrôlée par RAFT.[23,24] Le mécanisme de l'ATRP repose sur la terminaison réversible des chaînes polymères grâce à l'utilisation d'un complexe métal/ligands et d'un amorceur halogéné. Différents types de complexes métalliques existent, mais les catalyseurs à base de cuivre (Cu) sont les plus couramment utilisés car ils sont peu chers et polyvalents. La polymérisation est généralement amorcée par un composé halogéné, le plus souvent bromé (Br) ou chloré (Cl). A partir d'amorceurs symétriques et bifonctionnels, c'est-à-dire possédant deux atomes halogènes, de nombreux copolymères BAB à base d'acrylates,[149–152] de méthacrylates[153–160] ou d'acrylamides[161–164] ont pu être synthétisés. La synthèse se fait en deux étapes en solvant organique, qui est le plus souvent du

méthanol.[153,155,158,159,161–163] Par exemple, en 2006, le groupe de Armes a synthétisé, par ATRP dans le méthanol (à 20 °C), une série de trois copolymères BAB ayant un bloc hydrophile zwittérionique, à base de poly(méthacrylate de 2-phosphorylcholine éthyle) (PMPC), et un bloc hydrophobe soit à base de PHPMA, de poly(méthacrylate de 2-hydroxyéthyle) (PHEMA) ou de poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA), comme montré dans la **Figure 18** pour le PHPMA.[155] Bien que des conversions élevées et de faibles dispersités puissent être obtenues par ATRP, l'utilisation d'un catalyseur métallique est le principal inconvénient de cette technique. Celui-ci reste dispersé ou dissous dans le produit final et nécessite d'être éliminé, le plus souvent par des techniques de purification fastidieuses (chromatographie sur colonne ou dialyse par exemple).

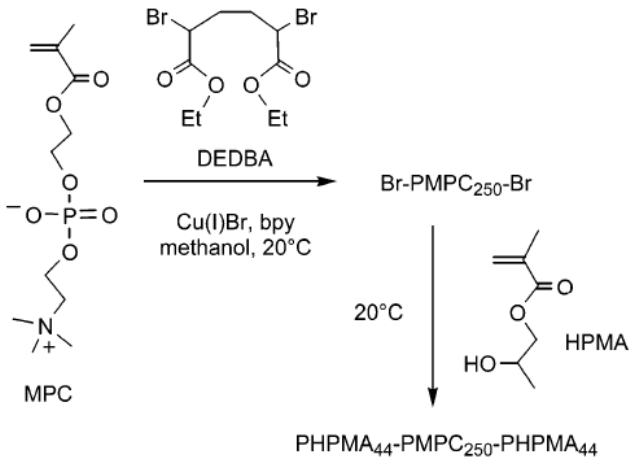


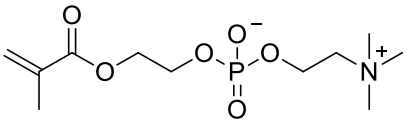
Figure 18. Schéma réactionnel de la synthèse par ATRP dans le méthanol d'un copolymère BAB $PHPMA_{44}$-*b*-$PMPC_{250}$-*b*-$PHPMA_{44}$ (issu de la référence[155]).

La polymérisation contrôlée par RAFT se trouve être une bonne alternative. Comme vu dans la première partie de ce chapitre, cette technique de polymérisation est basée sur des réactions de transfert de chaînes réversibles en utilisant un agent RAFT. Selon la structure de l'agent RAFT (symétrique, asymétrique, mono ou bifonctionnel), des copolymères BAB peuvent être synthétisés en deux ou trois étapes. Divers monomères ont été polymérisés avec succès par RAFT en solution organique : des méthacrylates,[165–170] des acrylates,[167,170–172] des acrylamides[171,173–177] ainsi que des dérivés styrèniques.[178] Dans certains cas, la synthèse de copolymères BAB a pu être réalisée en solution dans l'eau. Ces études concernent les copolymères ayant des blocs B dont l'hydrophobie varie avec la température, comme le PNIPAm par exemple. A partir d'agents RAFT symétriques monofonctionnels des copolymères PNIPAm-*b*-PDMAc-*b*-PNIPAm ont été synthétisés dans l'eau de manière contrôlée ($Đ$ < 1,2).[179,180] Les polymérisations ont été réalisées *via* un amorçage redox à 25 °C[179] ou bien

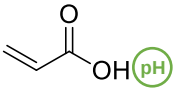
un amorçage thermique à 27 °C,[180] de telle sorte que le PNIPAm soit soluble durant la synthèse ($T_{LCST\ PNIPAm}$ = 32 °C[181]).

Ainsi, des copolymères BAB ayant des unités monomères de natures chimiques variées (voir **Figure 19**) ont pu être synthétisés de manière contrôlée en solution, principalement en milieu organique. De nombreux travaux se sont intéressés à l'assemblage de ces copolymères en milieu aqueux.

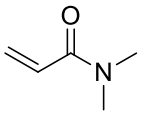
Nature chimique du bloc A



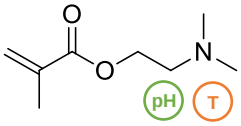
Méthacrylate de 2-phosphorylcholine éthyle (**MPC**)
153,155,157–163



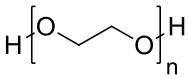
Acide acrylique (**AA**)
148,149,151,152



Acrylamide de *N*,*N*-diméthyle (**DMAc**)
171,173,174,179,180

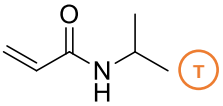


Méthacrylate de 2-*N*,*N*-diméthylaminoéthyle (**DMAEMA**)
146,165,167,168

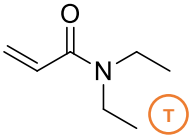


Poly(éthylène glycol) (**PEG**)
151,164,170,176

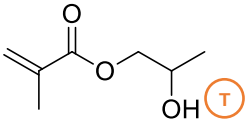
Nature chimique des blocs B



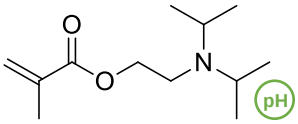
Acrylamide de *N*-isopropyle (**NIPAm**)
164,161–163,171,173,176,179,180



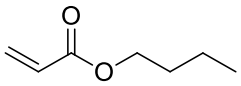
Acrylamide de *N*,*N*-diéthyle (**DEAm**)
144,174



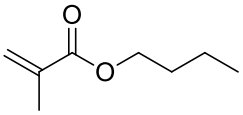
Méthacrylate de 2-hydroxypropyle (**HPMA**)
155,158,159



Méthacrylate de 2-*N*,*N*-diisopropylaminoéthyle (**DPAEMA**)
146,153,157,160



Acrylate de *n*-butyle (**BuA**)
149,152



Méthacrylate de *n*-butyle (**BuMA**)
167,168

Figure 19. Structure chimique de monomères couramment utilisés pour la synthèse de copolymères triblocs BAB en solution. Les inserts T et pH indiquent les monomères utilisés pour former des copolymères BAB stimulables par la température ou le pH, respectivement (voir partie II. 3.).

II. 2. Comportement associatif des copolymères BAB dans l'eau

Dans cette section, uniquement l'assemblage de copolymères BAB à l'équilibre thermodynamique, c'est-à-dire avec des blocs B présentant une dynamique d'échange, sera décrit. Cependant, il est important de mentionner que pour de nombreux systèmes BAB la dynamique d'échange est trop lente et l'association est régie par la cinétique, menant à la formation d'agrégats figés.[11] La faible dynamique d'échange entre agrégats est typiquement observée pour des copolymères ayant des blocs hydrophobes très longs et une tension de surface importante, comme par exemple pour des systèmes à base de PS ou de PBuA.[148,182,183] Ces copolymères mènent à la formation d'hydrogels qui ont un comportement proche de celui d'un solide en rhéologie et dont la structure n'est reproductible que si un même chemin de préparation est strictement respecté.

L'assemblage des copolymères ***BAB à l'équilibre thermodynamique*** est très largement décrit dans la littérature.[184–188] Tout comme pour les copolymères diblocs AB, lorsque les copolymères triblocs BAB sont dissous dans l'eau, les blocs hydrophobes B s'assemblent de telle sorte à minimiser leur interaction avec l'eau, menant à la formation de structures du type cœur-couronne. Le cœur étant constitué des blocs hydrophobes et l'écorce composée des blocs hydrophiles. L'assemblage se fait par des échanges de chaînes polymères entre micelles et est dépendant de la concentration en polymère, comme illustré sur la **Figure 20**. A une concentration supérieure à la CAC, les copolymères BAB forment des micelles fleurs avec les blocs B dans le cœur des micelles et les blocs A formant des boucles. En augmentant la concentration en polymère, les micelles fleurs sont alors suffisamment proches pour ponter et former des agrégats de micelles où les blocs B d'une même chaîne polymère sont situés dans deux micelles différentes. Lorsque la concentration est davantage augmentée, les agrégats grossissent jusqu'à la formation d'un réseau tridimensionnel quand la concentration de percolation (C_p) est atteinte. Les boucles et ponts formés sont régis par la thermodynamique et dépendent donc de la longueur et de la nature chimique de chaque bloc. Typiquement, la formation de ponts est entropiquement favorable et davantage encouragée pour des copolymères ayant de longs blocs hydrophiles car la contrainte de repli pour former des boucles devient alors trop importante.

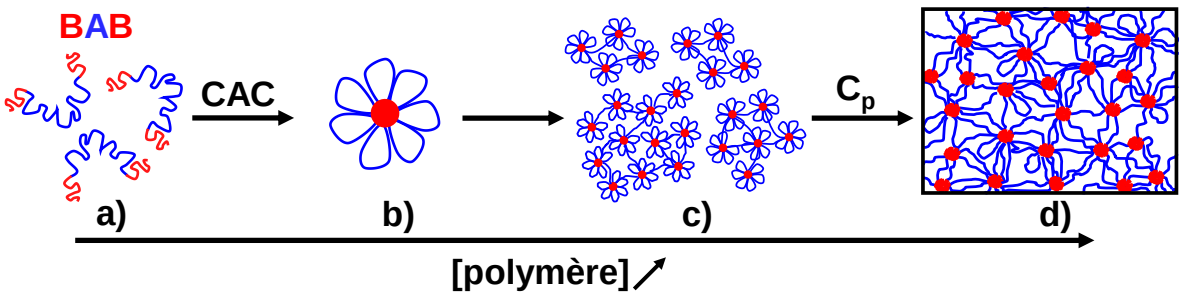


Figure 20. Schéma montrant l'association des copolymères triblocs BAB en solution à l'équilibre thermodynamique avec a) unimères, b) micelles fleurs, c) agrégats de micelles fleurs et d) réseau tridimensionnel (inspiré de la référence[149]).

Les phénomènes d'association des chaînes polymères et d'agrégation des micelles dans l'eau peuvent être observés expérimentalement par ***diffusion de la lumière***.[189] Cette technique d'analyse permet de caractériser la structure des particules en termes de masse molaire, nombre d'agrégation, de taille et d'interactions attractives et répulsives. Brièvement, le principe de cette analyse consiste à étudier l'intensité lumineuse diffusée par des particules en solution à différents angles et différentes concentrations. Comme l'intensité diffusée est proportionnelle à la masse molaire apparente des particules en solution, le suivi de l'évolution de l'intensité en fonction de la concentration en polymère nous renseigne donc sur le comportement associatif des copolymères à blocs. Bien que de nombreux travaux aient été réalisés sur l'association d'homopolymères téléchéliques non-ioniques,[185,190–193] une étude plus récente – datant de 2011[194] – sur un copolymère BAB P($BuA_{50\%}$-*co*-$AA_{50\%}$)$_{100}$-*b*-PAA_{200}-*b*-P($BuA_{50\%}$-*co*-$AA_{50\%}$)$_{100}$ a été choisie pour décrire le comportement associatif de triblocs BAB. La **Figure 21** montre l'évolution de la masse molaire apparente (M_{app}) en fonction de la concentration à différents degré d'ionisation α. Typiquement, pour α = 0.2, de 0.1 à 1 g/L, M_{app} est relativement constante et supérieure à la masse molaire d'une chaîne polymère (M_n = 3,3 10^4 g/mol), indiquant la formation de micelles fleurs. Pour 1 g/L < C < 10 g/L, M_{app} augmente fortement à cause de l'apparition d'interactions attractives entre les micelles (pontage), indiquant la formation d'agrégats. Enfin, lorsque C > 10 g/L et qu'un réseau de micelles est formé, les interactions attractives sont dominées par les interactions répulsives (volume exclu) ce qui diminue M_{app}. Cette étude montre également qu'en augmentant le degré d'ionisation, $M_{app,max}$ diminue, ce qui signifie que les forces attractives entre agrégats sont réduites. Ceci est attribué à la diminution du nombre d'agrégation des micelles et à l'augmentation de la répulsion électrostatique avec le degré d'ionisation ce qui est défavorable au pontage. Lorsque le degré d'ionisation est trop important (α = 1), les chaînes polymères ne s'associent pas et restent libres en solution. A l'inverse, pour certains systèmes BAB, les interactions attractives sont tellement

importantes qu'une séparation de phase macroscopique entre une phase polymère percolée et un surnageant contenant peu de polymère peut être observée. Ce phénomène a notamment été mis en évidence en diffusion de la lumière par Laflèche et ses collègues.[191]

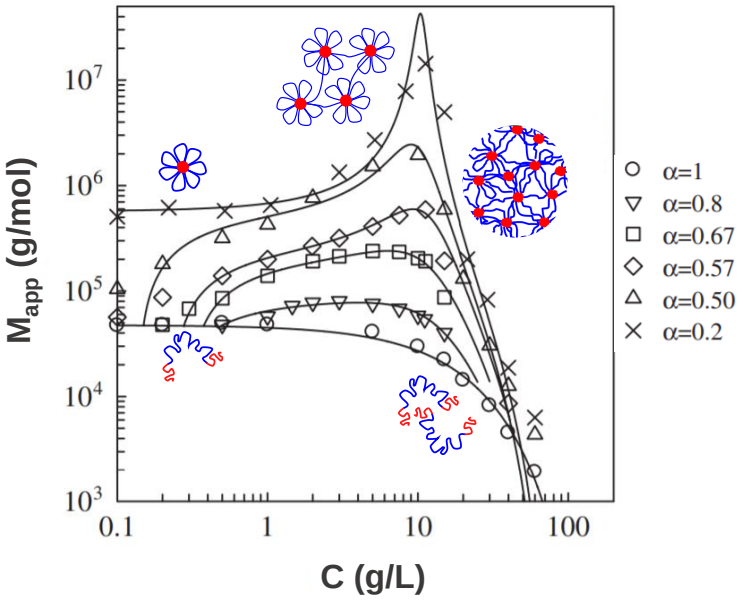


Figure 21. Evolution de la masse molaire apparente (M_{app}) et schéma des agrégats correspondant en fonction de la concentration en polymère pour un copolymère P(BuA$_{50\%}$-*co*-AA$_{50\%}$)$_{100}$-*b*-PAA$_{200}$-*b*-P(BuA$_{50\%}$-*co*-AA$_{50\%}$)$_{100}$ à différents degrés d'ionisation dans l'eau (adaptés de la référence[194] et du manuscrit de thèse de Céline Charbonneau[195]).

Cette technique expérimentale peut également être utilisée pour évaluer qualitativement la dynamique d'association des systèmes BAB. En effet, contrairement au cas précédemment décrit, la dilution à faibles concentrations de systèmes BAB cinétiquement figés mène à l'observation de gros agrégats dont les masses molaires et tailles sont incohérentes avec des micelles fleurs uniques ou des unimères et qui restent inchangées sur la gamme de concentration étudiée (de l'ordre de 5 ordres de grandeur).

La ***rhéologie*** permet d'évaluer les propriétés physiques des réseaux tridimensionnels telles que la viscosité et l'élasticité. La signature rhéologique des systèmes BAB est décrite ici en se basant de nouveau sur l'étude du tribloc P(BuA$_{50\%}$-*co*-AA$_{50\%}$)$_{100}$-*b*-PAA$_{200}$-*b*-P(BuA$_{50\%}$-*co*-AA$_{50\%}$)$_{100}$ à degré d'ionisation fixe, α = 0.48.[149] L'évolution de la viscosité relative ($\eta_r = \eta_{solution}/\eta_{solvant}$) en fonction de la concentration (voir **Figure 22A**) montre une faible dépendance de la viscosité pour C < 2 g/L, suivie d'une augmentation brutale de la viscosité lorsque la concentration de percolation est atteinte (C = C_p). L'augmentation de viscosité est

due au passage de micelles fleurs individuelles à faibles concentrations, à la formation d'un réseau percolant de micelles fleurs à C = Cp.

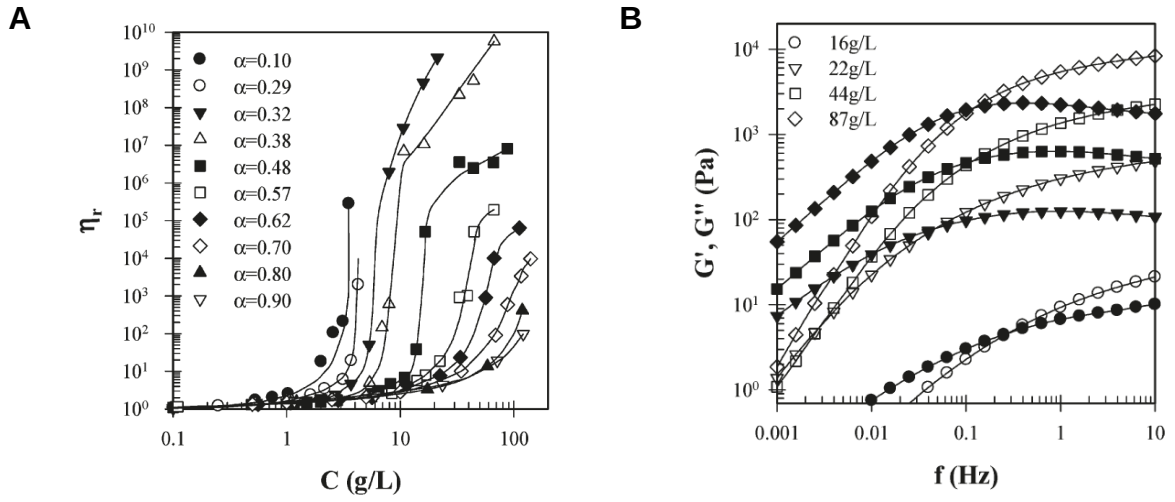


Figure 22. (**A**) Graphique montrant l'évolution de la viscosité relative en fonction de la concentration à différents taux d'ionisation et (**B**) graphique montrant la dépendance en fréquence (f) du module élastique G' (symbole vide) et module visqueux G'' (symbole plein) à différentes concentrations à T = 20 °C et α = 48% pour le copolymère $P(BuA_{50\%}\text{-}co\text{-}AA_{50\%})_{100}\text{-}b\text{-}PAA_{200}\text{-}b\text{-}P(BuA_{50\%}\text{-}co\text{-}AA_{50\%})_{100}$ (issus de la référence[149]).

Ensuite, les propriétés viscoélastiques du copolymère $P(BuA_{50\%}\text{-}co\text{-}AA_{50\%})_{100}\text{-}b\text{-}PAA_{200}\text{-}b\text{-}P(BuA_{50\%}\text{-}co\text{-}AA_{50\%})_{100}$ à α = 0.48 ont été mesurées en régime dynamique. Notons que les mesures sont faites dans le domaine linéaire, autrement dit dans une gamme de sollicitation où les propriétés viscoélastiques ne dépendent pas de la déformation. Pour des solutions suffisamment concentrées, *i.e.* formant un réseau ($C > C_p$), la dépendance en fréquence (f) des modules élastique (G') et visqueux (G'') à différentes concentrations en polymère a été analysée (voir **Figure 22B**).[149] Ces mesures mettent en évidence qu'à toutes les concentrations choisies ($C > C_p$), le système se comporte comme un liquide viscoélastique : il adopte un comportement solide à hautes fréquences avec un module élastique supérieur au module visqueux (G' > G''), alors qu'à faibles fréquences, il a un comportement liquide avec le module élastique inférieur au module visqueux (G' < G'').

Les propriétés mécaniques des réseaux BAB dépendent notamment du « temps de vie » (τ) des ponts dans une micelle. τ, également appelé temps de relaxation, est défini comme étant l'inverse de la fréquence radiale ($\omega = 2\pi f$) où les modules G' et G'' se croisent. Le temps de relaxation correspond à la transition entre le comportement solide observé à haute fréquence et le comportement liquide observé à basse fréquence. La vitesse d'échange des chaînes

polymères entre agrégats est inversement proportionnelle au temps de relaxation. Ainsi, à faible temps de relaxation, les échanges sont rapides, menant à la formation de systèmes liquides visqueux alors que pour des temps de relaxation élevés, les échanges sont plus lents menant à un aspect gélifié. En parallèle, l'élasticité du réseau est proportionnelle au nombre de ponts, *i.e.* au nombre de chaînes élastiquement actives intégrées dans le réseau. Elle est quantifiée par le module élastique au plateau G_e (déterminé arbitrairement à une fréquence égale à cinq fois la fréquence de relaxation). Comme indiqué sur la **Figure 22B**, G_e augmente avec la concentration en polymère puisque le nombre de chaînes élastiquement actives augmente avec la concentration. De plus à très forte concentration, le système tend vers un réseau idéal où toutes les chaînes sont élastiquement actives.[184,186,196–199] A $C > C_p$, la viscosité du réseau est le produit de τ et de G_e et augmente donc à la fois quand la dynamique d'échange des ponts ralentit et que le nombre de ponts augmente.

Un réseau est dit dynamique lorsque le temps de relaxation est compatible avec l'échelle de mesure, ce qui est typiquement le cas du copolymère P(BuA$_{50\%}$-*co*-AA$_{50\%}$)$_{100}$-*b*-PAA$_{200}$-*b*-P(BuA$_{50\%}$-*co*-AA$_{50\%}$)$_{100}$ à $\alpha = 0.48$. Par ailleurs, nous verrons plus en détails dans la partie suivante (II. 3. 2.), que les auteurs ont étudié l'influence du degré d'ionisation α sur la dynamique d'échange des blocs B et sur les propriétés rhéologiques du réseau formé. D'un point de vue applicatif, les systèmes BAB dynamiques sont particulièrement intéressants car ils confèrent aux solutions des propriétés viscosifiantes et mécaniques facilement modulables par modification de leur environnement (le pH) ou de la composition du polymère (notamment, le taux d'unités AA dans le bloc B). Cependant, très souvent, les blocs B ne sont pas suffisamment mobiles (haute Tg) et/ou trop hydrophobes pour s'échanger, et les copolymères triblocs BAB forment des assemblages avec une dynamique d'échange très lente, voire inexistante comparée à l'échelle de la mesure, et sont qualifiés de cinétiquement figés.[11] Les applications industrielles des systèmes BAB non dynamiques sont plus limitées, principalement car leur assemblage est dépendant de la méthode de préparation.

Une classe de copolymères BAB particulièrement intéressante, est la classe des copolymères dont l'association dans l'eau, dynamique ou non, est stimulable. Tout comme le copolymère P(BuA$_{50\%}$-*co*-AA$_{50\%}$)$_{100}$-*b*-PAA$_{200}$-*b*-P(BuA$_{50\%}$-*co*-AA$_{50\%}$)$_{100}$, ces systèmes possèdent des propriétés rhéologiques modulables dont nous allons discuter dans la partie suivante.

II. 3. Les copolymères BAB stimulables dans l'eau

Différentes méthodes, provoquant des modifications physiques ou chimiques, existent pour stimuler les copolymères BAB en milieu aqueux.[200,201] Dans cette partie, nous nous intéresserons plus particulièrement aux systèmes ayant un bloc A hydrophile de manière permanente (assurant la stabilisation du système), et des blocs B au caractère hydrophobe modulable par un changement de température ou de pH. Lorsqu'un point critique de solubilité des blocs B est atteint, les interactions entre les chaînes polymères et l'eau deviennent défavorables devant celles entre chaînes polymères. Ces dernières vont alors s'associer, entraînant une transition dite « pelote-globule » (*coil-to-globule* en anglais). Comme décrit pour les BAB classiques, à faibles concentrations ($C < C_p$), les polymères s'associent sous forme de micelles fleurs alors qu'à fortes concentrations ($C > C_p$) un réseau tridimensionnel d'agrégats de micelles fleurs est formé (voir **Figure 23**). Ainsi, à forte concentration, l'association est accompagnée d'un changement de viscosité avec le passage d'un liquide peu visqueux (bloc B solubles : état non associé) à un système gélifié (blocs B non solubles : réseau tridimensionnel). L'association des chaînes polymères, et par conséquent la formation du gel, est généralement réversible avec un passage rapide de l'état associé à l'état non-associé par une simple variation de la température ou du pH. Ces systèmes possèdent des propriétés de gélification facilement modulables *via* la composition chimique des copolymères et sont particulièrement intéressants dans le domaine biomédical.[200–202] Leur utilisation comme matrice pour l'ingénierie tissulaire et la culture cellulaire a notamment été considérée car ils permettent un relargage des cellules ou tissus dans des conditions douces (pas d'ajout de réactif chimique ou biochimique nécessaire). Ces systèmes sont également très intéressants pour la délivrance de principes actifs : l'état liquide de la solution polymère facilite la formulation ainsi que la procédure d'administration (par injection localisée) ; et le gel se forme rapidement après injection – dans les conditions de température et pH appropriées – assurant une diffusion localisée et contrôlée du principe actif.

L'effet de la température et du pH sur l'association des copolymères BAB a largement été étudié dans la littérature, en décrivant principalement l'aspect réversible de la transition unimères/micelles. Il est important de préciser que ces systèmes réversibles ne sont pas forcément dynamiques à l'état associé (pas d'échange des chaînes entre micelles). Nous verrons cependant dans la partie qui suit, quelques exemples de systèmes pour lesquels la température et/ou le pH ont un impact sur la dynamique d'échange de chaînes polymères.

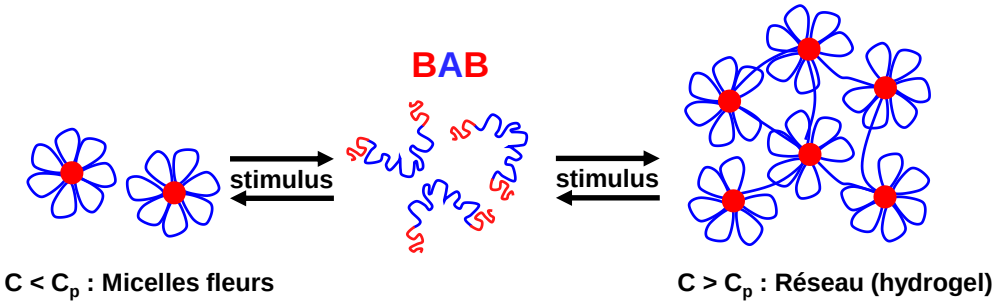


Figure 23. Schéma montrant la formation réversible de micelles fleurs ($C < C_p$) et d'un réseau tridimensionnel ($C > C_p$) à partir d'un copolymère tribloc BAB sous l'effet d'un stimulus externe dans l'eau.

II. 3. 1. Copolymères BAB thermosensibles

La température, qui est facilement modifiable de manière précise et réversible, reste aujourd'hui le paramètre le plus décrit pour stimuler l'association des copolymères BAB et provoquer des transitions d'une solution liquide à un gel (sol-gel). Dans la famille des polymères thermosensibles, deux types de comportements sont à distinguer : les comportements à *LCST* et à *UCST*.[203,204] Les polymères à *LCST* et *UCST* se déshydratent et deviennent insolubles en milieu aqueux en augmentant ou en diminuant la température, respectivement, induisant une transition pelote-globule. Ces phénomènes sont liés à un changement d'interactions entre les chaînes polymères et les molécules d'eau environnantes provoqué par la température. La grande majorité des systèmes BAB thermosensibles possède des blocs B ayant un comportement à *LCST*. Le PNIPAm a notamment été très utilisé pour la réalisation d'hydrogels thermosensibles car il possède une *LCST* proche de la température corporelle ($T_{LCST,\ PNIPAm}$ = 32 °C), rendant ces hydrogels potentiellement utilisables pour des applications biomédicales.[181] Les hydrogels à base de PNIPAm sont réversibles mais non dynamiques : à $T > T_{gel}$, les blocs PNIPAm déshydratés sont figés au cœur des agrégats, et possèdent ainsi de bonnes propriétés mécaniques.

Des hydrogels thermosensibles à base de PNIPAm ont été produits avec différents types de blocs hydrophiles. Le groupe de Armes a synthétisé par ATRP dans le méthanol des copolymères BAB ayant un bloc hydrophile biocompatible zwittérionique PMPC.[161] Ils ont montré que ces copolymères $PNIPAm_{81\text{-}90}$-*b*-$PMPC_{200\text{-}300}$-*b*-$PNIPAm_{81\text{-}90}$ pouvaient former des gels thermoréversibles à des concentrations en polymère relativement faibles ($C \sim 7\ \%_{mass.}$) et avait une température de gélification de 37 °C. Des analyses par RMN ^1H réalisées avec le copolymère $PNIPAm_{89}$-*b*-$PMPC_{250}$-*b*-$PNIPAm_{89}$ dans le D_2O ($C = 6{,}5\ \%_{mass.}$) à différentes

températures ont mis bien en évidence la diminution de solvatation et de mobilité des chaînes PNIPAm en augmentant la température de 20 à 37 °C. De plus, les mesures rhéologiques faites sur ce même copolymère à C = 8 $\%_{mass.}$ ont également montré l'abrupte augmentation de viscosité de 0,1 à 100 Pa.s, lorsque la T_{gel} est dépassée. Enfin, des tests de viabilité ont montré que ces hydrogels étaient suffisamment biocompatibles pour la culture cellulaire, confirmant l'intérêt de tels gels pour des applications biomédicales.

Par la suite McCormick et ses collègues ont synthétisé des copolymères $PNIPAm_{455}$-*b*-$PDMAc_{210-277}$-*b*-$PNIPAm_{455}$ par polymérisation RAFT dans l'eau à 27 °C.[180] Ils ont montré que, de manière similaire au système PNIPAm/PMPC, ces copolymères formaient des gels thermoréversibles à partir de C > 7,5 $\%_{mass.}$ et à température physiologique (T_{gel} ~ 37 °C). Cette étude avait pour but de produire des hydrogels aux propriétés mécaniques proches de celles du collagène, couramment utilisé comme matrice pour la culture cellulaire. Pour cela, ils ont étudié l'influence de la longueur du bloc hydrophile, de la concentration en polymère et du solvant sur les propriétés mécaniques des gels, en réalisant des mesures rhéologiques. Comme montré dans la **Figure 24**, une brusque augmentation du module élastique G' de quasiment 4 ordres de grandeur est observée à 37 °C. Il s'avère également qu'à plus forte concentration, le module au élastique au plateau G_e est plus important et T_{gel} légèrement plus faible. Ceci est attribué à l'augmentation du nombre de ponts (*i.e.* chaînes élastiquement actives) entre agrégats avec la concentration. De plus, cette étude a montré que l'augmentation de la longueur du bloc central PDMAc diminuait la concentration critique de gélification (C_{gel}). En effet, la formation de boucles étant défavorisée lorsque la longueur du bloc central augmente, le pontage devient alors plus dense, ce qui diminue C_{gel}. Ceci a été mis en évidence de manière plus remarquable par Destarac et Harrisson, qui ont montré que des copolymères ayant un bloc central de très forte masse molaire $PNIPAm_{205}$-*b*-$PDMAc_{600-4250}$-*b*-$PNIPAm_{205}$ pouvaient former des gels aux propriétés mécaniques intéressantes à de très faibles concentrations en polymère (C < 1 $\%_{mass.}$).[179]

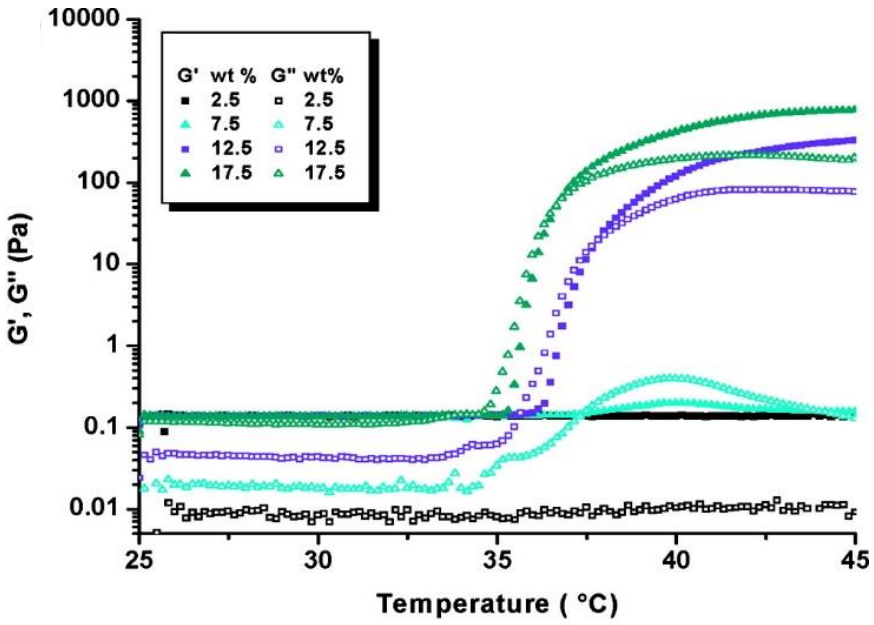


Figure 24. Graphique montrant la variation des modules élastique G' (symbole plein) et visqueux G'' (symbole vide) d'un copolymère PNIPAm$_{455}$-*b*-PDMAc$_{210}$-*b*-PNIPAm$_{455}$ à différentes concentrations en fonction de la température dans l'eau (issu de la référence[180]).

Nous avons pu voir que les hydrogels thermosensibles étaient généralement synthétisés en visant des applications biomédicales. Pour certaines de ces applications, l'utilisation de gels biodégradables peut être avantageuse. Pour cela, une des stratégies consiste à introduire des liaisons chimiques au cœur des ponts pouvant être rompues chimiquement dans des conditions physiologiques. Le groupe de Armes a notamment montré que des hydrogels à base de PNIPAm dont les ponts possèdent des liaisons disulfure pouvaient être dégradés dans des conditions physiologiques par des peptides.[162] Pour cela, un copolymère PNIPAm$_{80}$-*b*-PMPC$_{125}$-S-S-PMPC$_{125}$-*b*-PNIPAm$_{80}$ a été synthétisé par ATRP dans le méthanol à partir d'un amorceur disulfure (*bis[2-(2-bromoisobutyryloxy) ethyl] disulfide* ((BiBOE)$_2$S$_2$). Un gel a été préparé en chaunffant à 37 °C une dispersion aqueuse contenant 10 %$_{mass.}$ de ce copolymère. Un excès de glutathione a ensuite été ajouté à l'état gélifié. Cet oligopeptide naturel, présent dans les cellules, possède un groupement thiol qui réagit avec les liaisons disulfures situées au cœur des ponts et entraîne la dissolution irréversible du gel en 30 minutes à T = 37 °C. La vitesse de dissolution est modulable avec l'ajustement du ratio peptide/disulfure. Des analyses par *DLS* réalisées sur le produit obtenu à 37 °C ont montré la présence de particules avec un diamètre d ~ 100 nm, qui indiquent l'association des chaînes polymères sous forme de micelles non pontées (voir **Figure 25**).

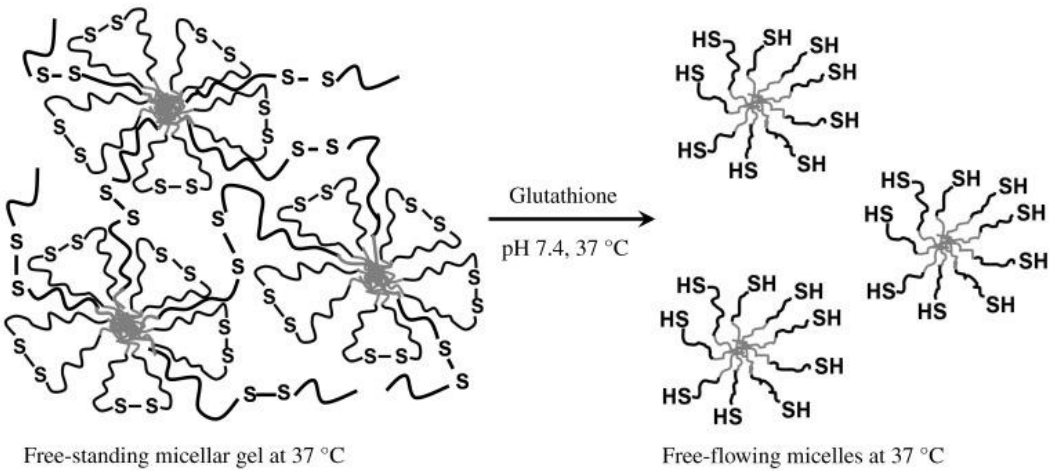


Figure 25. Schéma montrant la dégradation biochimique d'un gel formé à base de copolymère PNIPAm$_{80}$-*b*-PMPC$_{125}$-S-S-PMPC$_{125}$-*b*-PNIPAm$_{80}$ (issu de la référence[162]).

Le groupe de Sumerlin a lui montré que des hydrogels thermosensibles PNIPAm$_{102}$-*b*-PDMAc$_{123}$-*b*-PNIPAm$_{102}$ synthétisés par polymérisation RAFT dans le toluène, par deux polymérisations successives à partir d'un agent RAFT symétrique monofontionnel, pouvaient être rompus en diblocs AB par aminolyse de la fonction RAFT au centre des ponts.[171] Un gel a été préparé en chauffant à 55 °C une dispersion aqueuse à 50 %$_{mass.}$ dans lequel a été ajouté du 2-aminoéthanol pour aminolyser le copolymère. La dissolution complète du gel est observée en 12 heures à T = 55 °C. A la différence du système PNIPAm/PMPC de Armes, à l'issue de la dégradation chimique, la transition reste réversible pour ce système. En effet, les chaînes polymères issues de l'aminolyse étant terminées par une fonction thiol, ils ont montré qu'un gel pouvait de nouveau être obtenu en ajoutant un agent oxydant dans la solution, permettant la formation de liaisons disulfures. Ce nouveau gel, tout comme dans l'étude Armes, a pu de nouveau être dissocié – de manière irréversible cette fois – par ajout de glutathione (**Figure 26**).

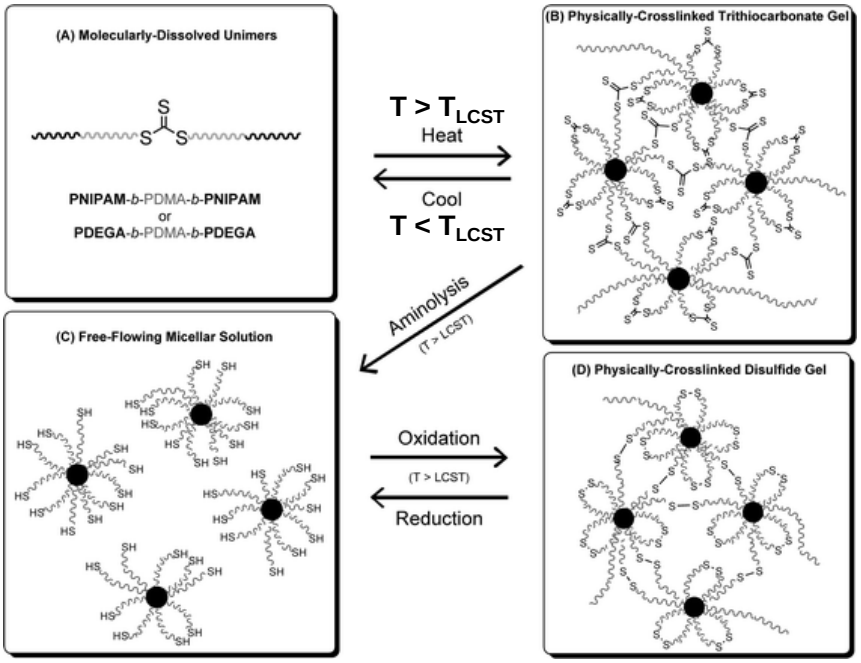


Figure 26. Schéma montrant la formation et la dégradation biochimique d'un gel à base de copolymère $PNIPAm_{102}$-*b*-$PDMAc_{123}$-*b*-$PNIPAm_{102}$ (issu de la référence[171]).

La plupart des travaux se sont concentrés sur le PNIPAm comme bloc thermosensible car les systèmes formés présentent une transition sol-gel étroite à une température faiblement dépendante de la concentration en polymère. D'autres exemples d'hydrogels thermosensibles à *LCST* existent avec des blocs B à base de poly(acrylamide de *N*,*N*-diéthyle), PDEAm,[144,174] ou de PHPMA[155,158,159] par exemple. Le groupe de Tsitsilianis a notamment montré que des copolymères BAB $PDEAm_{90}$-*b*-PAA_{625}-*b*-$PDEAm_{90}$ pouvaient former des hydrogels à des concentrations relativement faibles (C ~ 3 $\%_{mass.}$) à pH = 8,3.[144] Cependant ils ont montré que même si l'agrégation commençait à partir de 40 °C, un gel n'était formé qu'à 60 °C, la transition a donc lieu sur une large gamme de température, ce qui peut être limitant pour certaines applications. Des études ont montré que les hydrogels à base de copolymère PHPMA-*b*-PMPC-*b*-PHPMA possédaient une activité antimicrobienne intéressante[159] avec une température critique de gélification fortement dépendante de la concentration en polymère.[155] Typiquement pour un copolymère $PHPMA_{44}$-*b*-$PMPC_{250}$-*b*-$PHPMA_{44}$, T_{gel} varie entre 40 et 5 °C en augmentant la concentration en polymère de 4 à 10 $\%_{mass.}$.[155] Cette dépendance en concentration peut alors être utilisée pour dissocier les hydrogels par simple dilution.

Parmi les nombreux exemples d'hydrogels thermosensibles, le cas des copolymères à *UCST* a très peu été étudié.[175,177] Nous pouvons citer le travail de Zhao et ses collègues qui ont synthétisé des hydrogels thermosensibles à base de BAB poly(acrylamide-*co*-acrylonitrile)-*b*-

poly(méthacrylate d'éthylène glycol méthyle éther)-*b*-poly(acrylamide-*co*-acrylonitrile) par polymérisation RAFT dans le DMSO.[175] Ils ont montré qu'en chauffant des dispersions aqueuses à 5 $\%_{mass.}$, une transition réversible d'un gel vers un liquide était observée. Ils ont également montré que la température de transition augmentait avec la longueur des blocs B, la quantité d'acrylonitrile dans les blocs B et la concentration en polymère. Ce type d'hydrogel aux propriétés rhéofluidifiantes est potentiellement utilisable dans le domaine biomédical.

Jusqu'à présent les études se concentraient uniquement sur le caractère thermoréversible de l'association/dissociation des systèmes BAB. Récemment, Tsitsilianis et ses collègues ont étudié l'influence de la température sur la dynamique des réseaux BAB.[168] Pour cela un copolymère ayant un bloc hydrophile de poly(méthacrylate de 2-*N*,*N*-diméthylaminoéthyle) (PDMAEMA) et des blocs B obtenus par copolymérisation du méthacrylate de *n*-butyle (BuMA) avec ~ 50 $\%_{mol.}$ de méthacrylate de triéthylène glycol méthyle éther (TEGMA), a été synthétisé par polymérisation RAFT dans le toluène. Le PTEGMA étant thermosensible avec un comportement à *LCST*, l'influence de la température sur les propriétés rhéologiques du copolymère P($TEGMA_{18}$-*co*-$BuMA_{15}$)-*b*-$PDMAEMA_{159}$-*b*-P($TEGMA_{18}$-*co*-$BuMA_{15}$) a été étudiée. Pour cela une concentration de 4 $\%_{mass.}$, concentration à laquelle un réseau est formé ($C > C_p$), a été choisie et gardée constante. De plus, comme le bloc hydrophile est un polyélectrolyte, le pH a été gardé constant à 6,5 ($\alpha = 0.55$). Les analyses rhéologiques réalisées indiquent une augmentation de la viscosité de 5 ordres de grandeur et une augmentation du temps de relaxation des blocs B dans les micelles de 4 ordres de grandeurs sur la gamme de température étudiée (5 à 45 °C), montrant un comportement thermodurcissant (voir **Figure 27**). Comme vu précédemment, le temps de relaxation est inversement proportionnel à la dynamique d'échange des chaînes. Ainsi, les analyses indiquent la formation d'un réseau relativement dynamique à faible température (T < 20 °C) et la formation d'un réseau faiblement dynamique pour T > 20 °C. Ceci est attribué au caractère *LCST* du PTEGMA, qui devient plus « hydrophobe » à forte température, augmentant donc le temps de relaxation des blocs B. La viscosité étant proportionnelle au temps de relaxation, celle-ci augmente également avec la température. Ainsi ce système se comporte comme un gel de faible module à température ambiante et comme un gel plus rigide à haute température. Il est donc potentiellement utilisable comme gel injectable, assurant la protection des cellules durant l'injection et formant une matrice immobile ayant de bonnes propriétés après injection dans le tissu cellulaire.

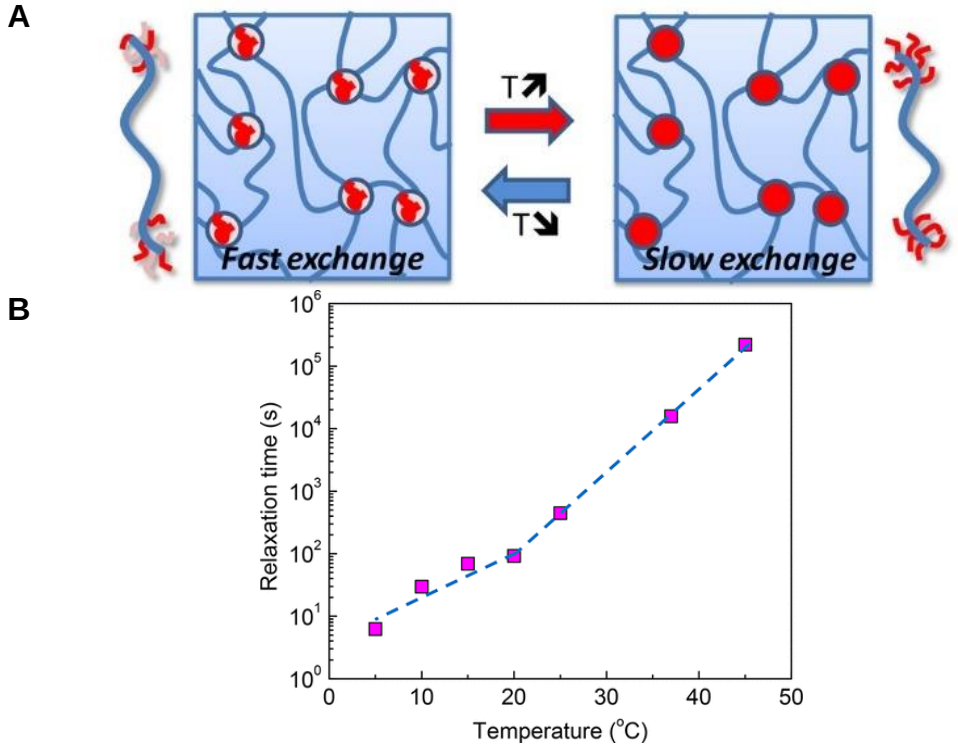


Figure 27. (**A**) Schéma représentant le changement de dynamique d'un réseau constitué de P(TEGMA$_{18}$-*co*-BuMA$_{15}$)-*b*-PDMAEMA$_{159}$-*b*-P(TEGMA$_{18}$-*co*-BuMA$_{15}$) et (**B**) graphique montrant l'évolution du temps de relaxation des chaînes polymères en fonction de la température d'un P(TEGMA$_{18}$-*co*-BuMA$_{15}$)-*b*-PDMAEMA$_{159}$-*b*-P(TEGMA$_{18}$-*co*-BuMA$_{15}$) en milieu aqueux à C = 4 %$_{mass.}$ et pH = 6,5 (issus de la référence[168]).

II. 3. 2. Copolymères BAB pH-sensibles

Lorsque les blocs B des copolymères BAB sont pH-sensibles, le pH de la solution peut également être modifié pour stimuler leur assemblage. Généralement, les blocs pH-sensibles sont soit des homopolymères soit des copolymères statistiques synthétisés à partir d'un monomère hydrophobe et d'un monomère ionique (cas déjà introduit plus haut, partie II. 2.). La solubilité des blocs B dépend alors du pH de la solution : les polymères acides seront hydrosolubles à fort pH et les polymères basiques à faibles pH, avec un pH critique dépendant du pK$_a$ du bloc polyélectrolyte. Ainsi des hydrogels pH-sensibles peuvent être formés avec des propriétés mécaniques dépendantes du pH et de la quantité d'unités ionisables. De tels systèmes sont particulièrement intéressants pour des applications biomédicales et la délivrance de principes actifs contrôlée par le pH.[200,201]

Les hydrogels contenant des amines tertiaires sont particulièrement adaptés pour des applications biomédicales car leur pK$_a$ est proche du pH physiologique (pH = 7,4). Des copolymères ayant des blocs B pH-sensibles constitués d'unités méthacrylate de 2-*N*,*N*-

diisopropylaminoéthyle (DPAEMA) ou méthacrylate de 2-*N*,*N*-diéthylaminoéthyle (DEAEMA) avec un bloc hydrophile biocompatible de PMPC ont notamment été synthétisés par ATRP.[153,157,160] Typiquement pour un système PDPAEMA$_{50}$-*b*-PMPC$_{250}$-*b*-PDPAEMA$_{50}$ à 10 %$_{mass.}$, une solution liquide est obtenue à pH = 2, qui se gélifie lorsque le pH est augmenté à 9 (pH > pK$_a$ ~ 6). Des analyses par RMN ^{1}H, SANS et rhéologie ont montré qu'à cette concentration les chaînes polymères formaient un réseau de micelles fleurs à cause de la déprotonation des blocs PDPAEMA à pH basique.[157] Avec ce même copolymère (PDPAEMA$_{50}$-*b*-PMPC$_{250}$-*b*-PDPAEMA$_{50}$), Armes et ses collègues ont étudié l'influence du pH et de la concentration sur la vitesse de relargage d'un principe actif hydrophobe modèle (le dipyridamole).[153] Ils ont montré que le relargage à partir d'un gel à 15 %$_{mass.}$ à pH physiologique prenait plusieurs heures, alors qu'à pH = 3 – pH auquel le gel se dissocie – le relargage était quasi instantané. De plus, ils ont mis en évidence qu'à pH = 7,4, la vitesse de relargage diminuait en augmentant la concentration de 10 à 20 %$_{mass.}$, car le gel est plus dense à fortes concentrations. Dans cette étude, des copolymères pH-sensibles PDEAEMA$_{50\text{-}100}$-*b*-PMPC$_{250}$-*b*-PDEAEMA$_{50\text{-}100}$ ont également été synthétisés. Le PDEAEMA étant moins hydrophobe que la PDPAEMA, la formation d'un gel a été observée à partir de blocs hydrophobes plus longs (DP_n (PDEAEMA) = 100), et à un pH critique plus élevé (pK$_a$ (PDEAEMA) > pK$_a$ (PDPAEMA)[205]). De plus, ils ont montré qu'un hydrogel à 20 %$_{mass.}$ à base de PDEAEMA$_{100}$-*b*-PMPC$_{250}$-*b*-PDEAEMA$_{100}$ possédait une vitesse de relargage plus rapide qu'un hydrogel à base de PDPAEMA$_{50}$-*b*-PMPC$_{250}$-*b*-PDPAEMA$_{50}$ à la même concentration.[153] Plus récemment, il a été montré que les propriétés mécaniques des gels pH-sensibles étaient fortement dépendantes du degré d'ionisation des chaînes polymères et qu'une variation subtile de pH (dans la gamme physiologique) impactait fortement l'élasticité du gel.[160] En effet, en mesurant le module de Young (*E*) d'un film polymère constitué d'un hydrogel à base de PDPAEMA$_{50}$-*b*-PMPC$_{250}$-*b*-PDPAEMA$_{50}$ à différents degrés d'ionisation, les auteurs ont montré qu'en augmentant le pH de 7 à 8, l'élasticité était multipliée par 40 (**Figure 28**).

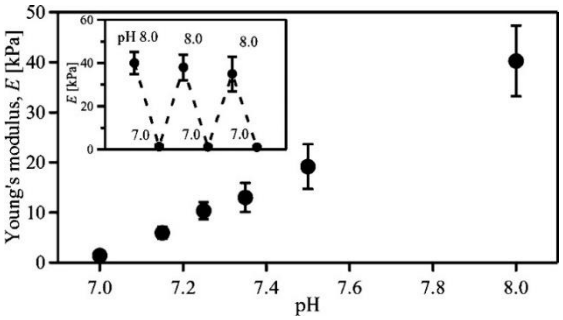


Figure 28. Graphique montrant l'évolution du module de Young (*E*) en fonction du pH pour un film polymère constitué d'un hydrogel de PDPAEMA$_{50}$-*b*-PMPC$_{250}$-*b*-PDPAEMA$_{50}$ (issu de la référence[160]).

Par la suite, Chassenieux et Colombani ont davantage étudié l'influence du pH sur les propriétés mécaniques des gels et sur la dynamique d'échange des chaînes polymères. Pour cela, ils ont utilisé des systèmes ayant un bloc hydrophile polyélectrolyte, le PAA et des blocs hydrophobes composés d'un copolymère statistique d'unités AA et BuA. Ces copolymères P(BuA-*co*-AA)-*b*-PAA-*b*-P(BuA-*co*-AA) ont été synthétisés dans l'acétone par ATRP en copolymérisant de le BuA et de l'acrylate de *tert*-butyle (*tert*-BuA). Les unités AA ont ensuite été obtenues en hydrolysant post-polymérisation les unités *tert*-BuA avec de l'acide trifluoroacétique, CF_3COOH.[149,152,206] Ces études ont montré que la dynamique des réseaux, et par conséquent leurs propriétés mécaniques, pouvait être contrôlée en modifiant le pH,[149,152] la quantité d'unités AA[152] dans le bloc hydrophobe ou la formulation.[206] Dans leur première étude, ils ont synthétisé un copolymère $P(BuA_{50\%}\text{-}co\text{-}AA_{50\%})_{100}\text{-}b\text{-}PAA_{200}\text{-}b\text{-}P(BuA_{50\%}\text{-}co\text{-}AA_{50\%})_{100}$ et montré que l'incorporation de 50 $\%_{mol.}$ d'AA dans les blocs hydrophobes B permettait d'obtenir des copolymères dynamiques dont les propriétés rhéologiques variaient avec le pH.[149] Le degré d'ionisation α des unités AA a été varié entre 10 et 90% en modifiant le pH de la solution (de 1 à 8) et la dynamique du système a été étudiée en rhéologie. Comme illustré dans la **Figure 29A**, à pH < 5,2 des gels figés aux propriétés rhéologiques proches de celles d'un solide sont obtenues. A partir de pH = 5,2, les chaînes sont suffisamment ionisées pour être dynamiques et la concentration de percolation augmente avec le pH (*i.e.* α), puisque les chaînes deviennent plus hydrophiles et s'associent moins facilement. Lorsque $C < C_p$ des chaînes libres, des micelles ou bien des agrégats, peuvent être formés selon la concentration et le pH de la solution. A concentration plus élevée, $C > C_p$ des réseaux dynamiques au comportement viscoélastique sont formés. Le temps de relaxation des blocs hydrophobes B dans les nœuds du réseau, qui est inversement proportionnel à la dynamique du système, diminue de 7 décades en augmentant le pH de 5 à 7 (α = 0,3 à 0,7) (voir **Figure 29B**). En effet, à plus forte ionisation, la solubilité des chaînes augmente et la tension interfaciale diminue ce qui favorise les échanges de chaînes entre agrégats, menant donc à une plus grande dynamique du réseau.

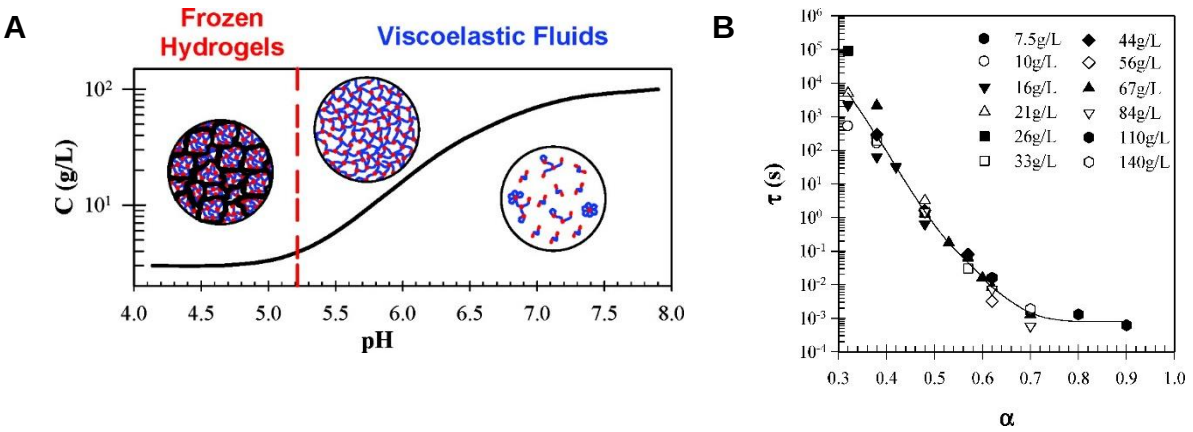


Figure 29. (**A**) Schéma représentant l'état d'agrégation du copolymère P(BuA$_{50\%}$-*co*-AA$_{50\%}$)$_{101}$-*b*-PAA$_{204}$-*b*-P(BuA$_{50\%}$-co-AA$_{50\%}$)$_{101}$ en fonction de la concentration et du pH. La ligne noire indique la C_p et la ligne rouge la transition entre un système figé et dynamique. (**B**) Graphique montrant l'évolution du temps de relaxation (τ) des blocs B du copolymère P(BuA$_{50\%}$-*co*-AA$_{50\%}$)$_{101}$-*b*-PAA$_{204}$-*b*-P(BuA$_{50\%}$-*co*-AA$_{50\%}$)$_{101}$ avec le degré d'ionisation α à différentes concentrations (issus de la référence[149]).

Ils ont ensuite montré que la dynamique des systèmes BAB pouvait être changée en faisant varier la quantité de monomère hydrophile incorporée dans les blocs B.[152] Pour cela, des copolymères P(BuA-*co*-AA)$_{100}$-*b*-PAA$_{200}$-*b*-P(BuA-*co*-AA)$_{100}$ avec différentes quantité d'unités AA dans les blocs B (40, 50 et 60 %$_{mol.}$) ont été synthétisés et comparés. Les analyses rhéologiques ont montré que lorsque la quantité d'AA, autrement dit la solubilité, était augmentée, les systèmes devenaient plus dynamiques et la C_p augmentait. L'incorporation d'unités acide acrylique pour augmenter la dynamique de systèmes BAB a également été réalisée par Borisova et ses collègues qui ont copolymérisé l'acide acrylique et le styrène de manière statistique pour former des copolymères P(S-*grad*-AA)-*b*-PAA-*b*-P(S-*grad*-AA).[207] Cette stratégie s'est également montrée applicable avec d'autres types de monomères, notamment cationiques, en copolymérisant par polymérisation RAFT dans le dioxane du DMAEMA avec du BuMA pour produire des copolymères P(DMAEMA-*co*-BuMA)$_{100}$-*b*-PDMAEMA$_{200}$-*b*-P(DMAEMA-*co*-BuMA)$_{100}$.[167] Cette étude a montré un comportement similaire aux systèmes à base d'acide acrylique avec une augmentation de la dynamique quand le taux d'ionisation ou la quantité de DMAEMA sont augmentés. Ainsi, selon la nature du monomère incorporé, anionique (AA) ou cationique (DMAEMA), un système peut être rendu plus dynamique en augmentant ou bien en diminuant le pH de la solution. De plus, le PDMAEMA étant également un polymère thermosensible, l'hydrogel formé est alors pH et thermosensible, ce qui offre une plus grande flexibilité de modification de ses propriétés mécaniques, le rendant d'autant plus attractif.

A l'instar de ce dernier système, d'autres études existent, non décrites dans cette partie, dans lesquelles des hydrogels à la fois thermo et pH-sensibles ont été formés. Ces hydrogels peuvent être préparés selon différentes stratégies : à partir d'un mélange entre un monomère pH-sensible et un monomère formant un polymère thermosensible, ou bien en utilisant un monomère donnant lieu à un polymère à la fois thermo- et pH-sensible comme le PDMAEMA.[146,150,167]

Conclusion

La première partie de cette étude bibliographique, consacrée à la technique PISA contrôlée par RAFT, a mis en évidence l'efficacité de cette méthode pour former des nanoparticules à base de copolymères à blocs. L'avantage de cette technique, robuste et polyvalente, est qu'elle permet la synthèse et l'auto-assemblage simultanés des copolymères, aussi bien en milieu organique que dans l'eau. Ainsi, des particules de morphologies variées peuvent être produites telles que des sphères, fibres et vésicules. Les nombreux travaux réalisés en PISA depuis une quinzaine d'années ont permis de mettre en évidence plusieurs paramètres ayant un impact sur la morphologie des particules, tels que la longueur des blocs ou la concentration en monomère. Depuis les débuts de l'utilisation de cette technique, les études réalisées ont essentiellement porté sur les copolymères diblocs AB. Récemment, des équipes de recherche ont décrit la synthèse de copolymères linéaires ABA et en étoile $(AB)_n$ (avec n = 3 ou 4), et mis en évidence que l'architecture macromoléculaire avait également une influence sur la morphologie. Parmi les différents types d'architecture, le cas de copolymères triblocs BAB, où les blocs solvophobes (B) sont situés aux extrémités, a très peu été étudié en PISA. En effet, au commencement de ce projet de thèse, ces copolymères avaient uniquement été étudiés par le groupe de Zhang. Les différents travaux, menés uniquement en solvant organique, avaient mis en évidence la complexité de ces systèmes et montré majoritairement la formation d'agrégats et de particules sphériques.

La deuxième partie de ce chapitre, dédiée aux copolymères triblocs BAB, a montré qu'ils étaient principalement synthétisés en solution organique et assemblés post-polymérisation dans l'eau. Par ailleurs, les études ont montré que ces copolymères s'assemblaient d'une manière plus complexe que les diblocs AB et triblocs ABA. En effet, lorsqu'ils sont suffisamment dynamiques, les triblocs BAB possèdent la particularité de s'assembler sous forme de micelles fleurs à faible concentration et de former un réseau tridimensionnel à forte concentration. En adaptant la structure chimique de ces copolymères, leur association peut être stimulée par la température ou le pH, ce qui rend ces systèmes BAB potentiellement intéressants pour des applications biomédicales.

Bien que la synthèse de ces copolymères triblocs ait été très largement étudiée en solution, cette voie peut être limitée dans le cas où aucun solvant commun aux deux blocs polymères n'existe et nécessite un assemblage post-polymérisation des copolymères en milieu

aqueux. A notre connaissance, mise à part les travaux de l'équipe de Zhang en solvant organique, la synthèse des copolymères BAB par PISA a très peu été étudiée, et n'a jamais été réalisée en milieu aqueux. Les synthèses en milieu aqueux étant intéressantes tant d'un point de vue environnemental qu'en terme de coût, c'est dans cette optique que nous proposons de synthétiser les copolymères triblocs BAB par PISA-RAFT dans l'eau et d'étudier leur assemblage.

Références

(1) McBain, J. W. Trans Faraday Soc **1913**, *9*, 99.

(2) Holmberg, K.; Jönsson, B.; Kronberg, B.; Lindman, B. *Surfactants and Polymers in Aqueous Solution*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, **2002**.

(3) Nagarajan, R. In *Surfactant Science and Technology Retrospects and Prospects*; **2014**.

(4) Israelachvili, J. N. *Intermolecular and Surface Forces*; 3. ed.; Elsevier, Acad. Press: Amsterdam, **2011**.

(5) Riess, G. Prog. Polym. Sci. **2003**, *28*, 1107.

(6) Mai, Y.; Eisenberg, A. Chem. Soc. Rev. **2012**, *41*, 5969.

(7) Gao, Z.; Varshney, S. K.; Wong, S.; Eisenberg, A. Macromolecules **1994**, *27*, 7923.

(8) Zhang, L.; Eisenberg, A. Science **1995**, *268*, 1728.

(9) Zhang, L.; Yu, K.; Eisenberg, A. Science **1996**, *272*, 1777.

(10) Kataoka, K.; Harada, A.; Nagasaki, Y. Adv. Drug Deliv. Rev. **2001**, *47*, 113.

(11) Nicolai, T.; Colombani, O.; Chassenieux, C. Soft Matter **2010**, *6*, 3111.

(12) Jacquin, M.; Muller, P.; Talingting-Pabalan, R.; Cottet, H.; Berret, J. F.; Futterer, T.; Théodoly, O. J. Colloid Interface Sci. **2007**, *316*, 897.

(13) Colombani, O.; Ruppel, M.; Burkhardt, M.; Drechsler, M.; Schumacher, M.; Gradzielski, M.; Schweins, R.; Müller, A. H. E. Macromolecules **2007**, *40*, 4351.

(14) Ferguson, C. J.; Hughes, R. J.; Pham, B. T. T.; Hawkett, B. S.; Gilbert, R. G.; Serelis, A. K.; Such, C. H. Macromolecules **2002**, *35*, 9243.

(15) Ferguson, C. J.; Hughes, R. J.; Nguyen, D.; Pham, B. T. T.; Gilbert, R. G.; Serelis, A. K.; Such, C. H.; Hawkett, B. S. Macromolecules **2005**, *38*, 2191.

(16) Jenkins, A. D.; Jones, R. G.; Moad, G. Pure Appl. Chem. **2009**, *82*, 483.

(17) Wang, J.-S.; Matyjaszewski, K. J. Am. Chem. Soc. **1995**, *117*, 5614.

(18) Wang, G.; Schmitt, M.; Wang, Z.; Lee, B.; Pan, X.; Fu, L.; Yan, J.; Li, S.; Xie, G.; Bockstaller, M. R.; Matyjaszewski, K. Macromolecules **2016**, *49*, 8605.

(19) Wan, W.-M.; Pan, C.-Y. Macromolecules **2007**, *40*, 8897.

(20) Nicolas, J.; Guillaneuf, Y.; Lefay, C.; Bertin, D.; Gigmes, D.; Charleux, B. Prog. Polym. Sci. **2013**, *38*, 63.

(21) Brusseau, S.; D'Agosto, F.; Magnet, S.; Couvreur, L.; Chamignon, C.; Charleux, B. Macromolecules **2011**, *44*, 5590.

(22) Qiao, X. G.; Lansalot, M.; Bourgeat-Lami, E.; Charleux, B. Macromolecules **2013**, *46*, 4285.

(23) Chiefari, J.; Chong, Y. K. (Bill); Ercole, F.; Krstina, J.; Jeffery, J.; Le, T. P. T.; Mayadunne, R. T. A.; Meijs, G. F.; Moad, C. L.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. Macromolecules **1998**, *31*, 5559.

(24) Corpart, P.; Charmot, D.; Biadatti, T.; Zard, S.; Michelet, D. WO 9858974, **1998**.

(25) Matyjaszewski, K.; Davis, T. P. *Handbook of radical polymerization*; John Wiley & Sons, **2003**.

(26) Zetterlund, P. B.; Thickett, S. C.; Perrier, S.; Bourgeat-Lami, E.; Lansalot, M. Chem. Rev. **2015**, *115*, 9745.

(27) Canning, S. L.; Smith, G. N.; Armes, S. P. Macromolecules **2016**, *49*, 1985.

(28) D'Agosto, F.; Rieger, J.; Lansalot, M. Angew. Chem. Int. Ed. **2020**, 10.1002/anie.201911758.

(29) Wang, X.; An, Z. Macromol. Rapid Commun. **2019**, *40*, 1800325.

(30) Lowe, A. B. Polymer **2016**, *106*, 161.

(31) Rieger, J. Macromol. Rapid Commun. **2015**, *36*, 1458.

(32) Rieger, J.; Stoffelbach, F.; Bui, C.; Alaimo, D.; Jérôme, C.; Charleux, B. Macromolecules **2008**, *41*, 4065.

(33) Lansalot, M.; Rieger, J.; D'Agosto, F. In *Macromolecular Self-assembly*; Billon, L.; Borisov, O., Eds.; John Wiley & Sons, Inc., **2016**; 33.

(34) Zhou, J.; Yao, H.; Ma, J. Polym. Chem. **2018**, *9*, 2532.

(35) Zheng, G.; Pan, C. Macromolecules **2006**, *39*, 95.

(36) Ji, W.; Yan, J.; Chen, E.; Li, Z.; Liang, D. Macromolecules **2008**, *41*, 4914.

(37) Derry, M. J.; Fielding, L. A.; Armes, S. P. Prog. Polym. Sci. **2016**, *52*, 1.

(38) An, Z.; Shi, Q.; Tang, W.; Tsung, C.-K.; Hawker, C. J.; Stucky, G. D. J. Am. Chem. Soc. **2007**, *129*, 14493.

(39) Warren, N. J.; Armes, S. P. J. Am. Chem. Soc. **2014**, *136*, 10174.

(40) Rieger, J.; Grazon, C.; Charleux, B.; Alaimo, D.; Jérôme, C. J. Polym. Sci. Part Polym. Chem. **2009**, *47*, 2373.

(41) Liu, G.; Qiu, Q.; An, Z. Polym. Chem. **2012**, *3*, 504.

(42) Blanazs, A.; Madsen, J.; Battaglia, G.; Ryan, A. J.; Armes, S. P. J. Am. Chem. Soc. **2011**, *133*, 16581.

(43) Li, Y.; Armes, S. P. Angew. Chem. Int. Ed. **2010**, *49*, 4042.

(44) Chaduc, I.; Zhang, W.; Rieger, J.; Lansalot, M.; D'Agosto, F.; Charleux, B. Macromol. Rapid Commun. **2011**, *32*, 1270.

(45) Zhang, W.; D'Agosto, F.; Dugas, P.-Y.; Rieger, J.; Charleux, B. Polymer **2013**, *54*, 2011.

(46) Hatton, F. L.; Park, A. M.; Zhang, Y.; Fuchs, G. D.; Ober, C. K.; Armes, S. P. Polym. Chem. **2019**, *10*, 194.

(47) Ratcliffe, L. P. D.; Ryan, A. J.; Armes, S. P. Macromolecules **2013**, *46*, 769.

(48) Figg, C. A.; Carmean, R. N.; Bentz, K. C.; Mukherjee, S.; Savin, D. A.; Sumerlin, B. S. Macromolecules **2017**, *50*, 935.

(49) Byard, S. J.; O'Brien, C. T.; Derry, M. J.; Williams, M.; Mykhaylyk, O. O.; Blanazs, A.; Armes, S. P. Chem. Sci. **2020**, *11*, 396.

(50) Tan, J.; Liu, D.; Bai, Y.; Huang, C.; Li, X.; He, J.; Xu, Q.; Zhang, X.; Zhang, L. Polym. Chem. **2017**, *8*, 1315.

(51) Xu, S.; Zhang, T.; Kuchel, R. P.; Yeow, J.; Boyer, C. Macromol. Rapid Commun. **2020**, *41*, 1900493.

(52) Xu, S.; Corrigan, N.; Boyer, C. Polym. Chem. **2020**, 10.1039.D0PY00889C.

(53) Blanazs, A.; Armes, S. P.; Ryan, A. J. Macromol. Rapid Commun. **2009**, *30*, 267.

(54) Thickett, S. C.; Teo, G. H. Polym. Chem. **2019**, *10*, 2906.

(55) Cheng, G.; Pérez-Mercader, J. Macromol. Rapid Commun. **2019**, *40*, 1800513.

(56) Khor, S. Y.; Quinn, J. F.; Whittaker, M. R.; Truong, N. P.; Davis, T. P. Macromol. Rapid Commun. **2019**, *40*, 1800438.

(57) Zhang, W.-J.; Hong, C.-Y.; Pan, C.-Y. Macromol. Rapid Commun. **2019**, *40*, 1800279.

(58) Mable, C. J.; Fielding, L. A.; Derry, M. J.; Mykhaylyk, O. O.; Chambon, P.; Armes, S. P. Chem. Sci. **2018**, *9*, 1454.

(59) Mable, C. J.; Canton, I.; Mykhaylyk, O. O.; Ustbas Gul, B.; Chambon, P.; Themistou, E.; Armes, S. P. Chem. Sci. **2019**, *10*, 4811.

(60) Lovett, J. R.; Derry, M. J.; Yang, P.; Hatton, F. L.; Warren, N. J.; Fowler, P. W.; Armes, S. P. Chem. Sci. **2018**, *9*, 7138.

(61) Blanazs, A.; Verber, R.; Mykhaylyk, O. O.; Ryan, A. J.; Heath, J. Z.; Douglas, C. W. I.; Armes, S. P. J. Am. Chem. Soc. **2012**, *134*, 9741.

(62) Albigès, R.; Klein, P.; Roi, S.; Stoffelbach, F.; Creton, C.; Bouteiller, L.; Rieger, J. Polym. Chem. **2017**, *8*, 4992.

(63) Thompson, K. L.; Mable, C. J.; Cockram, A. A.; Warren, N. J.; Cunningham, V. J.; Jones, E. R.; Verber, R.; Armes, S. P. Soft Matter **2014**, *10*, 8615.

(64) Zhang, W.; D'Agosto, F.; Boyron, O.; Rieger, J.; Charleux, B. Macromolecules **2012**, *45*, 4075.

(65) Lesage de la Haye, J.; Zhang, X.; Chaduc, I.; Brunel, F.; Lansalot, M.; D'Agosto, F. Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, *55*, 3739.

(66) Khor, S. Y.; Truong, N. P.; Quinn, J. F.; Whittaker, M. R.; Davis, T. P. ACS Macro Lett. **2017**, *6*, 1013.

(67) Brotherton, E. E.; Hatton, F. L.; Cockram, A. A.; Derry, M. J.; Czajka, A.; Cornel, E. J.; Topham, P. D.; Mykhaylyk, O. O.; Armes, S. P. J. Am. Chem. Soc. **2019**, *141*, 13664.

(68) Cunningham, V. J.; Alswieleh, A. M.; Thompson, K. L.; Williams, M.; Leggett, G. J.; Armes, S. P.; Musa, O. M. Macromolecules **2014**, *47*, 5613.

(69) Truong, N. P.; Dussert, M. V.; Whittaker, M. R.; Quinn, J. F.; Davis, T. P. Polym. Chem. **2015**, *6*, 3865.

(70) Grazon, C.; Rieger, J.; Sanson, N.; Charleux, B. Soft Matter **2011**, *7*, 3482.

(71) Sugihara, S.; Blanazs, A.; Armes, S. P.; Ryan, A. J.; Lewis, A. L. J. Am. Chem. Soc. **2011**, *133*, 15707.

(72) Blanazs, A.; Ryan, A. J.; Armes, S. P. Macromolecules **2012**, *45*, 5099.

(73) Zhao, W.; Gody, G.; Dong, S.; Zetterlund, P. B.; Perrier, S. Polym. Chem. **2014**, *5*, 6990.

(74) Pei, Y.; Lowe, A. B. Polym. Chem. **2014**, *5*, 2342.

(75) Warren, N. J.; Mykhaylyk, O. O.; Mahmood, D.; Ryan, A. J.; Armes, S. P. J. Am. Chem. Soc. **2014**, *136*, 1023.

(76) Jones, E. R.; Semsarilar, M.; Blanazs, A.; Armes, S. P. Macromolecules **2012**, *45*, 5091.

(77) Byard, S. J.; Williams, M.; McKenzie, B. E.; Blanazs, A.; Armes, S. P. Macromolecules **2017**, *50*, 1482.

(78) Sugihara, S.; Ma'Radzi, A. H.; Ida, S.; Irie, S.; Kikukawa, T.; Maeda, Y. Polymer **2015**, *76*, 17.

(79) Foster, J. C.; Varlas, S.; Couturaud, B.; Jones, J. R.; Keogh, R.; Mathers, R. T.; O'Reilly, R. K. Angew. Chem. Int. Ed. **2018**, *57*, 15733.

(80) Wang, X.; Man, S.; Zheng, J.; An, Z. ACS Macro Lett. **2018**, *7*, 1461.

(81) Shi, P.; Zhou, H.; Gao, C.; Wang, S.; Sun, P.; Zhang, W. Polym. Chem. **2015**, *6*, 4911.

(82) Ratcliffe, L. P. D.; Blanazs, A.; Williams, C. N.; Brown, S. L.; Armes, S. P. Polym. Chem. **2014**, *5*, 3643.

(83) Jiang, Y.; Xu, N.; Han, J.; Yu, Q.; Guo, L.; Gao, P.; Lu, X.; Cai, Y. Polym. Chem. **2015**, *6*, 4955.

(84) Zhou, J.; Zhang, W.; Hong, C.; Pan, C. Polym. Chem. **2016**, *7*, 3259.

(85) Gao, P.; Cao, H.; Ding, Y.; Cai, M.; Cui, Z.; Lu, X.; Cai, Y. ACS Macro Lett. **2016**, *5*, 1327.

(86) Dan, M.; Huo, F.; Xiao, X.; Su, Y.; Zhang, W. Macromolecules **2014**, *47*, 1360.

(87) Semsarilar, M.; Ladmiral, V.; Blanazs, A.; Armes, S. P. Polym. Chem. **2014**, *5*, 3466.

(88) Huo, M.; Wan, Z.; Zeng, M.; Wei, Y.; Yuan, J. Polym. Chem. **2018**, *9*, 3944.

(89) Chenal, M.; Bouteiller, L.; Rieger, J. Polym. Chem. **2013**, *4*, 752.

(90) Chambon, P.; Blanazs, A.; Battaglia, G.; Armes, S. P. Macromolecules **2012**, *45*, 5081.

(91) Mable, C. J.; Warren, N. J.; Thompson, K. L.; Mykhaylyk, O. O.; Armes, S. P. Chem. Sci. **2015**, *6*, 6179.

(92) Mable, C. J.; Thompson, K. L.; Derry, M. J.; Mykhaylyk, O. O.; Binks, B. P.; Armes, S. P. Macromolecules **2016**, *49*, 7897.

(93) Rieger, J.; Zhang, W.; Stoffelbach, F.; Charleux, B. Macromolecules **2010**, *43*, 6302.

(94) Houillot, L.; Bui, C.; Save, M.; Charleux, B.; Farcet, C.; Moire, C.; Raust, J.-A.; Rodriguez, I. Macromolecules **2007**, *40*, 6500.

(95) Wang, X.; Xu, J.; Zhang, Y.; Zhang, W. J. Polym. Sci. Part Polym. Chem. **2012**, *50*, 2452.

(96) Cao, Y.; Shi, Y.; Wu, X.; Zhang, L. Chin. Chem. Lett. **2019**, 10.1016/j.cclet.2019.10.026.

(97) Huang, Z.; Qiu, T.; Xu, H.; Shi, H.; Rui, J.; Li, X.; Guo, L. Macromolecules **2018**, *51*, 7329.

(98) Mellot, G.; Beaunier, P.; Guigner, J.-M.; Bouteiller, L.; Rieger, J.; Stoffelbach, F. Macromol. Rapid Commun. **2018**, *40*, 1800315.

(99) Gao, C.; Li, S.; Li, Q.; Shi, P.; Shah, S. A.; Zhang, W. Polym. Chem. **2014**, *5*, 6957.

(100) Gao, C.; Wu, J.; Zhou, H.; Qu, Y.; Li, B.; Zhang, W. Macromolecules **2016**, *49*, 4490.

(101) Qu, Y.; Wang, S.; Khan, H.; Gao, C.; Zhou, H.; Zhang, W. Polym. Chem. **2016**, *7*, 1953.

(102) Wang, W.; Gao, C.; Qu, Y.; Song, Z.; Zhang, W. Macromolecules **2016**, *49*, 2772.

(103) Demarteau, J.; Fernandez de Añastro, A.; Shaplov, A. S.; Mecerreyes, D. Polym. Chem. **2020**, *11*, 1481.

(104) Wang, X.; Figg, C. A.; Lv, X.; Yang, Y.; Sumerlin, B. S.; An, Z. ACS Macro Lett. **2017**, *6*, 337.

(105) Cao, M.; Nie, H.; Hou, Y.; Han, G.; Zhang, W. Polym. Chem. **2019**, *10*, 403.

(106) Zhang, Y.; Cao, M.; Han, G.; Guo, T.; Ying, T.; Zhang, W. Macromolecules **2018**, *51*, 5440.

(107) Qu, Y.; Chang, X.; Chen, S.; Zhang, W. Polym. Chem. **2017**, *8*, 3485.

(108) Zeng, R.; Chen, Y.; Zhang, L.; Tan, J. Macromolecules **2020**, *53*, 1557.

(109) Zhou, W.; Qu, Q.; Xu, Y.; An, Z. ACS Macro Lett. **2015**, *4*, 495.

(110) Zhou, D.; Dong, S.; Kuchel, R. P.; Perrier, S.; Zetterlund, P. B. Polym. Chem. **2017**, *8*, 3082.

(111) Boissé, S.; Rieger, J.; Belal, K.; Di-Cicco, A.; Beaunier, P.; Li, M.-H.; Charleux, B. Chem. Commun. **2010**, *46*, 1950.

(112) Chaduc, I.; Crepet, A.; Boyron, O.; Charleux, B.; D'Agosto, F.; Lansalot, M. Macromolecules **2013**, *46*, 6013.

(113) Pei, Y.; Lowe, A. B.; Roth, P. J. Macromol. Rapid Commun. **2017**, *38*, 1600528.

(114) Clarkson, C. G.; Lovett, J. R.; Madsen, J.; Armes, S. P.; Geoghegan, M. Macromol. Rapid Commun. **2015**, *36*, 1572.

(115) Lovett, J. R.; Warren, N. J.; Ratcliffe, L. P. D.; Kocik, M. K.; Armes, S. P. Angew. Chem. Int. Ed. **2015**, *54*, 1279.

(116) Penfold, N. J. W.; Lovett, J. R.; Warren, N. J.; Verstraete, P.; Smets, J.; Armes, S. P. Polym. Chem. **2016**, *7*, 79.

(117) Penfold, N. J. W.; Lovett, J. R.; Verstraete, P.; Smets, J.; Armes, S. P. Polym. Chem. **2017**, *8*, 272.

(118) Lovett, J. R.; Warren, N. J.; Armes, S. P.; Smallridge, M. J.; Cracknell, R. B. Macromolecules **2016**, *49*, 1016.

(119) Verber, R.; Blanazs, A.; Armes, S. P. Soft Matter **2012**, *8*, 9915.

(120) Cunningham, V. J.; Ratcliffe, L. P. D.; Blanazs, A.; Warren, N. J.; Smith, A. J.; Mykhaylyk, O. O.; Armes, S. P. Polym. Chem. **2014**, *5*, 6307.

(121) Kocik, M. K.; Mykhaylyk, O. O.; Armes, S. P. Soft Matter **2014**, *10*, 3984.

(122) Warren, N. J.; Derry, M. J.; Mykhaylyk, O. O.; Lovett, J. R.; Ratcliffe, L. P. D.; Ladmiral, V.; Blanazs, A.; Fielding, L. A.; Armes, S. P. Macromolecules **2018**, *51*, 8357.

(123) Mable, C. J.; Gibson, R. R.; Prevost, S.; McKenzie, B. E.; Mykhaylyk, O. O.; Armes, S. P. J. Am. Chem. Soc. **2015**, *137*, 16098.

(124) Penfold, N. J. W.; Whatley, J. R.; Armes, S. P. Macromolecules **2019**, *52*, 1653.

(125) Ratcliffe, L. P. D.; Derry, M. J.; Ianiro, A.; Tuinier, R.; Armes, S. P. Angew. Chem. Int. Ed. **2019**, *58*, 18964.

(126) Tan, J.; Bai, Y.; Zhang, X.; Zhang, L. Polym. Chem. **2016**, *7*, 2372.

(127) Doncom, K. E. B.; Warren, N. J.; Armes, S. P. Polym. Chem. **2015**, *6*, 7264.

(128) Le, D.; Wagner, F.; Takamiya, M.; Hsiao, I.-L.; Gil Alvaradejo, G.; Strähle, U.; Weiss, C.; Delaittre, G. Chem. Commun. **2019**, *55*, 3741.

(129) Wang, X.; Zhou, J.; Lv, X.; Zhang, B.; An, Z. Macromolecules **2017**, *50*, 7222.

(130) Ma, Y.; Gao, P.; Ding, Y.; Huang, L.; Wang, L.; Lu, X.; Cai, Y. Macromolecules **2019**, *52*, 1033.

(131) Audureau, N.; Coumes, F.; Guigner, J.-M.; Nguyen, T. P. T.; Ménager, C.; Stoffelbach, F.; Rieger, J. Polym. Chem. **2020**, 10.1039.D0PY00895H.

(132) Pei, Y.; Dharsana, N. C.; van Hensbergen, J. A.; Burford, R. P.; Roth, P. J.; Lowe, A. B. Soft Matter **2014**, *10*, 5787.

(133) Yeow, J.; Xu, J.; Boyer, C. ACS Macro Lett. **2015**, *4*, 984.

(134) Pei, Y.; Jarrett, K.; Saunders, M.; Roth, P. J.; Buckley, C. E.; Lowe, A. B. Polym. Chem. **2016**, *7*, 2740.

(135) Fielding, L. A.; Lane, J. A.; Derry, M. J.; Mykhaylyk, O. O.; Armes, S. P. J. Am. Chem. Soc. **2014**, *136*, 5790.

(136) Pei, Y.; Thurairajah, L.; Sugita, O. R.; Lowe, A. B. Macromolecules **2015**, *48*, 236.

(137) Pei, Y.; Sugita, O. R.; Thurairajah, L.; Lowe, A. B. RSC Adv. **2015**, *5*, 17636.

(138) Ratcliffe, L. P. D.; McKenzie, B. E.; Le Bouëdec, G. M. D.; Williams, C. N.; Brown, S. L.; Armes, S. P. Macromolecules **2015**, *48*, 8594.

(139) Derry, M. J.; Mykhaylyk, O. O.; Armes, S. P. Angew. Chem. Int. Ed. **2017**, *56*, 1746.

(140) Lesage de la Haye, J.; Martin-Fabiani, I.; Schulz, M.; Keddie, J. L.; D'Agosto, F.; Lansalot, M. Macromolecules **2017**, *50*, 9315.

(141) Qu, Q.; Liu, G.; Lv, X.; Zhang, B.; An, Z. ACS Macro Lett. **2016**, *5*, 316.

(142) Zhang, L.; Lu, Q.; Lv, X.; Shen, L.; Zhang, B.; An, Z. Macromolecules **2017**, *50*, 2165.

(143) Rumyantsev, A. M.; Leermakers, F. A. M.; Zhulina, E. B.; Potemkin, I. I.; Borisov, O. V. Langmuir **2019**, *35*, 2680.

(144) Angelopoulos, S. A.; Tsitsilianis, C. Macromol. Chem. Phys. **2006**, *207*, 2188.

(145) Zahoranová, A.; Mrlík, M.; Tomanová, K.; Kronek, J.; Luxenhofer, R. Macromol. Chem. Phys. **2017**, *218*, 1700031.

(146) Taktak, F. F.; Bütün, V. Polymer **2010**, *51*, 3618.

(147) Monnery, B. D.; Hoogenboom, R. Polym. Chem. **2019**, *10*, 3480.

(148) Tsitsilianis, C.; Iliopoulos, I.; Ducouret, G. Macromolecules **2000**, *33*, 2936.

(149) Charbonneau, C.; Chassenieux, C.; Colombani, O.; Nicolai, T. Macromolecules **2011**, *44*, 4487.

(150) O'Lenick, T. G.; Jin, N.; Woodcock, J. W.; Zhao, B. J. Phys. Chem. B **2011**, *115*, 2870.

(151) Klymenko, A.; Nicolai, T.; Benyahia, L.; Chassenieux, C.; Colombani, O.; Nicol, E. Macromolecules **2014**, *47*, 8386.

(152) Shedge, A.; Colombani, O.; Nicolai, T.; Chassenieux, C. Macromolecules **2014**, *47*, 2439.

(153) Ma, Y.; Tang, Y.; Billingham, N. C.; Armes, S. P.; Lewis, A. L. Biomacromolecules **2003**, *4*, 864.

(154) Bruce, C.; Javakhishvili, I.; Fogelström, L.; Carlmark, A.; Hvilsted, S.; Malmström, E. RSC Adv. **2014**, *4*, 25809.

(155) Madsen, J.; Armes, S. P.; Lewis, A. L. Macromolecules **2006**, *39*, 7455.

(156) Song, L.; Sun, H.; Chen, X.; Han, X.; Liu, H. Soft Matter **2015**, *11*, 4830.

(157) Castelletto, V.; Hamley, I. W.; Ma, Y.; Bories-Azeau, X.; Armes, S. P.; Lewis, A. L. Langmuir **2004**, *20*, 4306.

(158) Madsen, J.; Armes, S. P.; Bertal, K.; Lomas, H.; MacNeil, S.; Lewis, A. L. Biomacromolecules **2008**, *9*, 2265.

(159) Bertal, K.; Shepherd, J.; Douglas, C. W. I.; Madsen, J.; Morse, A.; Edmondson, S.; Armes, S. P.; Lewis, A.; MacNeil, S. J. Mater. Sci. **2009**, *44*, 6233.

(160) Yoshikawa, H. Y.; Rossetti, F. F.; Kaufmann, S.; Kaindl, T.; Madsen, J.; Engel, U.; Lewis, A. L.; Armes, S. P.; Tanaka, M. J. Am. Chem. Soc. **2011**, *133*, 1367.

(161) Li, C.; Tang, Y.; Armes, S. P.; Morris, C. J.; Rose, S. F.; Lloyd, A. W.; Lewis, A. L. Biomacromolecules **2005**, *6*, 994.

(162) Li, C.; Madsen, J.; Armes, S. P.; Lewis, A. L. Angew. Chem. Int. Ed. **2006**, *45*, 3510.

(163) Sammon, C.; Li, C.; Armes, S. P.; Lewis, A. L. Polymer **2006**, *47*, 6123.

(164) de Graaf, A. J.; Boere, K. W. M.; Kemmink, J.; Fokkink, R. G.; van Nostrum, C. F.; Rijkers, D. T. S.; van der Gucht, J.; Wienk, H.; Baldus, M.; Mastrobattista, E.; Vermonden, T.; Hennink, W. E. Langmuir **2011**, *27*, 9843.

(165) Pafiti, K. S.; Loizou, E.; Patrickios, C. S.; Porcar, L. Macromolecules **2010**, *43*, 5195.

(166) Hemp, S. T.; Smith, A. E.; Bunyard, W. C.; Rubinstein, M. H.; Long, T. E. Polymer **2014**, *55*, 2325.

(167) Lauber, L.; Santarelli, J.; Boyron, O.; Chassenieux, C.; Colombani, O.; Nicolai, T. Macromolecules **2017**, *50*, 416.

(168) Tsitsilianis, C.; Serras, G.; Ko, C.-H.; Jung, F.; Papadakis, C. M.; Rikkou-Kalourkoti, M.; Patrickios, C. S.; Schweins, R.; Chassenieux, C. Macromolecules **2018**, *51*, 2169.

(169) Marcilli, R. H. M.; Petzhold, C. L.; Felisberti, M. I. Macromol. Chem. Phys. **2020**, 1900561.

(170) Achilleos, M.; Legge, T. M.; Perrier, S.; Patrickios, C. S. J. Polym. Sci. Part Polym. Chem. **2008**, *46*, 7556.

(171) P. Vogt, A.; S. Sumerlin, B. Soft Matter **2009**, *5*, 2347.

(172) Venkataraman, S.; Wooley, K. L. J. Polym. Sci. Part Polym. Chem. **2007**, *45*, 5420.

(173) Skrabania, K.; Li, W.; Laschewsky, A. Macromol. Chem. Phys. **2008**, *209*, 1389.

(174) Herfurth, C.; Laschewsky, A.; Noirez, L.; von Lospichl, B.; Gradzielski, M. Polymer **2016**, *107*, 422.

(175) Fu, W.; Zhao, B. Polym. Chem. **2016**, *7*, 6980.

(176) He, Y.; Lodge, T. P. Macromolecules **2008**, *41*, 167.

(177) Zhang, H.; Guo, S.; Fu, S.; Zhao, Y. Polymers **2017**, *9*, 238.

(178) Mouline, Z.; Semsarilar, M.; Deratani, A.; Quemener, D. Polym. Chem. **2015**, *6*, 2023.

(179) Despax, L.; Fitremann, J.; Destarac, M.; Harrisson, S. Polym. Chem. **2016**, *7*, 3375.

(180) Kirkland, S. E.; Hensarling, R. M.; McConaughy, S. D.; Guo, Y.; Jarrett, W. L.; McCormick, C. L. Biomacromolecules **2008**, *9*, 481.

(181) Schild, H. G. Prog. Polym. Sci. **1992**, *17*, 163.

(182) Tsitsilianis, C.; Iliopoulos, I. Macromolecules **2002**, *35*, 3662.

(183) Stavrouli, N.; Aubry, T.; Tsitsilianis, C. Polymer **2008**, *49*, 1249.

(184) Annable, T.; Buscall, R.; Ettelaie, R.; Whittlestone, D. J. Rheol. **1993**, *37*, 695.

(185) Winnik, M. A.; Yekta, A. Curr. Opin. Colloid Interface Sci. **1997**, *2*, 424.

(186) Chassenieux, C.; Nicolai, T.; Benyahia, L. Curr. Opin. Colloid Interface Sci. **2011**, *16*, 18.

(187) Séréro, Y.; Aznar, R.; Porte, G.; Berret, J.-F.; Calvet, D.; Collet, A.; Viguier, M. Phys. Rev. Lett. **1998**, *81*, 5584.

(188) Herfurth, C.; Malo de Molina, P.; Wieland, C.; Rogers, S.; Gradzielski, M.; Laschewsky, A. Polym. Chem. **2012**, *3*, 1606.

(189) Patterson, J. P.; Robin, M. P.; Chassenieux, C.; Colombani, O.; O'Reilly, R. K. Chem. Soc. Rev. **2014**, *43*, 2412.

(190) Chassenieux, C.; Nicolai, T.; Durand, D. Macromolecules **1997**, *30*, 4952.

(191) Laflèche, F.; Durand, D.; Nicolai, T. Macromolecules **2003**, *36*, 1331.

(192) Laflèche, F.; Nicolai, T.; Durand, D.; Gnanou, Y.; Taton, D. Macromolecules **2003**, *36*, 1341.

(193) Renou, F.; Nicolai, T.; Nicol, E.; Benyahia, L. Langmuir **2009**, *25*, 515.

(194) Charbonneau, C.; De Souza Lima, M. M.; Chassenieux, C.; Colombani, O.; Nicolai, T. Phys. Chem. Chem. Phys. **2013**, *15*, 3955.

(195) Charbonneau, C. Structures et propriétés rhéologiques d'hydrogels à dynamique contrôlée obtenus par l'auto-assemblage de copolymères à blocs amphiphiles. Thèse, Le Mans, 2013.

(196) Green, M. S.; Tobolsky, A. V. J. Chem. Phys. **1946**, *14*, 80.

(197) Tanaka, F.; Edwards, S. F. Macromolecules **1992**, *25*, 1516.

(198) Tripathi, A.; Tam, K. C.; McKinley, G. H. Macromolecules **2006**, *39*, 1981.

(199) Indei, T. J. Chem. Phys. **2007**, *127*, 144905.

(200) Madsen, J.; Armes, S. P. Soft Matter **2012**, *8*, 592.

(201) Tsitsilianis, C. Soft Matter **2010**, *6*, 2372.

(202) Alarcón, C. de las H.; Pennadam, S.; Alexander, C. Chem. Soc. Rev. **2005**, *34*, 276.

(203) Ward, M. A.; Georgiou, T. K. Polymers **2011**, *3*, 1215.

(204) Roy, D.; Brooks, W. L. A.; Sumerlin, B. S. Chem. Soc. Rev. **2013**, *42*, 7214.

(205) Bütün, V.; Armes, S. P.; Billingham, N. C. Polymer **2001**, *42*, 5993.

(206) Lauber, L.; Colombani, O.; Nicolai, T.; Chassenieux, C. Macromolecules **2016**, *49*, 7469.

(207) Borisova, O.; Billon, L.; Zaremski, M.; Grassl, B.; Bakaeva, Z.; Lapp, A.; Stepanek, P.; Borisov, O. Soft Matter **2011**, *7*, 10824.

CHAPTER 2

Loop-stabilized BAB triblock copolymer morphologies by PISA in water†

†This chapter is based on published work.

Biais, P.; Beaunier, P.; Stoffelbach F.; Rieger, J. Loop-stabilized BAB triblock copolymer morphologies by PISA in water. *Polym. Chem.* **2018**, 9, 4483.
https://doi.org/10.1039/c8py00914g

Présentation du chapitre

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la synthèse de copolymères triblocs BAB (avec A = bloc polymère solvophile et B = bloc polymère solvophobe) par le procédé PISA contrôlé par RAFT dans l'eau. Les exemples décrits dans le chapitre bibliographique (section I.3.2.ii.) ont mis en évidence que l'architecture macromoléculaire des copolymères pouvait impacter la morphologie des particules obtenues par PISA. Jusqu'à présent, les études réalisées en PISA ont essentiellement porté sur les copolymères diblocs AB, triblocs ABA et en étoile $(AB)_n$ (n = 3 ou 4). Peu d'exemples de synthèse de copolymères BAB existent et à notre connaissance, aucune étude portant sur leur synthèse par PISA en milieu aqueux n'a été jusqu'à présent décrite dans la littérature. C'est pourquoi, nos premiers travaux, décrits dans ce chapitre, ont consisté à étudier la synthèse et l'auto-assemblage de ces copolymères par PISA-RAFT dans l'eau. Pour cela, des copolymères amphiphiles ayant un bloc hydrophile (A) à base de poly(acrylamide de *N*,*N*-diméthyle) (PDMAc) et des blocs hydrophobes (B) de poly(diacétone acrylamide) (PDAAm) ont été synthétisés par PISA dans l'eau. Des agents RAFT bifonctionnels ayant un groupement partant (R) dérivé de l'acide benzoïque, au centre, et des chaînes alkyles (*n*-butyles ou *n*-dodécyles) comme groupements stabilisants (Z) aux extrémités, ont été utilisés. Nous avons principalement étudié l'influence de la longueur des blocs PDAAm et du degré d'ionisation du groupement acide benzoïque situé au centre des boucles PDMAc – *i.e.* l'influence du pH de la polymérisation – sur la stabilité colloïdale des dispersions et sur la morphologie des particules formées. De plus, l'influence de la longueur des chaînes alkyles (*n*-butyles ou *n*-dodécyles) sur la stabilité colloïdale a également été étudiée.

Contents

I. Introduction **81**

II. Experimental section **83**

II. 1. Synthesis of the poly(*N*,*N*-dimethylacrylamide) macroRAFT agents, (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA and (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA 83
II. 2. RAFT dispersion polymerization of diacetone acrylamide in presence of (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA and (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA macroRAFT agents 83
II. 3. Synthesis of (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-EG macroRAFT agent and (C_4-TTC-PDAAm-*b*-PDMAc)$_2$-EG block copolymers 84

III. Results and discussion **85**

III. 1. Synthesis of the macroRAFT agents (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA and (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA 85
III. 2. Synthesis of PDAAm-*b*-PDMAc-*b*-PDAAm copolymer assemblies in water 87
III. 2. 1. RAFT polymerization of DAAm using macroRAFT agent (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA 87
III. 2. 2. Influence of the pH on the morphology obtained during the dispersion polymerization of DAAm in the presence of the (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA macroRAFT 91
III. 2. 3. Influence of the alkyl chain length of the stabilizer group Z in the bifunctional macroRAFT agent on the aqueous dispersion polymerization of DAAm ... 93

IV. Conclusion **98**

V. Supporting information **99**

V. 1. Materials 99
V. 2. Characterization techniques 99
V. 3. RAFT agent synthesis and characterization 101
V. 4. Additional data 106

References **108**

I. Introduction

As mentioned in Chapter 1, over the past decade, PISA combined to RAFT has become an efficient tool for the preparation of block-copolymer nanoparticles at high solids contents, in both organic solvents and water.[1–7] Moreover, particles of various morphologies, such as spheres, worms or vesicles can be prepared with this method, which paves the way towards new applications.[8–11] However, higher order morphologies (*i.e.* worms, vesicles, lamellae) are not always observed and their formation markedly depends on various parameters, notably the polymerization process, the chemical nature and molar mass of the blocks, and the solvent used.[1,3,6,7] Another important parameter that has been much less considered so far in PISA, is the macromolecular architecture of the polymer chains. Most of the studied systems are currently based on simple AB diblock copolymers, where A is the solvophilic, stabilizer block, and B is the solvophobic block. Hitherto, as mentioned in the state of art chapter (section I.3.2.ii.), there are only few reports in the literature comparing notably linear chains with stars or branched structures,[12,13] diblocks (AB) with triblocks (ABA) or multiblocks[14,16–22] in PISA. Another interesting class of linear block copolymers are BAB triblock copolymers, composed of a hydrophilic middle block A surrounded by two hydrophobic blocks B. In the past, such polymers have been synthesized in solution and showed to assemble in water into flower-like micelles or (reversible) physical gels through bridging of individual micelles.[23–26] If bridge/gel formation can be limited in PISA of BAB triblock copolymers, this process should be a straightforward method to produce loop stabilized particles. Actually, compared to linear chains, polymer loops are known to exhibit very different stabilizing behavior. It was notably demonstrated that loops enhance the steric stabilization of surfaces and promote biopassivity and superlubricious behavior.[27]

To the best of our knowledge, very few studies report the synthesis of BAB triblock copolymer particles by PISA. Zhang group pioneered this field and studied the possibility to synthesize BAB triblock copolymer assemblies through a PISA process, carried out in mixtures of alcohols and water (80/20, w/w) (see section I.3.2.ii. for more detailed information).[28–32] These examples show that flower-like amphiphilic BAB copolymer assemblies can be synthesized directly through PISA, but that the number of examples remains limited and that for BAB copolymers the parameters allowing the formation of higher order morphologies are far from being understood. Moreover, to the best of our knowledge, the synthesis of BAB triblock copolymers in water has never been reported yet.

In this context, this work aims at synthesizing BAB triblock copolymer assemblies directly in water *via* PISA giving rise to loop-stabilized particles. PDMAc and PDAAm were selected as the hydrophilic (A) and hydrophobic (B) blocks, respectively. Indeed, PDMAc-*b*-PDAAm AB diblock copolymers have already been extensively studied in PISA, and it has been shown that a large variety of morphologies is accessible *via* aqueous dispersion polymerization (see section I.5 of Chapter 1).[33,34] Bifunctional trithiocarbonate (TTC) RAFT agents with a benzoic acid derivative in their center and hydrophobic *n*-dodecyl chains or *n*-butyl chains as Z-end groups were selected for the synthesis of water-soluble TTC-PDMAc-TTC macroRAFT agents, which were then used in the dispersion RAFT polymerization of DAAm to yield PDAAm-*b*-PDMAc-*b*-PDAAm BAB triblock copolymer assemblies. In this study, three issues are addressed concerning (i) the possibility to prepare *in water*, loop-stabilized particles based on BAB copolymers, possibly of various morphologies, (ii) the role of the benzoic acid derivative at the symmetry point of the stabilizer PDMAc loops, and in particular its ionization degree, on the morphology and colloidal stability, and finally (iii) the impact of the hydrophobic alkyl chain ends, in a BAB PISA system.

II. Experimental section

II. 1. Synthesis of the poly(*N*,*N*-dimethylacrylamide) macroRAFT agents, $(C_{12}$-TTC-PDMAc$)_2$-BA and $(C_4$-TTC-PDMAc$)_2$-BA

Polymerizations of DMAc in DMF were initiated by AIBN at 70 °C, in the presence of the RAFT agents $(C_{12}$-TTC$)_2$-BA and $(C_4$-TTC$)_2$-BA (see **Scheme 1,** details on the RAFT agent synthesis and their characterization are given in the **SI**). In a typical experiment (**Table 1**, entry A), the polymerization of 1.75 g of DMAc (1.77×10^{-2} mol) was carried out in 7 mL of DMF with 2.5 mg of AIBN (1.54×10^{-5} mol) and 127 mg of $(C_{12}$-TTC$)_2$-BA (1.55×10^{-4} mol). A small amount (113 mg, 1.24×10^{-3} mol) of 1,3,5-trioxane was added as an internal reference for the determination of monomer consumption by ^{1}H NMR (by the relative integration of the protons of the 1,3,5-trioxane at 5.1 ppm and the vinylic protons of DMAc at 6.6, 6.3 and 5.7 ppm in $CDCl_3$). The solution was poured in a 10 mL septum-sealed flask and purged with argon for 40 min in an ice bath and heated up to 70 °C in a preheated oil bath under stirring. The kinetics of the polymerization was followed by ^{1}H NMR. After 133 min, the polymerization was stopped by immersion of the flask in iced water and exposure to air. After purification by twofold precipitation in diethyl ether and drying under reduced pressure, the yellow powder was characterized by ^{1}H NMR in acetone-d_6 and size exclusion chromatography (SEC) in DMF (+ LiBr, 1 g L^{-1}).

II. 2. RAFT dispersion polymerization of diacetone acrylamide in presence of $(C_{12}$-TTC-PDMAc$)_2$-BA and $(C_4$-TTC-PDMAc$)_2$-BA macroRAFT agents

All the aqueous dispersion polymerizations of DAAm were performed at 70 °C at a stirring speed of 500 rpm, using a monomer content of 10 wt% with respect to the total latex and an initial initiator concentration of 0.76 mmol L^{-1}. The desired pH was adjusted using HCl and Na_2CO_3 diluted solutions. In a typical experiment (**Table 2**, entry A-4), 167 mg of DAAm (9.85×10^{-4} mol), 99 mg of macroRAFT agent $(C_{12}$-TTC-PDMAc$)_2$-BA (**Table 1**, entry A, $M_{n,LS}$ = 9.6 kg mol^{-1}, 1.0×10^{-5} mol) and 36 mg of 1,3,5-trioxane were dissolved in 0.60 g of a stock solution of ACPA in water (concentration of 0.5 g L^{-1} neutralized by 3 molar equivalent

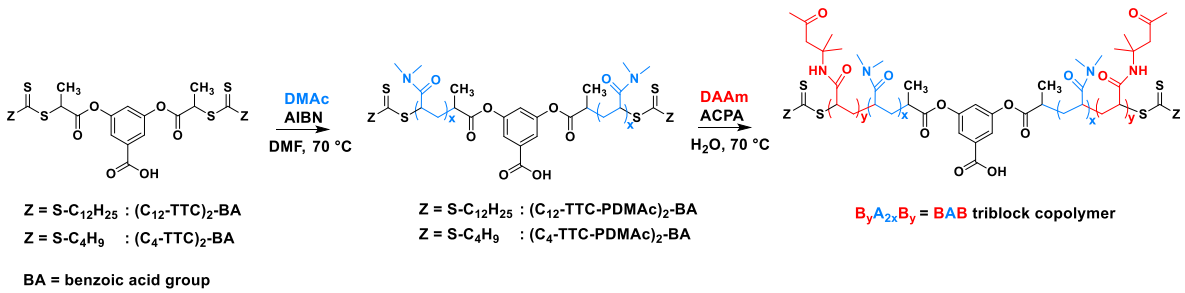
of $NaHCO_3$) and 0.82 g of deionized water. After being degassed 25 min with argon in an iced bath, the reaction mixture was heated up to 70 °C in an oil bath under stirring. The polymerization was stopped by immersion in iced water and exposure to air. The conversions were determined by ^{1}H NMR in acetone-d_6 by the relative integration of the protons of the 1,3,5-trioxane at 5.1 ppm and the vinylic protons of DAAm at 6.3-6.1 and 5.5 ppm. The latex dispersion was characterized without further purification.

II. 3. Synthesis of (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-EG macroRAFT agent and (C_4-TTC-PDAAm-*b*-PDMAc)$_2$-EG block copolymers

The RAFT agent possessing an ethylene glycol group instead of a benzoic acid moiety in his center, (C_4-TTC)$_2$-EG, was synthesized according to a previously reported protocol (see details in the **SI**).[35] The macroRAFT agent (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-EG (see **Table 1**, entry C) has been synthesized following the same protocol as for the macroRAFT agents (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA and (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA using (C_4-TTC)$_2$-EG as a RAFT agent. The RAFT dispersion polymerizations of DAAm in presence of the macroRAFT agent (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-EG were performed following the same protocol described before with macroRAFT agents (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA and (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA, using the conditions detailed in **Table S1**.

III. Results and discussion

III. 1. Synthesis of the macroRAFT agents $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA and $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA



Scheme 1. Reaction scheme for the synthesis of the bifunctional PDMAc macroRAFT agents and their subsequent chain extension with DAAm to produce $PDAAm_y$-*b*-$PDMAc_{2x}$-*b*-$PDAAm_y$ BAB triblock copolymers *via* aqueous RAFT dispersion polymerization.

Two symmetrical bifunctional trithiocarbonate RAFT agents with the R group in the core and the Z group at the extremities (R = leaving group and Z = stabilizing group, **Scheme 1**) were used for the synthesis of PDMAc macroRAFT agents with a number-average molar mass (M_n) of about 10 kg mol^{-1}. The RAFT agents possess the same leaving group R, a 3,5-disubstitued benzoic acid (BA), but they differ in the length of the alkyl Z group. The first one, named $(C_{12}\text{-TTC})_2$-BA and commercially available, has C_{12} alkyl chain end-groups and has already been used for the synthesis of triblock copolymer under homogeneous conditions.[36,37] The second one, $(C_4\text{-TTC})_2$-BA, has short C_4 alkyl chains and was synthesized according to a previously established protocol.[38] They were used in the solution polymerization of DMAc in DMF in presence of AIBN as an initiator.[22,39,40] The purified polymers were characterized by ^{1}H NMR and SEC (**Table 1**). In comparable polymerization conditions, the kinetics were similar for both RAFT agents and relatively high monomer conversions (~ 75%) were reached after 2.2 h (**Figure 1A** and **B**). Moreover, both RAFT polymerizations exhibited pseudo-first order kinetics with a very short induction period (< 20 min in **Figure 1B**). Throughout the polymerization, M_n increased linearly with monomer conversion, and the molar mass dispersity ($Đ$) was generally below 1.3 (**Figure 1C** and **D**). These results are comparable to reported polymerizations of DMAc using bifunctional trithiocarbonate RAFT agent with the R group in the core.[25,41] Moreover, the experimental molar masses derived from SEC (using light scattering detection) and ^{1}H NMR were close to the theoretical ones indicating also a good

control over the polymerization (**Table 1**). The two macroRAFT agents of comparable molar mass (~ 10 kg mol^{-1}) were used for the dispersion polymerization of DAAm in water.

Table 1. Polymerization conditions and characteristics of the poly(*N*,*N*-dimethylacrylamide) macroRAFT agents prepared by solution polymerization of DMAc in DMF at 70 °C[a]

Entry	RAFT agent	time (min)	conv.[b] (%)	$DP_{n/arm}$[c] PDMAc	$M_{n,th}$[c] (kg mol^{-1})	$M_{n,NMR}$[d] (kg mol^{-1})	$M_{n,LS}$[e] (kg mol^{-1})	$M_{n,PMMA}$[f] (kg mol^{-1})	$Đ$[f]
A	$(C_{12}\text{-TTC})_2$-BA	133	75	43	9.3	8.6	9.6	6.0	1.21
B	$(C_4\text{-TTC})_2$-BA	129	73	42	8.9	8.9	10.0	5.4	1.21
C	$(C_4\text{-TTC})_2$-EG	135	74	43	8.9	8.5	10.0	6.7	1.13

[a] Polymerization conditions: T = 70 °C, $[DMAc]_0$ = 2 mol L^{-1}, $[RAFT]_0$ = 1.8 × 10^{-2} mol L^{-1}, $[RAFT]_0/[AIBN]_0$ = 10. [b] Monomer conversion determined by ^{1}H NMR. [c] Theoretical number-average molar mass, $M_{n,th}$, and number-average degree of polymerization, $DP_{n/arm\ PDMAc}$, calculated using the experimental conversion. [d] Number-average molar mass $M_{n,NMR}$, determined by ^{1}H NMR. [e] Number-average molar mass $M_{n,LS}$ determined by SEC in DMF (+ LiBr 1g L^{-1}) with light scattering (LS) detector (d*n*/d*C* = 0.081 mL g^{-1}). [f] Number-average molar mass $M_{n,PMMA}$ and dispersity $Đ$ determined by SEC in DMF (+ LiBr 1g L^{-1}) with a PMMA calibration.

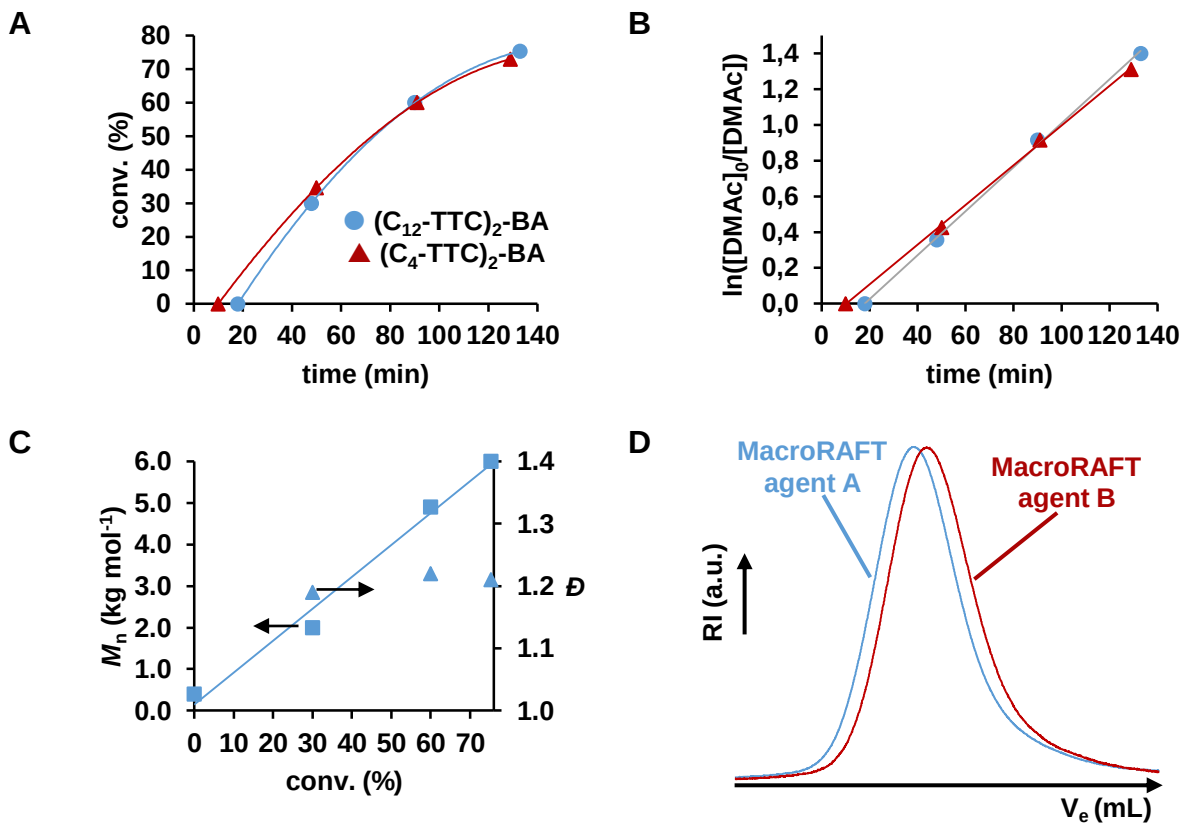


Figure 1. (**A**) Evolution of DMAc conversion versus time in presence of the RAFT agents $(C_{12}\text{-TTC})_2$-BA and $(C_4\text{-TTC})_2$-BA. (**B**) Semilogarithmic kinetic curve for RAFT polymerizations of DMAc in presence of the RAFT agents $(C_{12}\text{-TTC})_2$-BA and $(C_4\text{-TTC})_2$-BA. (**C**) Evolution of the M_n (square and trend line) (derived from a PMMA calibration) and $Đ$ (triangle) with monomer conversion for the polymerization of DMAc with the RAFT agent $(C_{12}\text{-TTC})_2$-BA. (**D**) SEC chromatograms in DMF of the macroRAFT agents A and B (**Table 1**).

III. 2. Synthesis of PDAAm-*b*-PDMAc-*b*-PDAAm copolymer assemblies in water

III. 2. 1. RAFT polymerization of DAAm using macroRAFT agent (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA

Bifunctional *n-dodecyl* trithiocarbonate RAFT agent have already been used in the literature to synthesize BAB triblock copolymers by PISA in alcohol/water mixtures.[28–30,32] However, to the best of our knowledge the (C_{12}-TTC)$_2$-BA RAFT agent possessing a benzoic acid group in its center has never been used in PISA. In our first series of experiments, we tested the bifunctional *n*-dodecyl trithiocarbonate macroRAFT agent (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA - derived from the (C_{12}-TTC)$_2$-BA RAFT agent - as a stabilizer and control agent in the aqueous dispersion polymerization of DAAm (**Scheme 1**). Polymerizations were carried out at 10 wt% (with respect to the total latex), and different degrees of polymerization of PDAAm ($DP_{n/arm\ PDAAm}$ ~ 45, 90 and 130), *i.e.* different PDAAm molar masses, were targeted by varying the concentration of macroRAFT agent from ~ 2 to ~ 7 mmol L^{-1} (**Table 2**). In this study, the length of the PDAAm blocks will be considered as the DP_n of PDAAm at each side of central benzoic acid (*i.e.* $DP_{n/arm\ PDAAm}$). In preliminary experiments, the aqueous solutions of the macroRAFT agent were slightly acidic (pH ~ 5, due to the benzoic acid unit), and for all further polymerizations pH was thus adjusted to 5.0 before polymerization to exclude any possible effects through different degrees of ionization of the benzoic acid group. All dispersion polymerizations reached high conversions (generally > 90% within ~ 140 min, **Table 2**) and stable dispersions were formed (photographs in **Figure 2**, A-1 to A-3 at pH = 5). For the lowest PDAAm DP_n ($DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 46), *i.e.* highest macroRAFT concentrations, a transparent free-standing gel was obtained (entry A-1, **Table 2**, and photograph in **Figure 2**, A-1).

Table 2. Experimental conditions and results for the dispersion polymerizations of DAAm in the presence of macroRAFT agents A, (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA, and B, (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA, in water at different pH at 70 °C[a]

Note: Dispersion polymerizations are named A-X and B-X to indicate the use of (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA (A-X) and (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA (B-X) respectively

Entry	pH	[macroRAFT]$_0$ (mmol L^{-1})	[macroRAFT]$_0$/ [ACPA]$_0$	time (min)	conv.[b] (%)	$DP_{n/arm}$[c] PDAAm	$M_{n,th}$[c] (kg mol^{-1})	$M_{n,PMMA}$[d] (kg mol^{-1})	Đ [d]	D_z[e] (nm)	σ[e]	Morpho TEM [f]	$D_{n,TEM}$[f] (nm)
A-1	5.0	7.1	9.3	147	97	46	25.2	19.2	1.29	*m*	0.49	spheres	18
A-2	5.0	3.6	4.7	134	97	91	40.6	32.1	1.30	28	0.34	spheres	30
A-3	5.0	2.3	3.1	146	93	132	54.2	42.2	1.38	43	0.18	spheres	40
A-4	4.2	7.3	9.6	199	90	43	24.2	19.9	1.25	*m*	0.60	spheres	15
A-5	4.2	3.6	4.7	134	96	90	40.3	31.6	1.27	109	0.16	worms	23
A-6	4.2	2.3	3.1	170	95	134	55.2	43.1	1.27	297	0.28	vesicles	220
A-7	3.5	2.4	3.1	232	93	130	53.5	/ [g]	/ [g]	*ND*	*ND*	*ND*	*ND*
B-1	5.0	7.2	9.4	187	97	47	25.9	17.5	1.23	*m*	0.97	spheres	20
B-2	5.0	3.6	4.7	120	98	94	42.0	29.6	1.28	60	0.22	spheres	25
B-3	5.0	2.3	3.0	135	95	138	56.8	41,1	1.32	58	0.15	spheres	30
B-4	4.2	7.2	9.4	187	92	44	25.0	17.4	1.24	*m*	0.62	spheres	21
B-5	4.2	3.6	4.7	120	90	86	39.3	27.6	1.31	244	0.27	worms	22
B-6	4.2	2.7	3.6	154	89	110	47.0	*ND*	*ND*	*ND*	*ND*	*ND*	*ND*
B-7	4.2	2.3	3.0	150	93	135	55.8	/ [g]	/ [g]	*ND*	*ND*	*ND*	*ND*

[a] [DAAm]$_0$ = 10 wt%, [ACPA]$_0$ = 0.76 mmol L^{-1}. [b] Monomer conversion determined by ^{1}H NMR. [c] Theoretical number-average degree of polymerization, $DP_{n/arm\ PDAAm}$, and number-average molar mass, $M_{n,th}$, calculated using the experimental conversion and using $M_{n,LS}$ for the PDMAc block (**Table 1**). [d] Number-average molar mass and dispersity, *Đ*, determined by SEC in DMF (+ LiBr 1g L^{-1}) with a PMMA calibration. [e] D_z is the *z*-average sphere-equivalent diameter determined by dynamic light scattering, *m* stands for a multimodal size distribution and σ is the dispersity factor. [f] Morpho is the main morphology obtained and D_n is the number-average sphere, worm and vesicle diameter measured on TEM images. [g] Multimodal molar-mass distribution. *ND* : not determined.

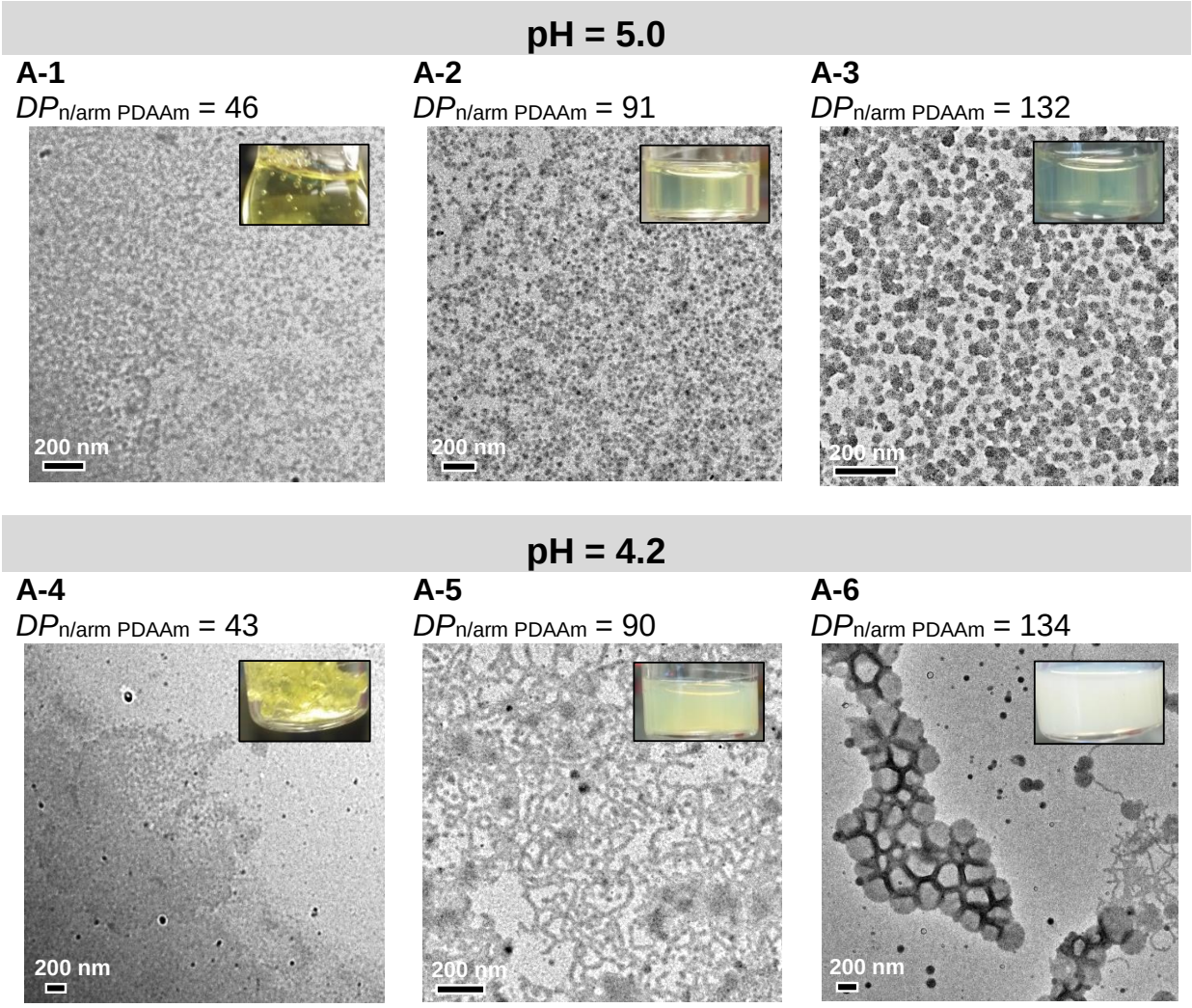


Figure 2. TEM images and photographs (inserts) for samples A-1 to A-6 prepared by the dispersion polymerization of DAAm with macroRAFT agent A $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA at pH = 5.0 and pH = 4.2.

The control over the polymerization was investigated by SEC, and as reported in **Table 2** and **Figure 3A**, independently of the targeted DP_n a complete shift of the initial PDMAc macroRAFT agent signals towards higher molar masses was observed and relatively low dispersity values (< 1.4) were obtained, indicating the livingness of the polymerizations and the formation of block copolymers. SEC were generally symmetric and narrow, except for the experiment in which the highest concentration of macroRAFT agent A was used (shortest $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 46, A-1 in **Figure 3A**). This decrease in control - compared to the other experiments - might be explained by the high viscosity of the dispersion, which should hamper the diffusion of the reactive species during the polymerization.

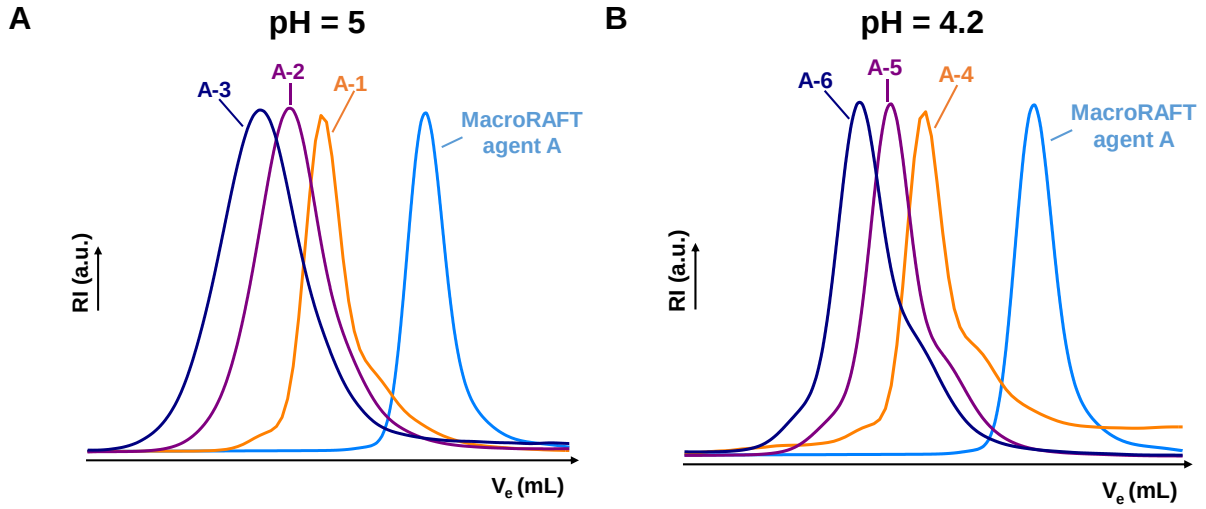


Figure 3. SEC chromatograms of PDAAm-*b*-PDMAc-*b*-PDAAm block copolymers A-1, A-2, A-3 obtained by PISA at pH = 5.0 (**A**) and block copolymers A-4, A-5 and A-6 obtained by PISA at pH = 4.2 (**B**) with the macroRAFT agent A, $(C_{12}$-TTC-PDMAc$)_2$-BA (see **Table 2**).

TEM experiments of all the samples (A-1, A-2 and A-3**)** revealed the formation of spherical particles, with diameters inferior to 50 nm (TEM images in **Figure 2**). As previously observed for diblock,[42] triblock[30] and star copolymers[22] an increase of the sphere diameter with the hydrophobic block length was observed by TEM and DLS measurements. However, no higher order morphologies, *e.g.* worms or vesicles, were observed, unlike for AB and $(AB)_n$ PDMAc/PDAAm block copolymers synthesized in comparable conditions.[22,33,39,43,44]

It is now established in PISA that higher order morphologies result from the fusion of individual particles formed in early stages of the polymerization.[1–3] It is also well known that this particle fusion can be inhibited by a too long stabilizer block, presumably leading to a "too efficient" steric stabilization.[22,43] Therefore, one possible explanation for the observed absence of the higher order morphologies in this series of experiments might be a "too efficient" stabilization by the long PDMAc segments forming loops at the surface of the particles (**Scheme S1**). The total M_n of the used bifunctional PDMAc macroRAFT agent is ~ 10 kg mol^{-1}, *i.e.* in theory ~ 5 kg mol^{-1} at each side of the benzoic acid junction (assumed positioned in the middle of the stabilizing PDMAc loop). However, it has been previously shown for simple AB PDMAc/PDAAm diblock copolymers obtained by PISA in water, that higher order morphologies could be produced with PDMAc stabilizer blocks up to a M_n of 6 kg mol^{-1}.[39,43,45] The latter nanoparticles were stabilized by free linear chains, instead of loops as assumed for flower-like particles based on BAB copolymers. The absence of higher order morphologies might thus, be related to the particular conformation of the stabilizer blocks (loops instead of

linear chains) affecting the packing parameter rather than to a too long molar mass. Interestingly, in the literature the stabilizing ability of polymer loops or cycles in particle stabilization[27,46,47] has already been compared with linear polymeric chains, revealing that the former particular polymeric architectures have a positive impact on the steric stability. An impact of the PDMAc conformation (linear *vs*. loop) on particle stabilization and particle fusion might thus be a plausible explanation for the observed differences between a BAB and AB system. Finally, the presence of charges in the middle of the stabilizer loops, through the partial deprotonation at pH = 5 of the benzoic acid group in the middle of the PDMAc segment (see **Scheme S1**) may also play a crucial role in the particle formation mechanism. To understand further the system, we decided to explore in more details this latter parameter: does a single central charge located at the middle of the stabilizer loops have an impact on particle stability and possibly on particle morphology?

III. 2. 2. Influence of the pH on the morphology obtained during the dispersion polymerization of DAAm in the presence of the (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA macroRAFT

The impact of the ionization degree α of the benzoic acid moiety, present in the middle of the PDMAc block, was studied by varying the pH of the polymerization medium at which PISA was performed. Firstly, the pK_a of the (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA was measured by titration (**Figure S7**) and determined to be 4.6. The former polymerizations were all carried out at pH = 5.0, *i.e.* above the pK_a corresponding to an ionization degree of 72% (***Equation 1***). To study the influence of pH, a representative polymerization (A-3, $DP_{n/arm\ PDAAm}$ ~ 130, **Table 2**) was repeated at different pH (4.2 and 3.5, A-6 and A-7, **Table 2**), keeping all other polymerization parameters constant. Independently of the pH, all polymerizations reached high conversion (> 90%) (**Table 2**). As mentioned above, at pH = 5.0 (A-3, **Table 2**) a stable translucent dispersion of tiny spherical particles had been obtained, exhibiting good polymerization control (A-3, **Figure 3A**). Decreasing the pH to pH = 3.5 resulted in a loss of particle stability and polymerization control (A-7, **Table 2**). At intermediate pH however (pH = 4.2), a stable, but milky dispersion was obtained, and no coagulum was observed (see photograph A-6 in **Figure 2**). These results indicate that a certain ionization degree of the benzoic moieties in the middle of the PDMAc loops is necessary to obtain a stable dispersion in our studied BAB system (**Scheme S1**). At pH = 5.0 and 4.2, the ionization degree (α = 72% and 28% respectively) is sufficient to stabilize the particles through electrostatic repulsion

whereas at pH = 3.5 only 7% of the acid functionalities are deprotonated. At pH = 4.2, the molar mass dispersity remained low ($Đ$ < 1.3, experiment A-6 in **Figure 3B** and **Table 2**), even though a shoulder at the lower molar mass side was observed. Contrary to the experiment at pH = 5.0, mainly vesicles ($D_{n,TEM}$ ~ 220 nm) instead of tiny spheres were obtained (A-6, **Figure 2**). When the total DP_n of the hydrophobic blocks was reduced to 181 and 86 (*i.e.* $M_{n,th}$ (total) ~ 40 and 24 kg mol^{-1}, A-5 and A-4, **Table 2**), stable dispersions were again obtained at pH = 4.2 (see photographs A-5 and A-4, **Figure 2**), and dispersities remained low ($Đ$ < 1.3), but the SEC chromatograms indicated again the presence of a secondary chain distribution of lower molar mass (see **Figure 3B**). As typically observed for PISA systems based on AB PDMAc/PDAAm diblock copolymers, the morphology changed with the decrease of the hydrophobic block length: worms and nanospheres were observed by TEM for the dispersions A-5 and A-4 respectively (see **Figure 2**). Comparison of these results with those of PDMAc-*b*-PDAAm diblock copolymers reported in the literature revealed that the different morphologies are obtained for similar DP_n ranges of the PDAAm blocks. For instance, Armes *et al.*[43] reported that with a PDMAc macroRAFT agent of $DP_{n\ PDMAc}$ = 43 (in our case $DP_{n\ PDMAc}$ = 86 with $DP_{n/arm\ PDMAc}$ = 43 at each side of the central benzoic acid group) and a $DP_{n\ PDAAm}$ > 130 vesicles were obtained, whereas mixtures of spheres and worms were obtained for $DP_{n\ PDAAm}$ < 92, which is comparable to the $DP_{n/arm}$ at which we observed vesicles and worms in the BAB system. Interestingly, the reverse triblock copolymer structures, that is ABA PDMAc-*b*-PDAAm-*b*-PDMAc copolymers, also formed the same morphologies for comparable PDMAc and PDAAm block lengths - even though these polymerizations were performed at higher solid contents.[22]

The crucial difference in morphology that we observed for polymerizations performed at pH = 5.0 and pH = 4.2 must be related to the reduction of negative charges present in the corona, thus the reduction of the electrostatic repulsion between particles promoting presumably particle fusion, which is a prerequisite for the formation of higher order morphologies.[3] In addition, with the increase of the protonation rate, the volume fraction of the hydrophilic PDMAc stabilizer block should be decreased and hence the packing parameter p,[48,49] might be increased. It should be noted that in the present work the influence of the pH on the morphology was studied by modifying the pH prior-polymerization. In the literature, the presence of a single charge at the chain end of non-ionic stabilizing polymers has already been reported to have a great impact on AB block copolymer morphologies obtained by PISA, but the morphological transitions were induced through pH variation post-polymerization.[50–52]

Indeed, Armes *et al.* have shown that the ionization degree of a single carboxylic acid group present at the α-end of a poly(glycerol monomethacrylate) stabilizer block can influence the morphologies of poly(glycerol monomethacrylate)-*b*-poly(2-hydroxypropyl methacrylate) (PGMA/PHPMA) AB block copolymer assemblies, previously obtained by PISA.[50,51] With increasing pH, for $PGMA_{43}$-*b*-$PHPMA_{175-200}$ diblock copolymers a transition from vesicles to spheres and worms was observed,[50] while for $PGMA_{56}$-*b*-$PHPMA_{155}$ a transition from worms to sphere was observed.[51] The observed morphological transitions were explained by a conformational change of the stabilizing corona through protonation/deprotonation affecting the packing parameter *p*. However, for PDMAc-*b*-PDAAm AB copolymers, the same group has previously shown that the ionization of the carboxylic acid end-group was generally not sufficient to induce morphological transition.[43] Similarly, in our study, no significant changes could be observed when the pH of the dispersions was changed post-polymerization. Simply, a decrease to pH = 3.0 lead to the formation of some aggregates that were visible by the naked eye.

To conclude this part, a minimum degree of ionization of the benzoic acid middle group in the stabilizer is thus required to produce stable PDAAm-*b*-PDMAc-*b*-PDAAm BAB dispersions by PISA in water. The particles are flower-like particles, stabilized by PDMAc loops. It might be assumed that connections between individual particles exist as schematized in **Scheme S1**. Moreover, the type of morphology obtained depends not only on the length of the hydrophobic PDAAm block - as already observed before for PDMAc/PDAAm AB, ABA copolymers[22,33,39,43,44] - but also on the pH of the solution, *i.e.* the ionization degree of a single benzoic acid group present in the PDMAc loops (see **Scheme S1**).

III. 2. 3. Influence of the alkyl chain length of the stabilizer group Z in the bifunctional macroRAFT agent on the aqueous dispersion polymerization of DAAm

All former experiments were carried out with the bifunctional telechelic *n*-dodecyl-terminated macroRAFT agent, $(C_{12}$-TTC-PDMAc$)_2$-BA. As mentioned above, hitherto only telechelic *n*-dodecyl-terminated macroRAFT agent have been used for the synthesis of BAB copolymers *via* PISA in alcohol/water mixtures.[28–32] Such telechelic water-soluble polymers possessing *n*-dodecyl chains are known to form individual or connected flower-like micelles, depending on the concentration and the polymer chain length.[41,53,54] It is thus reasonable to suspect that the length of the alkyl chain (associative or not) could have an impact on PISA of

BAB triblock copolymers, even though no significant differences in polymerization control and morphology had been formerly observed for AB diblock copolymers.[14]

We therefore synthesized the corresponding macroRAFT agent with a shorter and less hydrophobic alkyl chain - *n*-butyl instead of *n*-dodecyl - named $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA (macroRAFT agent B, **Scheme 1** and **Table 1**). A series of dispersion polymerizations of DAAm was thus carried out in comparable conditions with this *n*-butyl-end-capped macroRAFT agent B (**Table 2**). Firstly, the $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA macroRAFT agent B was extended in similar conditions (pH = 5.0 and same monomer, RAFT and initiator concentrations) as the $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA macroRAFT agent A. Three different hydrophobic block lengths were again targeted ($DP_{\text{n/arm PDAAm}}$ ~ 45, 90, 135, entry B-1, B-2 and B-3 in **Table 2**) and stable dispersions were obtained (see inserts in **Figure 4**). Similarly to the series with macroRAFT agent A, at this pH, a good blocking efficiency and low molar mass dispersities were determined by SEC (see **Figure 5A** and **Table 2**), and only *spherical* particles were formed (see **Figure 4**). In conclusion at pH = 5.0, no significant effect of the alkyl chain length on the polymerization control, the morphology and particle stability was observed.

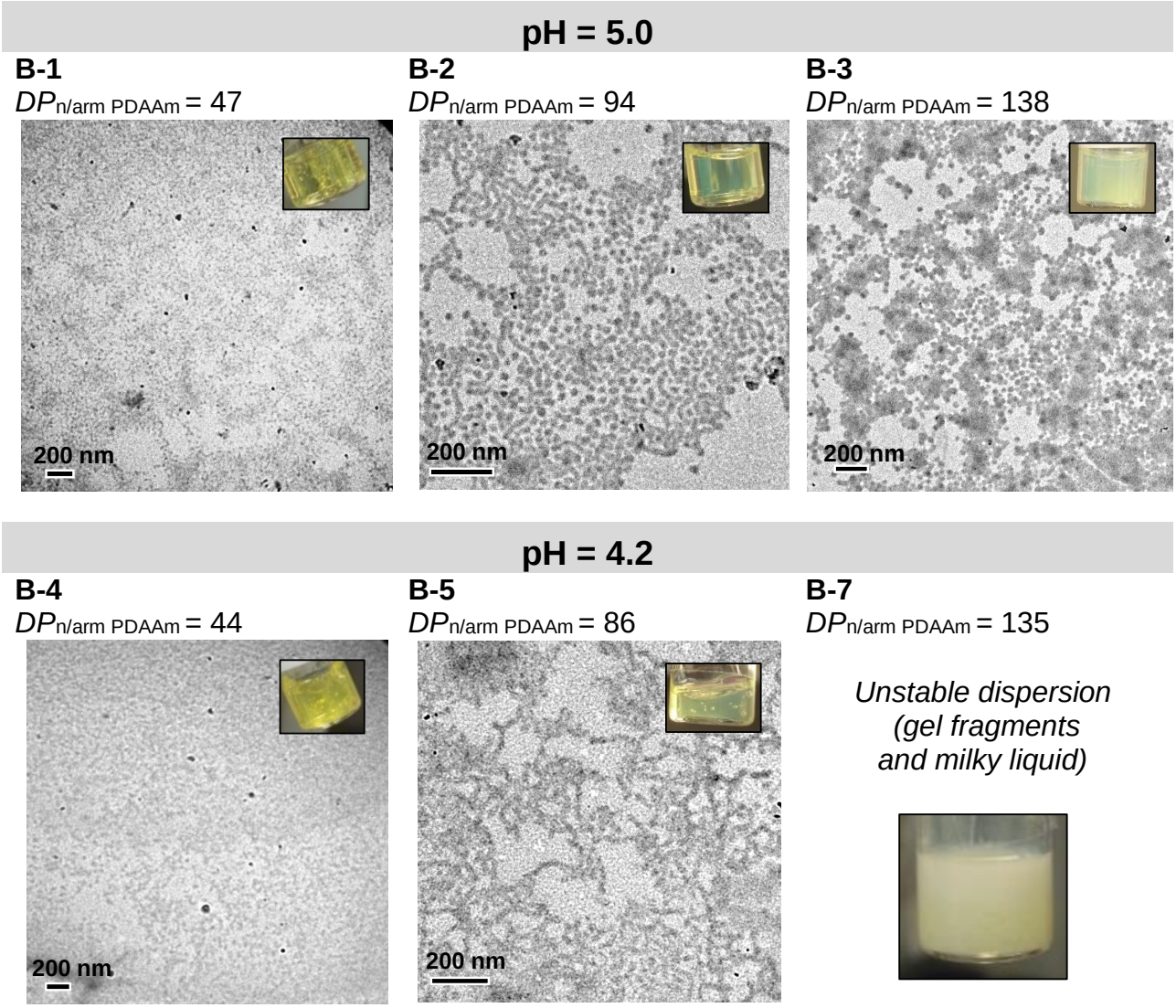


Figure 4. TEM images and macroscopic aspects for samples B-1 to B-5 and macroscopic aspect for the unstable sample B-7 prepared by the dispersion polymerization of DAAm with the macroRAFT agent B $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA at pH = 5.0 and pH = 4.2.

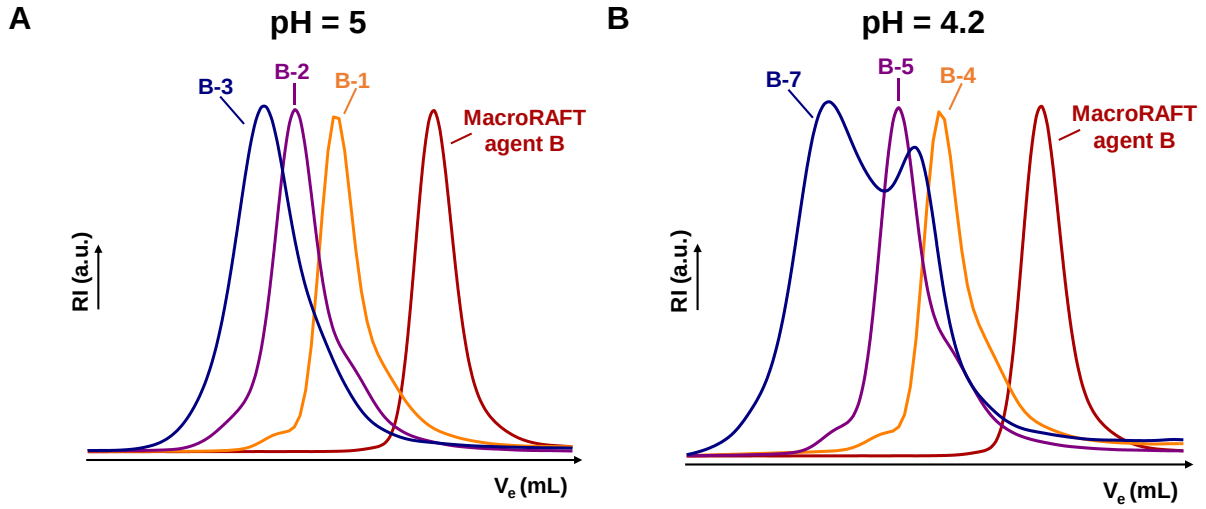


Figure 5. SEC chromatograms of PDAAm-*b*-PDMAc-*b*-PDAAm block copolymers B-1, B-2, B-3 obtained by PISA at pH = 5.0 (**A**) and block copolymers B-4, B-5 and B-7 obtained by PISA at pH = 4.2 (**B**) with the macroRAFT agent B, $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA (see **Table 2**).

Next, the dispersion polymerization of DAAm with $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA was carried out at pH = 4.2 targeting similar DP_n (B-4 to B-7 in **Table 2**). The dispersions were stable and polymerizations reasonably controlled for B-4 and B-5, but not for the experiments targeting the highest molar masses, *i.e.* typically the polymerizations using the lowest amount of stabilizer (samples B-6 and B-7). Indeed, in the latter cases, unstable dispersions were obtained, and polymerization control was lost, as revealed by the bimodal SEC chromatogram in **Figure 5B** (Experiment B-7). For the shorter PDAAm blocks, however, stable dispersions were obtained, and essentially the same morphologies (spheres and worms) as with the linear triblock copolymers obtained in presence of the $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA macroRAFT agent, were formed (B-4 and B-5 in **Figure 4**). As reported in the **SI** (**Figure S7**), the pK_a of the C_4-macroRAFT agent is slightly lower than the pK_a of the C_{12}-macroRAFT agent (pK_a (C_4) = 4.3 and pK_a (C_{12}) = 4.6). Therefore, when the polymerization media are adjusted to same pH, the degree of ionization of C_4-macroRAFT agent should be higher and should therefore provide a better electrostatic stabilization. However, the results showed a loss of stability with the C_4-macroRAFT agent at pH = 4.2 that was not observed with the C_{12}-macroRAFT agent. This difference of stability is counterintuitive and not easy to explain. It will be discussed in more detail in Chapter 3.

Eventually, it might be noted that our hypothesis about the necessity to have a minimum amount of central charges to succeed PISA with PDAAm-*b*-PDMAc-*b*-PDAAm BAB copolymers, was further corroborated using a model PDMAc macroRAFT agent with an

ethylene glycol unit, instead of a 3,5-disubstitued benzoic acid at its symmetry point, as stabilizer (see **Table S1**). In all tested polymerization conditions (DP_n, DAAm concentration), a large amount of gel precipitate was formed and bimodal SEC chromatograms were observed (see **Figure S8**). The presence of charges in the stabilizer block is thus crucial for the successful synthesis of BAB block copolymer assemblies by PISA.

IV. Conclusion

In this work, the possibility to prepare particles stabilized by loops instead of linear chains via PISA in water was studied. Our strategy relies on using symmetrical bifunctional trithiocarbonate macroRAFT agents with central R groups and Z groups at their extremities, leading therefore to a divergent polymerization mechanism and the formation of BAB triblock copolymers (with A the hydrophilic block, here PDMAc, and B the hydrophobic one, here PDAAm). We demonstrated for the first time that flower-like BAB particles, stabilized by PDMAc loops, can directly be produced *via* PISA in water, provided that a certain amount of charges is present in the middle of the stabilizer PDMAc loops (here thanks to the presence of a central benzoic acid group in the RAFT agent). We further demonstrated that the ionization degree of this single acid group plays a key role in the colloidal stability and also determines the particle morphology that is obtained. Whereas only spheres were obtained at pH = 5.0, at pH = 4.2, spheres, worms or vesicles could be formed - by increasing simply the length of the hydrophobic PDAAm blocks, just as for simple diblock PDMAc-*b*-PDAAm diblock copolymers. Finally, the impact of the hydrophobic alkyl chain length at the extremities of the macroRAFT agents to produce BAB triblock copolymers was investigated in a comparative study using either C_{12} or C_4 end-capped macroRAFT agents. It was found that stable dispersions of spheres and worms could be obtained with both the C_{12} and C_4 end-capped macroRAFT agents. However, vesicles could only be formed with the C_{12}-end capped RAFT agent, at least in the studied conditions. We believe that the possibility to synthesize BAB copolymers in a straightforward manner by PISA – a system that has not been overlooked so far in PISA - will pave the way to new applications of PISA, particularly the possibility to form gels or viscosity modifiers.

V. Supporting information

V. 1. Materials

3,5-Dihydroxybenzoic acid (97%, Aldrich), potassium carbonate (K_2CO_3, > 99%, Fischer Sci.), isopropanol (99.5%, Aldrich), 2-bromopropionyl bromide (97%, Alfa Aesar), 1-butanethiol (99%, Aldrich), carbon disulfide (anhydrous, ≥ 99%), triethylamine (> 99%, Aldrich), chloroform (99%, VWR), ethylene glycol (anhydrous, 99.8% , Aldrich), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC.HCl, ≥ 98%, TCI), 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP, > 99%, Fluka), 1,3,5-trioxane (99%, Aldrich), 4,4'-azobis(4-cyanopentanoic acid) (ACPA, ≥ 98% Aldrich), 2,2′-azobis(2-methylpropionitrile) (AIBN, ≥ 98% Aldrich), sodium hydrogen carbonate ($NaHCO_3$, > 99.7% Aldrich), diacetone acrylamide (DAAm, 99%, Aldrich), *N*,*N*-dimethylformamide (DMF, VWR, Normapur) and 3,5-bis(2-dodecylthiocarbonothioylthio-1-oxopropoxy)benzoic acid ($(C_{12}\text{-TTC})_2$-BA, 98% Aldrich) were used as received. 2-(((Butylsulfanyl)carbonothioyl)sulfanyl)propanoic acid, already synthesized in the laboratory, was dried by three successive azeotropic distillations with dry toluene before use. *N*,*N*-dimethylacrylamide (DMAc, > 99%, Aldrich) was distillated under reduced pressure before use. CH_2Cl_2 (DCM) used for the RAFT agent synthesis was dried by a solvent purification system (MBraun). Deionized water was used for all the dispersion polymerizations.

V. 2. Characterization techniques

pK_a and ionization degree (α)

The apparent pK_a values (*i.e.* pK_a for α = 50%) of a $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA macroRAFT agent ($M_{n,NMR}$ = 8.7 kg mol^{-1}) and a $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA macroRAFT agent ($M_{n,NMR}$ = 8.8 kg mol^{-1}) were determined at 20 °C by titration of the benzoic acid units with a 0.01 M NaOH solution (see **Figure S7** in section V.3.) using a pH-M20 Lab pH-meter equipped with a pH combination electrode.

(Equation 1)

$$\alpha = \frac{Ka}{Ka + 10^{-pH}}$$

With α: ionization degree
Ka: apparent acid dissociation constant

pH measurement

The pH value of the aqueous dispersions was probed by a pH-meter (Mettler Toledo DL50 Graphix) using a micro-pH electrode (Mettler Toledo DGi101-SC).

NMR spectroscopy

The RAFT agent were characterized by ^{1}H and ^{13}C NMR in either $CDCl_3$ or acetone-d_6. Monomer conversions were followed by ^{1}H NMR: DMAc in $CDCl_3$ and DAAm in acetone-d_6. The analyses were recorded at room temperature with a Bruker 300 or 400 MHz spectrometer in 5-mm diameter tubes.

SEC

Size exclusion chromatography (SEC) analyses of the polymers were carried out on two PSS GRAM 1000 Å columns (8 × 300 mm; separation limits: 1 to 1000 kg mol^{-1}) and one PSS GRAM 30 Å (8 × 300 mm; separation limits: 0.1 to 10 kg mol^{-1}) coupled with a differential refractive index (RI) detector, a UV detector and a light scattering (LS) detector. DMF (+ LiBr, 1g L^{-1}) at 60 °C was used as the mobile phase with a flow rate of 0.8 mL min^{-1}. Samples were filtrated on 0.2 µm pore-size membrane before injection. The dispersity ($Đ = M_w/M_n$), the number-average molar mass (M_n), the weight-average molar mass (M_w) were calculated from the RI signals by a calibration curve based on PMMA standards with OmniSEC 5.11 software. The number-average molar mass ($M_{n,LS}$) of the macroRAFT agents was calculated from LS signal using a refractive index increment (dn/dC) of 0.081 mL g^{-1}.

DLS analysis

Dynamic light scattering (DLS) measurements were performed at 25 °C to determine the *z*-average particle diameter (D_z) of 0.1 wt% diluted aqueous dispersions with a Zetasizer Nano S90 from Malvern (90 ° angle, 5mW He-Ne laser at 633 nm).

TEM

Transmission electron microscopy (TEM) was performed either on a JEOL JEM 2010 UHR microscope or on a JEOL JEM 2100Plus operating at 200 keV. The images were collected with a 4008 × 2672 pixel CCD camera (Gatan Orius SC1000). The aqueous dispersions were diluted in water to 0.1 wt% prior to analysis and then deposited at room temperature on a carbon-coated copper grid.

V. 3. RAFT agent synthesis and characterization

Characterization of (C_{12}-TTC)$_2$-BA

The RAFT agent (C_{12}-TTC)$_2$-BA is commercially available (> 97%, Aldrich) and was characterized by ^{1}H and ^{13}C NMR (see **Figure S1** and **Figure S2**).

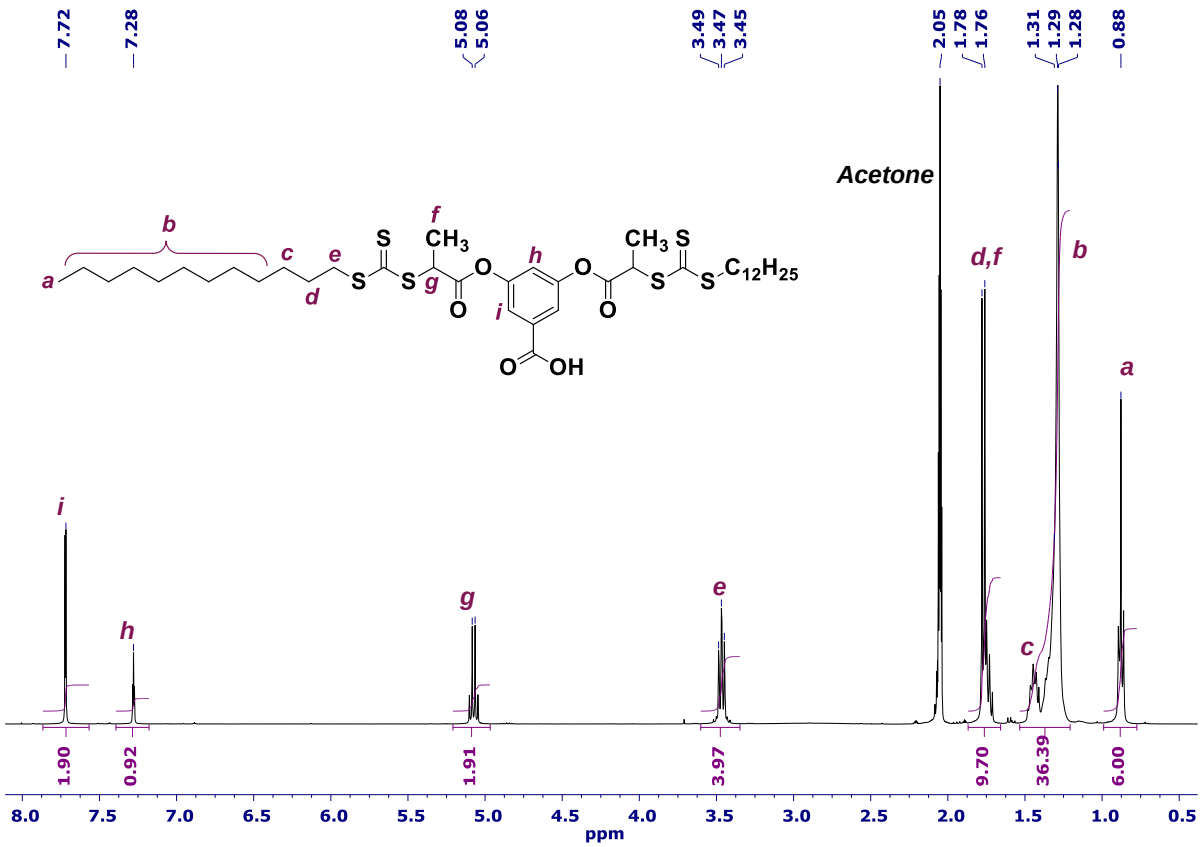


Figure S1. ^{1}H NMR spectrum of the RAFT agent (C_{12}-TTC)$_2$-BA recorded in acetone-d$_6$.

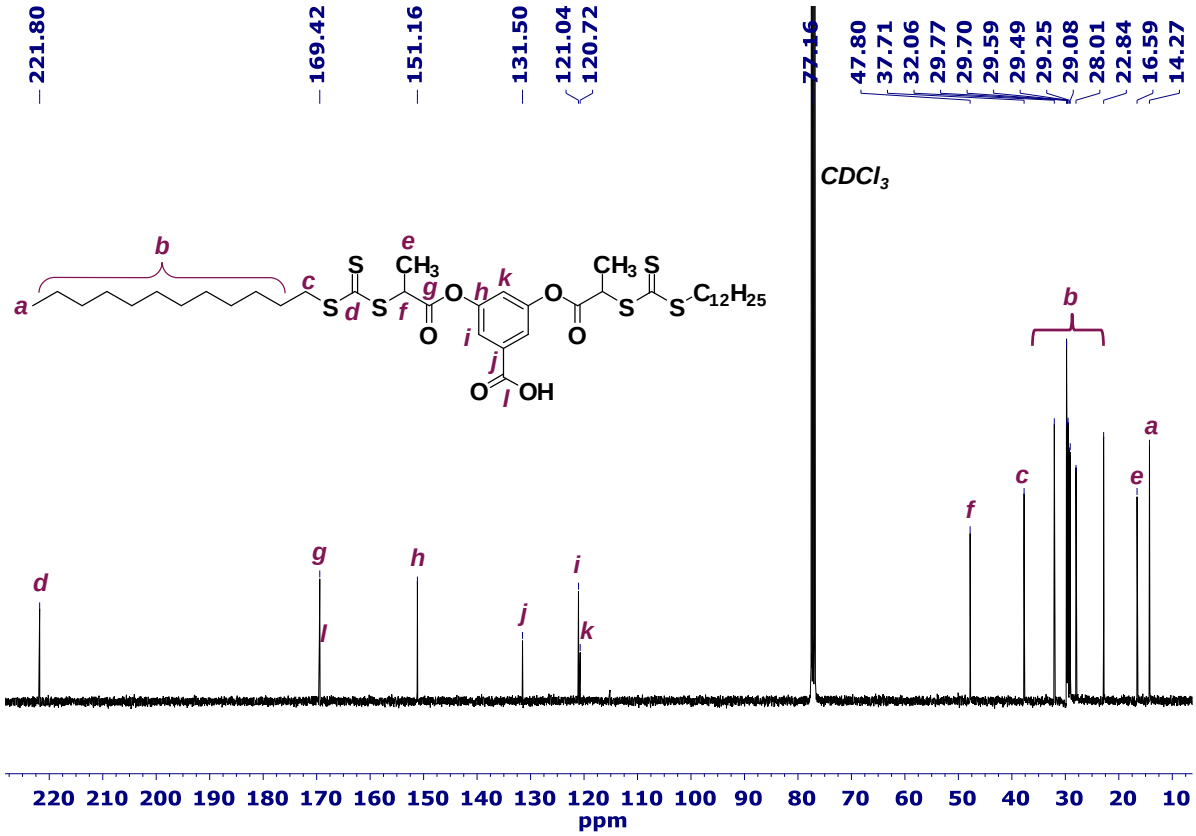


Figure S2. ^{13}C NMR spectrum of the RAFT agent $(C_{12}\text{-TTC})_2$-BA recorded in $CDCl_3$.

Synthesis and characterization of $(C_4\text{-TTC})_2$-BA (following an already established protocol[38])

Step 1: *Synthesis of 3,5-bis(2-bromopropionyloxy)benzoic acid*

3,5-Dihydroxybenzoic acid (2.57 g, 1.61×10^{-2} mol) and K_2CO_3 (6.69 g, 4.84×10^{-2} mol) were dissolved in a mixture of water (25 mL) and isopropanol (12.5 mL). The mixture was cooled to -10 °C, and 2-bromopropionyl bromide (7.16 g, 3.22×10^{-2} mol) was added dropwise over 8 min under a vigorous stirring. After an additional 8 min of stirring at -10 °C, the reaction mixture was quenched by the dropwise addition of 19 mL of a HCl solution (6 mol L^{-1}) over 18 min, while maintaining the temperature between -15 °C and -10 °C. After 12 min of stirring at this temperature, 10 mL of water was added and the mixture stirred while allowing it to reach room temperature over ~ 30 min. The resulting white solid was filtered, washed with water, and dried under reduced pressure at 40 °C. The remaining impurities were removed by flash chromatography (DCM/MeOH: 4/1). After evaporation of the solvent, the product was dried under vacuum and 200 mg of white powder (30% yield) were obtained.

Step 2: *Synthesis of 3,5-Bis[2-(n-butyltrithiocarbonato)propionyloxy]benzoic acid*

A solution of 1-butanethiol (1.28 g, 1.42×10^{-2} mol) and carbon disulfide (10.77 g, 1.41×10^{-1} mol) was prepared in 15 mL of chloroform. Then, triethylamine (1.43 g, 1.41×10^{-2} mol) was added dropwise to the solution under nitrogen. The mixture was stirred for 4.5 h at room temperature after which a solution comprising of 3,5-bis(2-bromopropionyloxy)benzoic acid (synthesized in step 1, 1.51 g, 3.56×10^{-3} mol) and trimethylamine (0.36 g, 3.59×10^{-3} mol) in 6 mL of chloroform was slowly added. The mixture was stirred at room temperature during 19 h. Then, the solution was subsequently washed twice with 40 mL of HCl solution (1 mol L^{-1}), twice with 40 mL of water and twice with 40 mL of brine before being dried with $MgSO_4$. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the oily residue purified over flash chromatography (cyclohexane/EtOAc: 4/1). A yellow oil which solidified after a night in a fridge was obtained (1.0 g, 49% yield, purity of 98%) and characterized by ^{1}H and ^{13}C NMR (see **Figure S3** and **Figure S4**).

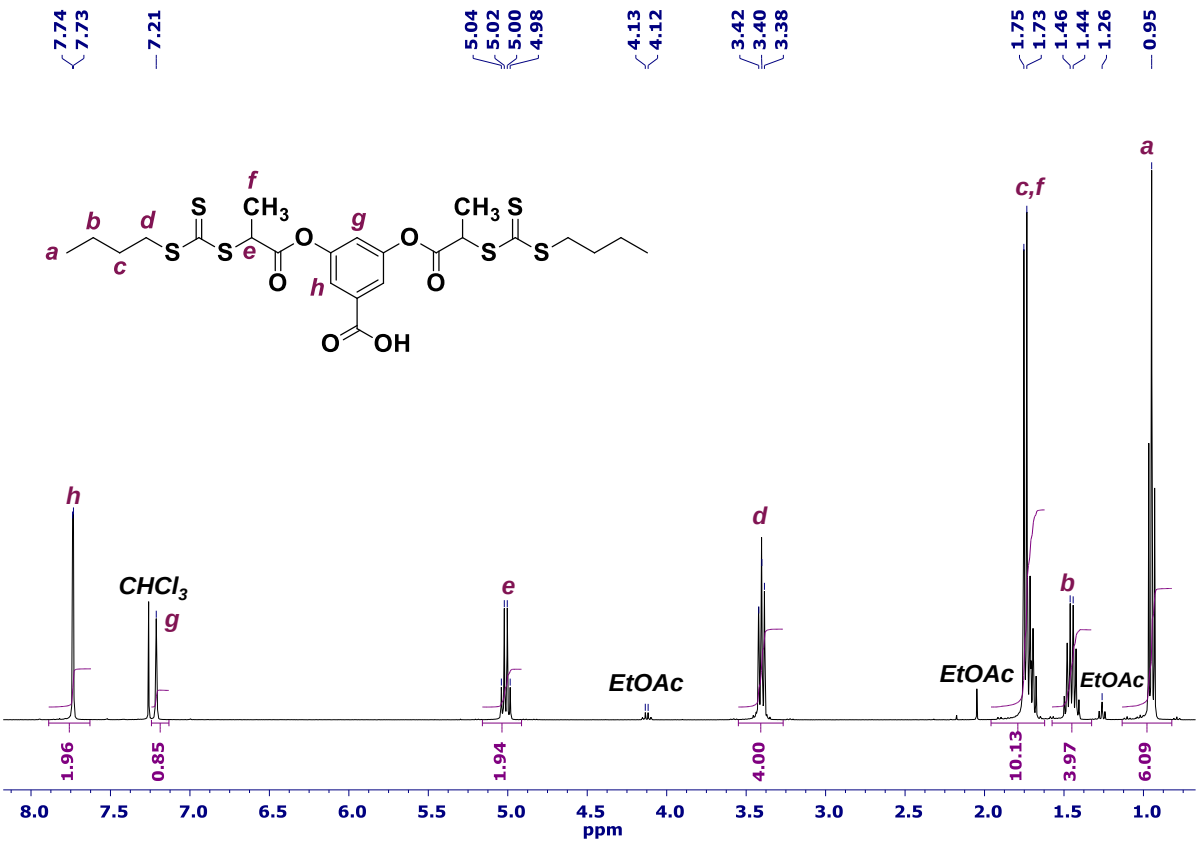


Figure S3. ^{1}H NMR spectrum of the RAFT agent $(C_4\text{-TTC})_2$-BA recorded in $CDCl_3$.

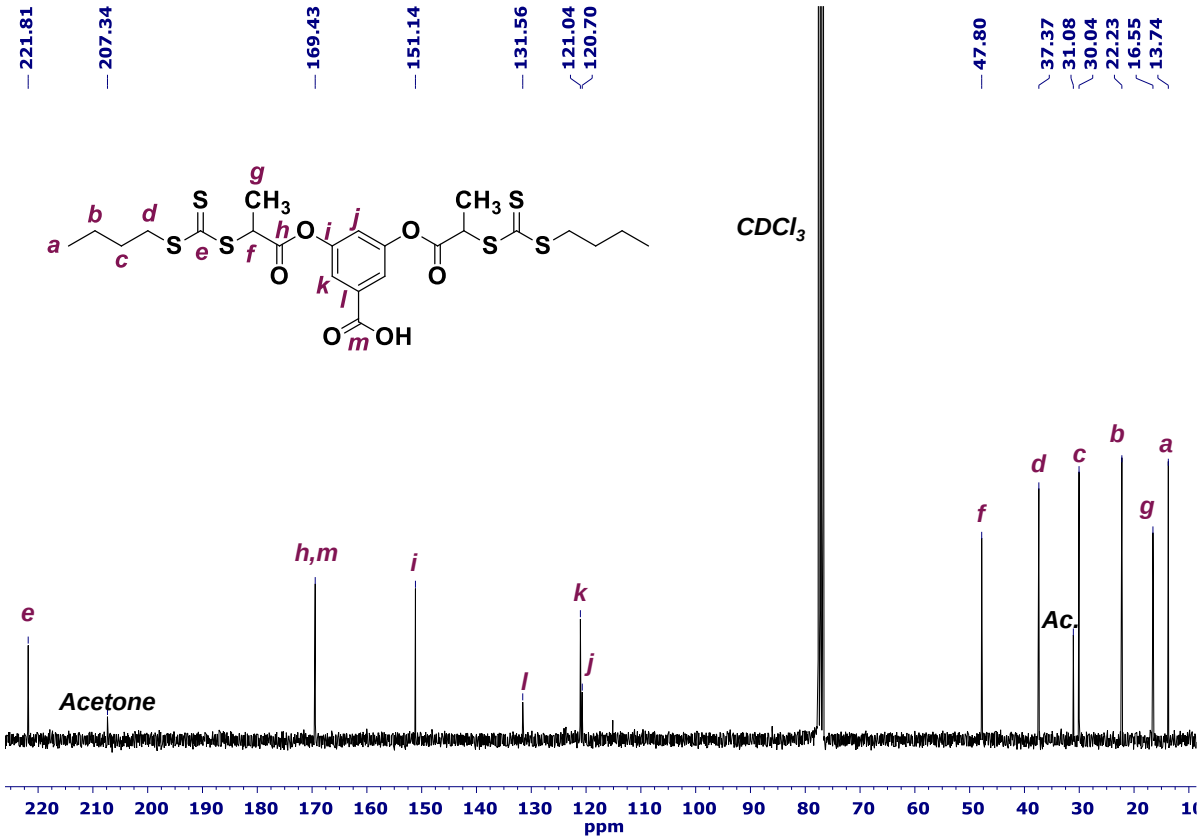


Figure S4. ^{13}C NMR spectrum of the RAFT agent $(C_4\text{-TTC})_2$-BA recorded in $CDCl_3$.

Synthesis and characterization of $(C_4\text{-TTC})_2$-EG (following an already established protocol[35])

A solution of 2-(((butylsulfanyl)carbonothioyl)sulfanyl)propanoic acid (1.0 g, 4.22×10^{-3} mol) and ethylene glycol (0.11 g, 1.75×10^{-3} mol) in 30 mL of dry DCM was prepared. A 10 mL solution of EDC.HCl (0.95 g, 4.93×10^{-3} mol) and DMAP (0.079 g, 6.40×10^{-4} mol) in dry DCM was degassed before being added dropwise to the first solution under argon at 0 °C. Then, the reaction was stirred overnight at room temperature. The mixture was subsequently washed with 100 mL of saturated NH_4Cl solution, 100 mL of distilled water, 100 mL of HCl solution (1 mol L^{-1}) and 100 mL of brine before being dried with $MgSO_4$. After filtration, the solvent was removed under reduced pressure and the product was purified over flash chromatography (cylcohexane/EtOAc : 3/1) as eluent. The solvent was removed under reduced pressure and the orange liquid obtained was washed twice with pentane to remove the remaining impurities. Finally, 200 mg (23% yield, purity of 98%) of an orange oil was obtained and characterized by ^1H and ^{13}C NMR (see **Figure S5** and **Figure S6**).

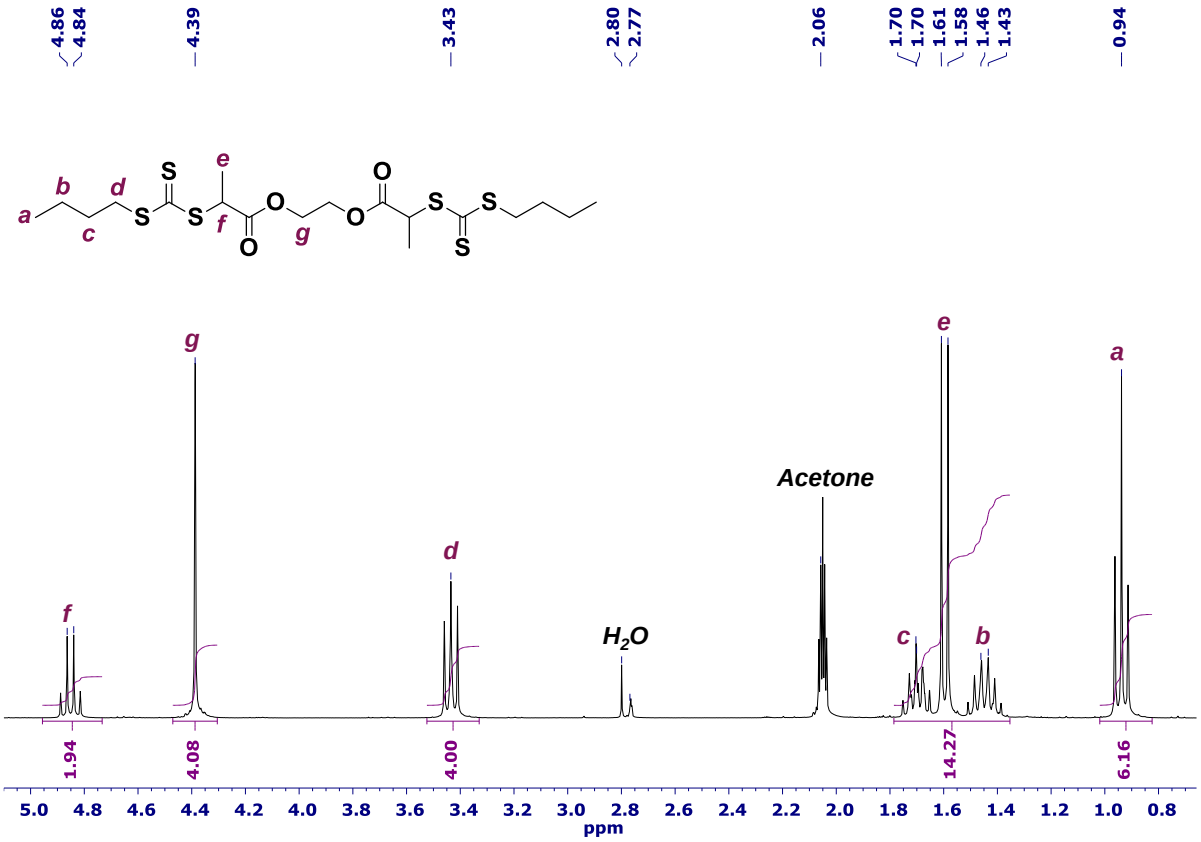


Figure S5. ^{1}H NMR spectrum of the RAFT agent $(C_4\text{-TTC})_2$-EG recorded in acetone-d_6.

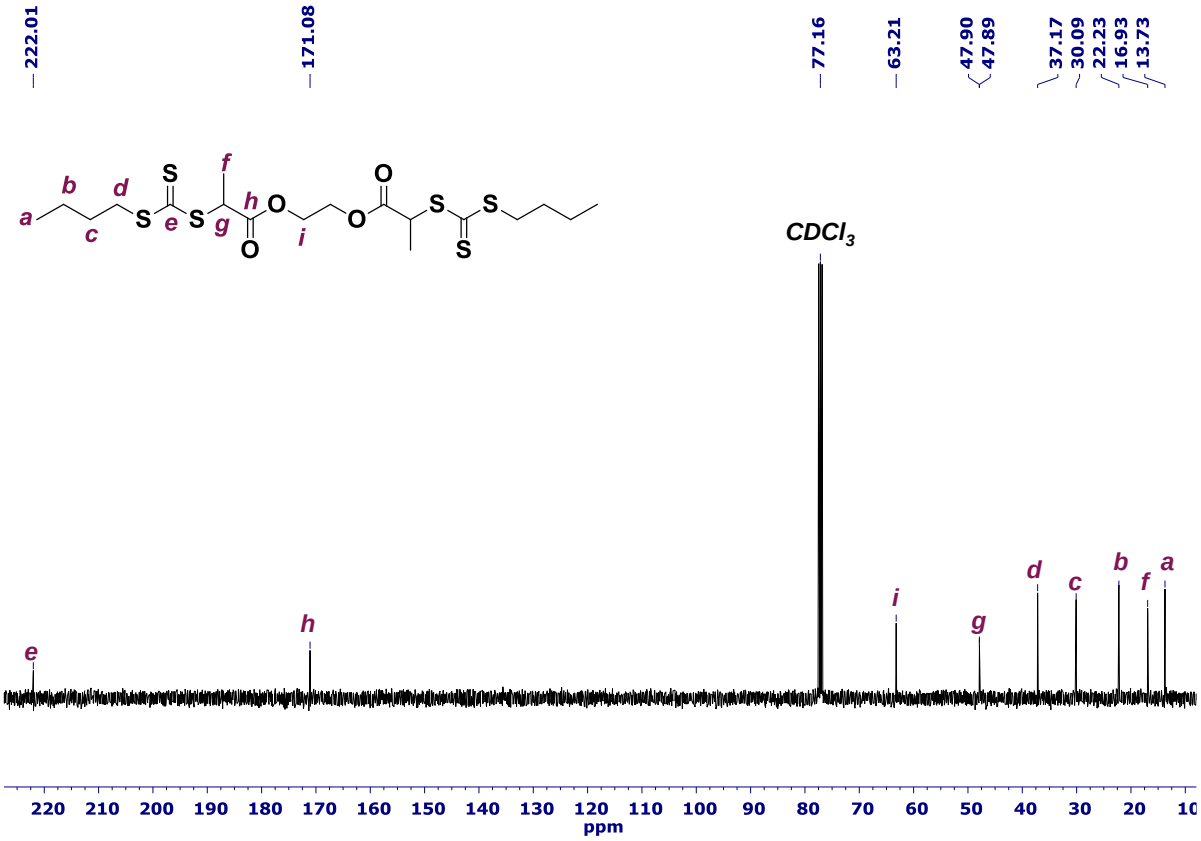
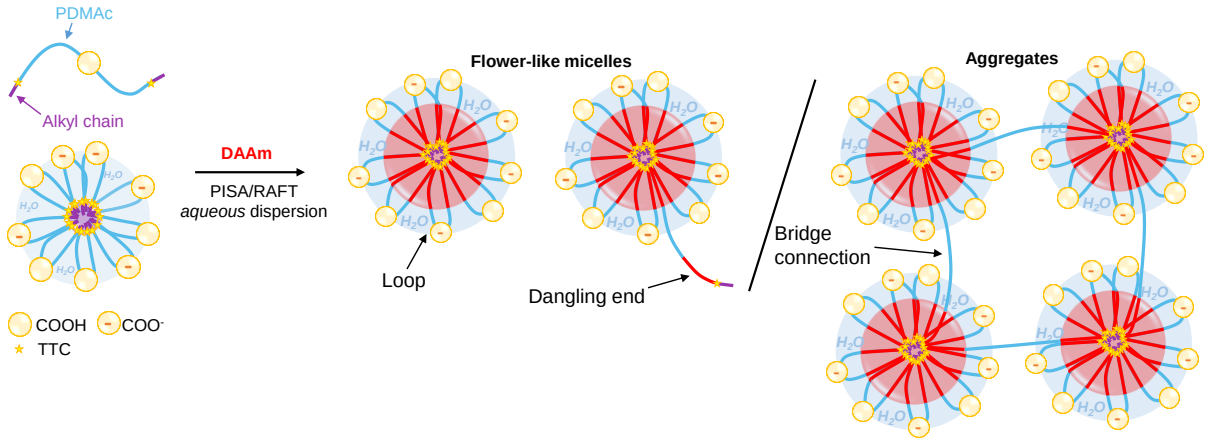


Figure S6. ^{13}C NMR spectrum of the RAFT agent $(C_4\text{-TTC})_2$-EG recorded in $CDCl_3$.

V. 4. Additional data



Scheme S1. Self-assembly of PDAAm-*b*-PDMAc-*b*-PDAAm block copolymer *via* PISA in water showing the formation of flower-like micelles and bridged micelles/aggregates.

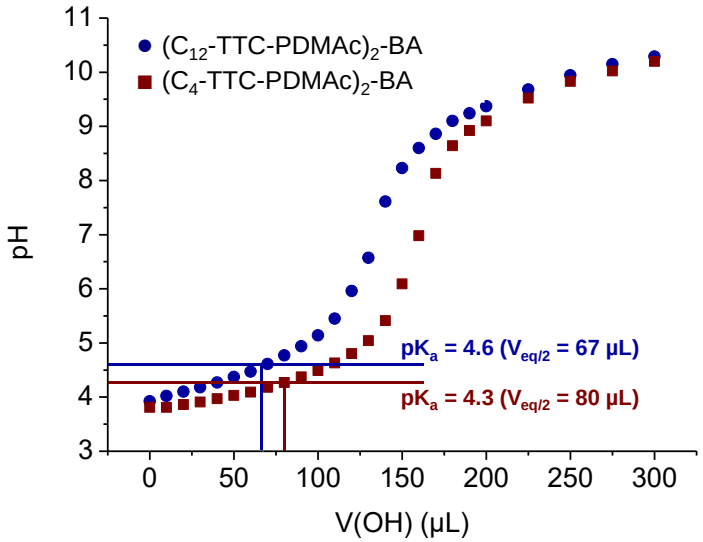


Figure S7. Acid titration curve to determine the pK_a of a $(C_{12}$-TTC-PDMAc$)_2$-BA macroRAFT agent ($M_{n,NMR}$ = 8.7 kg mol^{-1}) and a $(C_4$-TTC-PDMAc$)_2$-BA macroRAFT agent ($M_{n,NMR}$ = 8.8 kg mol^{-1}) solutions (C = 1 × 10^{-3} mol L^{-1}) with a NaOH solution (C = 1 × 10^{-2} mol L^{-1}).

An apparent pK_a of 4.6 was determined for the macroRAFT agent $(C_{12}$-TTC-PDMAc$)_2$-BA which indicates that this macroRAFT is less acidic than a benzoic acid unit, whose pK_a = 4.2. This difference of pK_a might be due to the particular conformation of the polymeric chains. Indeed, such telechelic hydrophilic homopolymers bearing n-dodecyl alkyl chains are known in the literature to self-assemble into flower-like micelles when dissolved in water at low concentration.[54] *Thus, it might be assumed that the formation of flower-like micelles, bringing*

the charges closer, leads to a reduced acidity of the polymeric chains. However, in the case of the macroRAFT agent (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA, whose n-butyl alkyl chains are less associative, a pK_a of 4.3, closer to the value of benzoic acid molecules, was determined.

Table S1. Experimental conditions and results for the dispersion polymerizations of DAAm in the presence of the macroRAFT agent (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-EG in water at 70 °C[a]

Entry	$[DAAm]_0$ (wt%)	$[ACPA]_0$ (mmol L^{-1})	$[macroRAFT]_0$ (mmol L^{-1})	$[macroRAFT]_0/[ACPA]_0$	pH	time (min)	conv.[b] (%)	$DP_{n/arm}$[c] PDAAm	$M_{n,th}$[c] (kg mol^{-1})
C-1	19	1.45	7.4	5.1	5.7	125	95	102	44.9
C-2	7	0.90	2.2	2.4	5.1	279	94	102	44.4

[a] Polymerization conditions: T = 70 °C, $M_{n,LS}$ (macroRAFT agent C) = 10.0 kg mol^{-1}. [b] Monomer conversion determined by ^{1}H NMR. [c] Theoretical number-average degree of polymerization, $DP_{n/arm\ PDAAm}$, and number-average molar mass, $M_{n,th}$ calculated using the experimental conversion.

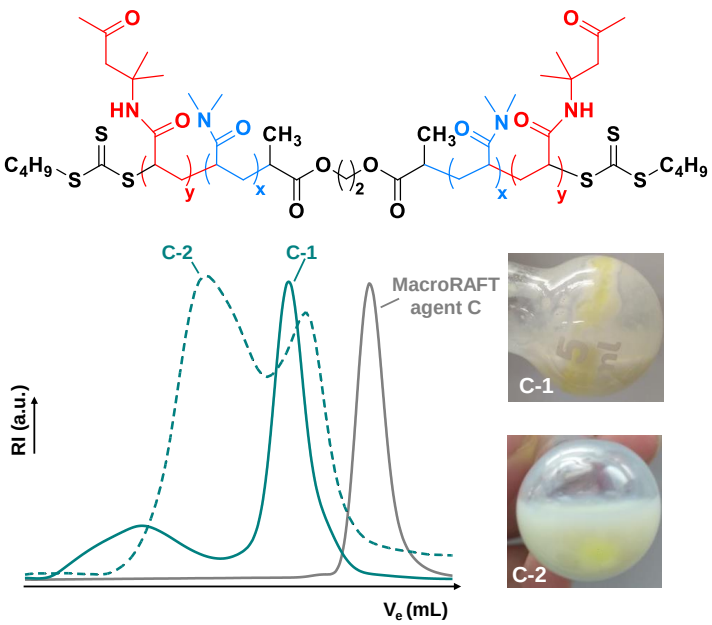


Figure S8. SEC chromatograms and macroscopic aspects for block copolymers C-1 and C-2 (**Table S1**) prepared by dispersion polymerization of DAAm in water at 70 °C with the macroRAFT agent C (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-EG.

References

(1) Derry, M. J.; Fielding, L. A.; Armes, S. P. Prog. Polym. Sci. **2016**, *52*, 1.

(2) Sun, J.-T.; Hong, C.-Y.; Pan, C.-Y. Polym. Chem. **2013**, *4*, 873.

(3) Rieger, J. Macromol. Rapid Commun. **2015**, *36*, 1458.

(4) Pei, Y.; Lowe, A. B.; Roth, P. J. Macromol. Rapid Commun. **2017**, *38*, 1600528.

(5) Charleux, B.; Delaittre, G.; Rieger, J.; D'Agosto, F. Macromolecules **2012**, *45*, 6753.

(6) Canning, S. L.; Smith, G. N.; Armes, S. P. Macromolecules **2016**, *49*, 1985.

(7) Lansalot, M.; Rieger, J.; D'Agosto, F.; Rieger, J.; D'Agosto, F. In *Macromolecular Self-assembly*; **2016**; 33.

(8) Truong, N. P.; Quinn, J. F.; Whittaker, M. R.; Davis, T. P. Polym. Chem. **2016**, *7*, 4295.

(9) Derry, M. J.; Mykhaylyk, O. O.; Armes, S. P. Angew. Chem. Int. Ed. **2017**, *56*, 1746.

(10) Albigès, R.; Klein, P.; Roi, S.; Stoffelbach, F.; Creton, C.; Bouteiller, L.; Rieger, J. Polym. Chem. **2017**, *8*, 4992.

(11) Thompson, K. L.; Fielding, L. A.; Mykhaylyk, O. O.; Lane, J. A.; Derry, M. J.; Armes, S. P. Chem. Sci. **2015**, *6*, 4207.

(12) Wang, X.; Figg, C. A.; Lv, X.; Yang, Y.; Sumerlin, B. S.; An, Z. ACS Macro Lett. **2017**, *6*, 337.

(13) Lesage de la Haye, J.; Zhang, X.; Chaduc, I.; Brunel, F.; Lansalot, M.; D'Agosto, F. Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, *55*, 3739.

(14) Rieger, J.; Zhang, W.; Stoffelbach, F.; Charleux, B. Macromolecules **2010**, *43*, 6302.

(15) Mellot, G.; Beaunier, P.; Guinier, J.-M.; Bouteiller, L.; Rieger, J.; Stoffelbach, F. Macromol. Rapid Commun. **2018**.

(16) Convertine, A. J.; Lokitz, B. S.; Vasileva, Y.; Myrick, L. J.; Scales, C. W.; Lowe, A. B.; McCormick, C. L. Macromolecules **2006**, *39*, 1724.

(17) Chenal, M.; Bouteiller, L.; Rieger, J. Polym. Chem. **2013**, *4*, 752.

(18) Mable, C. J.; Thompson, K. L.; Derry, M. J.; Mykhaylyk, O. O.; Binks, B. P.; Armes, S. P. Macromolecules **2016**, *49*, 7897.

(19) Milani, A. H.; Fielding, L. A.; Greensmith, P.; Saunders, B. R.; Adlam, D. J.; Freemont, A. J.; Hoyland, J. A.; Hodson, N. W.; Elsawy, M. A.; Miller, A. F.; Ratcliffe, L. P. D.; Mykhaylyk, O. O.; Armes, S. P. Chem. Mater. **2017**, *29*, 3100.

(20) Luo, Y.; Wang, X.; Zhu, Y.; Li, B.-G.; Zhu, S. Macromolecules **2010**, *43*, 7472.

(21) Mable, C. J.; Fielding, L. A.; Derry, M. J.; Mykhaylyk, O. O.; Chambon, P.; Armes, S. P. Chem. Sci. **2018**, *9*, 1454.

(22) Mellot, G.; Beaunier, P.; Guigner, J.-M.; Bouteiller, L.; Rieger, J.; Stoffelbach, F. Macromol. Rapid Commun. **2018**, *40*, 1800315.

(23) de Graaf, A. J.; Boere, K. W. M.; Kemmink, J.; Fokkink, R. G.; van Nostrum, C. F.; Rijkers, D. T. S.; van der Gucht, J.; Wienk, H.; Baldus, M.; Mastrobattista, E.; Vermonden, T.; Hennink, W. E. Langmuir **2011**, *27*, 9843.

(24) Charbonneau, C.; De Souza Lima, M. M.; Chassenieux, C.; Colombani, O.; Nicolai, T. Phys. Chem. Chem. Phys. **2013**, *15*, 3955.

(25) Skrabania, K.; Li, W.; Laschewsky, A. Macromol. Chem. Phys. **2008**, *209*, 1389.

(26) Herfurth, C.; Laschewsky, A.; Noirez, L.; von Lospichl, B.; Gradzielski, M. Polymer **2016**, *107*, 422.

(27) Benetti, E. M.; Divandari, M.; Ramakrishna, S. N.; Morgese, G.; Yan, W.; Trachsel, L. Chem. Eur. J. **2017**, *23*, 12433.

(28) Gao, C.; Li, S.; Li, Q.; Shi, P.; Shah, S. A.; Zhang, W. Polym. Chem. **2014**, *5*, 6957.

(29) Gao, C.; Wu, J.; Zhou, H.; Qu, Y.; Li, B.; Zhang, W. Macromolecules **2016**, *49*, 4490.

(30) Wang, W.; Gao, C.; Qu, Y.; Song, Z.; Zhang, W. Macromolecules **2016**, *49*, 2772.

(31) Qu, Y.; Chang, X.; Chen, S.; Zhang, W. Polym. Chem. **2017**, *8*, 3485.

(32) Qu, Y.; Wang, S.; Khan, H.; Gao, C.; Zhou, H.; Zhang, W. Polym. Chem. **2016**, *7*, 1953.

(33) Zhou, W.; Qu, Q.; Xu, Y.; An, Z. ACS Macro Lett. **2015**, *4*, 495.

(34) Qu, Q.; Liu, G.; Lv, X.; Zhang, B.; An, Z. ACS Macro Lett. **2016**, *5*, 316.

(35) Voorhaar, L.; De Meyer, B.; Du Prez, F.; Hoogenboom, R. Macromol. Rapid Commun. **2016**, *37*, 1682.

(36) Gallagher, J. J.; Hillmyer, M. A.; Reineke, T. M. ACS Sustain. Chem. Eng. **2016**, *4*, 3379.

(37) Nasiri, M.; Saxon, D. J.; Reineke, T. M. Macromolecules **2018**, *51*, 2456.

(38) Malic, N.; Evans, R. A. Aust. J. Chem. **2006**, *59*, 763.

(39) Wang, X.; Zhou, J.; Lv, X.; Zhang, B.; An, Z. Macromolecules **2017**, *50*, 7222.

(40) Sambe, L.; Belal, K.; Stoffelbach, F.; Lyskawa, J.; Delattre, F.; Bria, M.; Sauvage, F. X.; Sliwa, M.; Humblot, V.; Charleux, B.; Cooke, G.; Woisel, P. Polym. Chem. **2014**, *5*, 1031.

(41) Herfurth, C.; Molina, P. M. de; Wieland, C.; Rogers, S.; Gradzielski, M.; Laschewsky, A. Polym. Chem. **2012**, *3*, 1606.

(42) Zhang, W.; D'Agosto, F.; Boyron, O.; Rieger, J.; Charleux, B. Macromolecules **2011**, *44*, 7584.

(43) Byard, S. J.; Williams, M.; McKenzie, B. E.; Blanazs, A.; Armes, S. P. Macromolecules **2017**, *50*, 1482.

(44) Figg, C. A.; Carmean, R. N.; Bentz, K. C.; Mukherjee, S.; Savin, D. A.; Sumerlin, B. S. Macromolecules **2017**, *50*, 935.

(45) Zhang, L.; Lu, Q.; Lv, X.; Shen, L.; Zhang, B.; An, Z. Macromolecules **2017**, *50*, 2165.

(46) Cao, D.; Wu, J. Langmuir **2006**, *22*, 2712.

(47) Morgese, G.; Trachsel, L.; Romio, M.; Divandari, M.; Ramakrishna, S. N.; Benetti, E. M. Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, *55*, 15583.

(48) Israelachvili, J. N. *Intermolecular and Surface Forces*; 3. ed.; Elsevier, Acad. Press: Amsterdam, **2011**.

(49) Blanazs, A.; Armes, S. P.; Ryan, A. J. Macromol. Rapid Commun. **2009**, *30*, 267.

(50) Lovett, J. R.; Warren, N. J.; Armes, S. P.; Smallridge, M. J.; Cracknell, R. B. Macromolecules **2016**, *49*, 1016.

(51) Lovett, J. R.; Warren, N. J.; Ratcliffe, L. P. D.; Kocik, M. K.; Armes, S. P. Angew. Chem. Int. Ed. **2015**, *54*, 1279.

(52) Penfold, N. J. W.; Lovett, J. R.; Warren, N. J.; Verstraete, P.; Smets, J.; Armes, S. P. Polym. Chem. **2016**, *7*, 79.

(53) Winnik, M. A.; Yekta, A. Curr. Opin. Colloid Interface Sci. **1997**, *2*, 424.

(54) Alami, E.; Almgren, M.; Brown, W.; François, J. Macromolecules **1996**, *29*, 2229.

CHAPTER 3

Unravelling the formation of BAB block copolymer assemblies during PISA in water†

†This chapter is based on published work.

Biais, P.; Colombani, O.; Bouteiller, L.; Stoffelbach, F.; Rieger, J. Unravelling the formation of BAB block copolymer assemblies during PISA in water. *Polym. Chem.* **2020**, 11, 4568.
https://doi.org/10.1039/d0py00422g

Présentation du chapitre

Dans le chapitre précédent, nous avons montré que les copolymères triblocs BAB pouvaient être synthétisés *via* PISA contrôlée par RAFT en dispersion aqueuse. Nous avons également vu que les morphologies des particules formées, ainsi que la stabilité colloïdale des dispersions étaient fortement dépendantes de la charge située au cœur des boucles stabilisantes, que l'on peut modifier par l'ajustement du pH du milieu réactionnel. De plus, il semblerait que la longueur des chaînes alkyles (C_{12} *vs* C_4) impacte également l'auto-assemblage lors de la polymérisation et la stabilité de la dispersion obtenue. L'étude réalisée dans ce chapitre vise à apporter une meilleure compréhension de la formation des copolymères triblocs BAB au cours d'un procédé PISA. En effet, comme nous avons pu le voir dans l'étude bibliographique (section II.2.), les copolymères BAB s'assemblent de manière particulière en milieu aqueux : à faible concentration ces copolymères s'associent sous forme de micelles fleurs et forment un réseau percolant à forte concentration. Ainsi, il est attendu que la formation de particules à partir de BAB au cours d'un procédé PISA soit plus complexe que la synthèse de particules à partir de copolymères AB ou ABA. Dans le but d'étudier le mécanisme de formation des copolymères BAB au cours de la PISA, un suivi cinétique de la synthèse de copolymères PDAAm-*b*-PDMAc-*b*-PDAAm a été réalisé et les dispersions obtenues ont été analysées par diffusion de la lumière. En particulier, l'impact de l'agitation, du degré d'ionisation et de la longueur des chaînes alkyles a été étudié.

Ce travail a été réalisé en collaboration avec Olivier Colombani à l'IMMM (Le Mans Université), où les mesures de diffusion de la lumière ont été effectuées.

Contents

I. Introduction **115**

II. Experimental section **118**

II. 1. Synthesis of the poly(*N*,*N*-dimethylacrylamide) macroRAFT agents (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA, (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA and C_4-TTC-PDMAc 118
II. 2. RAFT dispersion polymerization of diacetone acrylamide in presence of (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA and (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA macroRAFT agents 119
II. 3. RAFT dispersion polymerization of diacetone acrylamide in presence of a mixture of a bifunctional (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA and a monofunctional C_4-TTC-PDMAc macroRAFT agents 120
II. 4. Sample preparation for static and dynamic light scattering (SLS and DLS) 120

III. Results and discussion **122**

III. 1. Overview of the self-assembly during the PISA process 122
III. 2. Parameters influencing phase separation and their consequence on polymerization control 128
III. 2. 1. Role of the macroRAFT agent concentration and ionization degree (α) 129
III. 2. 2. Comparison of the bifunctional C_{12} and C_4-macroRAFT agents 132

IV. Conclusion **137**

V. Supporting information **138**

V. 1. Materials 138
V. 2. Characterization techniques 138
V. 3. Additional data 141
V. 3. 1. Synthesis and characterization of the poly(*N*,*N*-dimethylacrylamide) C_{12} and C_4-macroRAFT agents 141
V. 3. 2. Dispersion polymerizations of DAAm and copolymer characterizations 143
V. 3. 3. Parameters affecting phase separation and their consequence on polymerization control 149

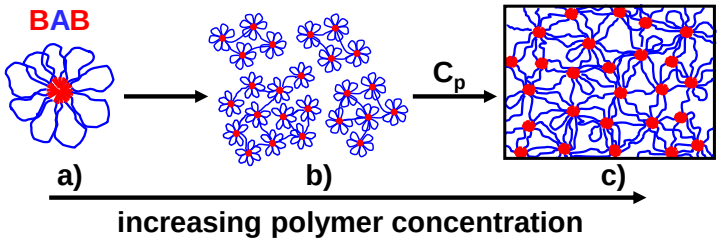
References **154**

I. Introduction

BAB copolymers are amphiphilic triblock copolymers, where the inner A block is hydrophilic and covalently connected to two outer B blocks that are hydrophobic. As reported in Chapter 1 (section II.1.), they are usually synthesized in solution in a non-selective organic solvent in which both types of blocks are soluble. However, this strategy requires the use of organic solvents and does not allow the formation of amphiphilic triblock copolymers for which no common solvent can be found. In 2014, Zhang's group reported the possibility to synthesize linear BAB triblock copolymer assemblies through a RAFT dispersion PISA process of styrene conducted in alcohol/water mixtures.[1–4] As discussed in Chapter 2, our group reported the first successful synthesis of BAB copolymers by PISA in pure water[5]: symmetrical bifunctional poly(*N*,*N*-dimethylacrylamide) (PDMAc) macroRAFT agents with a central benzoic acid group and two outer alkyl chains as Z-groups were used in the aqueous dispersion polymerization of diacetone acrylamide (DAAm) (see structure in **Scheme S1A**). The study notably highlighted the crucial role of the central benzoic acid group in the stabilization of the nano-objects and also revealed an impact of the length of the alkyl chains ends. The scarcity of the examples found in the literature and the problems of colloidal stability and control of the polymerization reported show that the synthesis of BAB triblock copolymers by PISA is much more complex than PISA of AB diblock copolymers and hardly understood.[6–9]

As described in the Chapter 1 (section II.2.), the self-assembly of BAB triblock copolymers in aqueous medium is well understood when thermodynamic equilibrium can be reached.[10,11] In dilute solution, the two B blocks of one BAB triblock gather into the same hydrophobic core, so that the A block forms a loop, leading to flower-like micelles (see **Scheme 1**). At higher concentration, the two B blocks of a single BAB triblock can enter different hydrophobic cores, bridging flower-like micelles into larger and larger aggregates until a 3D-spanning physical network is eventually formed above a critical percolation concentration C_p. The rheological properties of the transient network are controlled by the life-time of the bridges which remains reasonably short (allowing exchange of bridges/B blocks between different hydrophobic cores) if thermodynamic equilibrium is indeed reached. Sometimes, attraction caused by the bridges may result in macroscopic phase separation between a very dilute aqueous phase and a concentrated transient percolated network where intermicellar bridges are favored over intramicellar loops. Phase separation is disfavored for charged polymers at low ionic strength (because the entropic penalty is high due to the

confinement of the counter-ions in the concentrated polymer phase). In contrast phase separation happens more readily for neutral BAB copolymers or for charged BAB copolymers at high ionic strength.[12–15] It is also disfavored when AB diblock copolymers are added to the BAB triblock copolymers because this reduces attraction.[16]



Scheme 1. Self-assembly of BAB triblocks under thermodynamic equilibrium into **a)** individual flower-like micelles at low concentration, **b)** finite size aggregates of connected flower-like micelles at intermediate concentration and **c)** 3D-spanning transient network of connected flower-like micelles above the percolation concentration.

However, many amphiphilic block copolymers actually form frozen structures in aqueous medium,[17] meaning that the exchange of B blocks between hydrophobic cores is kinetically hindered within the time scale of observation (because of glassy B blocks and/or because of too hydrophobic B blocks). In that case, self-assembly is impacted by the process and may strongly differ from the scenario described above, where thermodynamic equilibrium is reached. In the case of PISA, the increase of the B block length during polymerization affects self-assembly both in terms of aggregation[6] and exchange dynamics. Longer B blocks indeed favor aggregation and slow down exchange between cores.[17–19] Moreover, the A block may be pre-assembled – before extension – if the RAFT agent is functionalized by a long alkyl chain.[20] Very different organizations at the nano-scale may thus be expected during the synthesis of BAB triblock affecting the behavior of the system. Moreover, if macroscopic phase separation does occur during PISA due to the attraction caused by the bridges, polymerization control may be lost.

We observed in our former PISA study on PDAAm-*b*-PDMAc-*b*-PDAAm particles (see Chapter 2),[5] that changing the initial concentration of macroRAFT agent, the ionization degree of the central benzoic acid function (which is part of the R group) of the macroRAFT agent or the length of its terminal alkyl chains (C_4 or C_{12}) on its Z groups (see **Scheme 2**) could result in the loss of colloidal stability during PISA, and was in some cases accompanied by a loss of control over the polymerization. In contrast, suspensions that remained colloidally stable always resulted in fairly "controlled" polymerizations. In order to better understand the

uninvestigated and obviously complex mechanism of self-assembly of BAB triblock copolymers during PISA, in the present study, we monitored a typical synthesis of BAB triblock copolymers by PISA (**Scheme 2**) and investigated their self-assembly by static and dynamic light scattering as well as qualitative macroscopic observations.

II. Experimental section

II. 1. Synthesis of the poly(*N*,*N*-dimethylacrylamide) macroRAFT agents (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA, (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA and C_4-TTC-PDMAc

The bifunctional C_{12} and C_4-macroRAFT agents (respectively (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA and (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA) were synthesized as described in Chapter 2 using the bifunctional RAFT agents (C_{12}-TTC)$_2$-BA and (C_4-TTC)$_2$-BA (see detailed information page 85 and experimental details in **Scheme S1**, **Table S1**, and **Figure S1**). The SEC analyses of the RAFT agents (C_{12}-TTC)$_2$-BA and (C_4-TTC)$_2$-BA (see respectively **Figure S2B** and **Figure S12C**) revealed the presence of a small amount of monofunctional RAFT agent that was estimated at ~ 2 mol% for (C_4-TTC)$_2$-BA and ~ 5 mol% for (C_{12}-TTC)$_2$-BA.

A monofunctional macroRAFT agent C_4-TTC-PDMAc was synthesized according to the same protocol using a monofunctional RAFT agent C_4-monoTTC (see detailed information in **Scheme S1B**, **Table S1** and **Figure S1C**). The polymerization of 1.75 g of DMAc (1.76×10^{-2} mol) was carried out in 7 mL of DMF with 4.8 mg of AIBN (2.87×10^{-5} mol) and 70 mg of C_4-monoTTC (2.95×10^{-4} mol). A small amount (123 mg, 1.35×10^{-3} mol) of 1,3,5-trioxane was added as an internal reference for the determination of monomer consumption by ^{1}H NMR (by the relative integration of the protons of the 1,3,5-trioxane at 5.1 ppm and the vinylic protons of DMAc at 6.6, 6.3 and 5.7 ppm in $CDCl_3$). The solution was poured in a 10 mL septum-sealed flask and purged with argon for 45 min in an ice bath and heated up to 70 °C in a preheated oil bath under stirring. The kinetics of the polymerization was followed by ^{1}H NMR. After 55 min, the polymerization was stopped by immersion of the flask in iced water and exposure to air. After purification by twofold precipitation in diethyl ether and drying under reduced pressure, the yellow powder was characterized by ^{1}H NMR in acetone-d_6 and size exclusion chromatography (SEC) in DMF (+ LiBr, 1 g L^{-1}).

II. 2. RAFT dispersion polymerization of diacetone acrylamide in presence of (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA and (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA macroRAFT agents

Similarly to the protocol described in the previous chapter (see detailed information page 85), the extensions of the macroRAFT agent with DAAm in water (**Scheme 2**) that were conducted *with stirring* were performed at 70 °C, in a 2 mL round bottom flask using an olive-shaped stirring bar (5 × 10 mm) and a stirring speed of 500 rpm (see experimental details in **Table S2** and **Figure S2A**). The macroRAFT agent extensions in water with DAAm conducted *without stirring* were based on the same protocol without stirring the reaction medium (see **Table S2** and **Figure S2A**).

The monitoring of the RAFT dispersion polymerizations of DAAm with bifunctional C_{12} and C_4-macroRAFT agents were conducted in D_2O at 70 °C in sealed NMR tubes (see **Table 1, Table S3** and **Table S4** as well as **Figure 3, Figure S10A** and **Figure S12**). Typically, a reaction medium composed of 10 wt% of DAAm, with an initial initiator (ACPA) concentration of 0.86 mmol L^{-1} and macroRAFT agent concentration of 8 mmol L^{-1} was prepared. 383 mg of DAAm (2.63×10^{-3} mol), 203 mg (2.29×10^{-5} mol) of macroRAFT agent (C_{12}-PDMAc)$_2$-*tris* ($M_{n,NMR}$ = 8.7 kg mol^{-1}, see **Table S1**) and 25 mg of 1,2,3-trioxane were introduced in a 5 mL round-bottomed flask. The solids were dissolved with 1.78 g of D_2O and 1.37 g of a ACPA stock solution in D_2O (0.5 g L^{-1} neutralized by 2 molar equivalents of NaOH solution at 0.1 mol L^{-1}). Finally, the desired ionization degree (α) was adjusted using a NaOH solution at 0.1 mol L^{-1}. After being degassed at ambient temperature during 40 min, the reaction medium was divided in individual samples that were immersed in an oil bath heated up to 70 °C and stopped at different monomer conversions. To stop the polymerizations at the desired monomer conversion, the samples were frequently immersed in an ice bath and ^{1}H NMR analyses were performed. The monomer conversion was followed in D_2O by the relative integration protons of the 1,3,5-trioxane at 5.2 ppm and the vinylic protons of DAAm at 6.3-6.2 and 5.7 ppm. The polymers were characterized by SEC and SLS without further purification.

II. 3. RAFT dispersion polymerization of diacetone acrylamide in presence of a mixture of a bifunctional (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA and a monofunctional C_4-TTC-PDMAc macroRAFT agents

The dispersion polymerization of DAAm in presence of a mixture of (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA and C_4-TTC-PDMAc macroRAFT agents was performed at 70 °C in D_2O in a sealed NMR tube (see **Table S5** and **Figure S13**). A reaction medium composed of 10 wt% of DAAm, with an initial initiator (ACPA) concentration of 0.85 mmol L^{-1} and a total macroRAFT agent concentration of 8 mmol L^{-1} was prepared. 96 mg of DAAm (5.66×10^{-4} mol), 50 mg (5.12×10^{-6} mol) of bifunctional macroRAFT agent (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA (**Table S1**, (C_4-PDMAc)$_2$-*bis*,[‡] $M_{n,NMR}$ = 8.8 kg mol^{-1}), 0.7 mg (1.94×10^{-7} mol) of monofunctional macroRAFT agent C_4-TTC-PDMAc ($M_{n,NMR}$ = 4.1 kg mol^{-1}) and 14 mg of 1,2,3-trioxane were introduced in a 1 mL round-bottomed flask. The solids were dissolved with 0.46 g of D_2O and 0.34 g of a ACPA stock solution in D_2O (0.5 g L^{-1} neutralized by 2 molar equivalents of NaOH solution at 0.1 mol L^{-1}). Finally, the ionization degree α was adjusted at 28% using a NaOH solution at 0.1 mol L^{-1}. After being degassed at ambient temperature during 20 min, the reaction medium was transferred into the NMR tube and immersed in an oil bath heated up to 70 °C. To follow the monomer conversion, the sample was frequently immersed in an ice bath and ^{1}H NMR analyses were performed. The monomer conversion was followed in D_2O by the relative integration protons of the 1,3,5-trioxane at 5.2 ppm and the vinylic protons of DAAm at 6.3-6.2 and 5.7 ppm. The polymers were characterized by SEC without further purification.

II. 4. Sample preparation for static and dynamic light scattering (SLS and DLS)

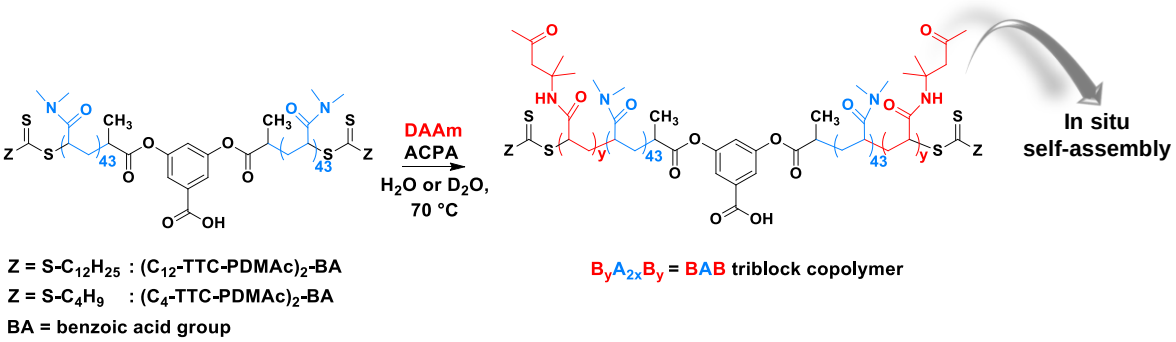
The macroRAFT agent powders were dissolved and the copolymer dispersions were diluted in pure milli-Q water at room temperature at the desired concentration. After complete dissolution/dispersion, NaCl concentration was adjusted to 0.01 mol L^{-1} using concentrated stock solutions to prevent any polyelectrolyte effect.[21] For the macroRAFT agent samples, the

[‡] (C_4-PDMAc)$_2$-*bis* was prepared with a RAFT agent (C_4-TTC)$_2$-BA containing ~ 2 mol% of monofunctional chains, according to the RI signal of the SEC analysis, see **Figure S12C**.

desired ionization degree was then adjusted to the desired value by addition of concentrated NaOH solution (C = 0.1 or 0.01 mol L^{-1}). The ionization degree corresponds to the percentage of charged benzoic acid units: $\alpha = [COO^-]/([COO^-] + [COOH]) = n_{NaOH}/n_{benzoic\ acid}$. Before analysis, the samples were filtered through 0.45 µm pore size filters (except for C > 20 g L^{-1} for which the solutions were analyzed without filtration). The solutions were studied at concentrations were they remained transparent to avoid multiple scattering which would have been detrimental to the data interpretation.

III. Results and discussion

III. 1. Overview of the self-assembly during the PISA process



Scheme 2. Reaction scheme for the synthesis of PDAAm-*b*-PDMAc-*b*-PDAAm BAB triblock copolymers by PISA in water.

Stirring may be expected to affect the organization of BAB triblock copolymers prepared by PISA. Indeed, if a percolated network is formed during the process, it might be broken through stirring and will reform only if the B blocks can exchange rapidly compared to the polymerization time. To evaluate the impact of stirring during the dispersion polymerization, PDAAm-*b*-PDMAc-*b*-PDAAm BAB triblock copolymers were synthesized in typical conditions (70 °C, 10 wt% of DAAm), with or without stirring (see **Scheme 2,** and for the experimental details see **Table S2**). The RAFT dispersion polymerizations of DAAm were conducted with the macroRAFT agent $(C_{12}$-TTC-PDMAc$)_2$-BA (see **Table S1**, entry $(C_{12}$-PDMAc$)_2$, $M_{n,NMR}$ = 8.6 kg mol^{-1}), previously used in Chapter 2, targeting a $DP_{n/arm\ PDAAm}$ of ~ 80 (see entry B and E in **Table S2**).

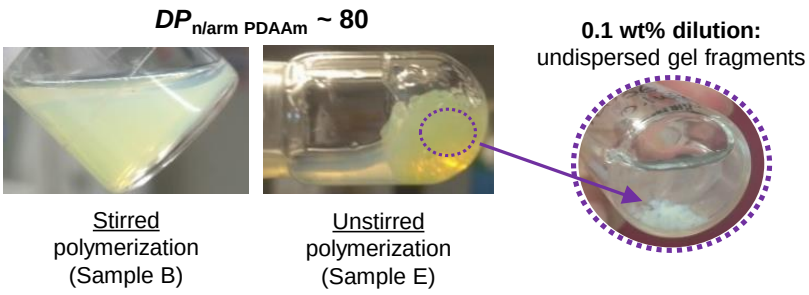


Figure 1. Photographs showing the macroscopic aspect of the final polymerization media synthesized with (left) and without (right) stirring (entry B and E, **Table S2**) as well as a tentative to dilute the gel fraction of sample E to 0.1 wt%.

As shown in the photographs in **Figure 1**, the absence or presence of stirring during polymerization provided macroscopically very different samples. The polymerization performed under stirring led to a liquid and stable dispersion, whereas the unstirred polymerization phase-separated into a gel-like phase and an excluded liquid phase. The resulting gel fraction could not be dispersed again in water, suggesting the formation of a non-dynamic network (see **Scheme 1**). Interestingly, SEC analysis of the stirred sample and the gel fraction of the unstirred sample (which represents by far the majority of material) revealed a nearly perfect overlay of the SEC chromatograms (see **Figure S2**) and a relatively narrow molar mass distribution ($Đ$ < 1.3, see **Table S2**), demonstrating that the absence of stirring had no significant impact on the control of the polymerization, at least not in these polymerization conditions. In view of these results, we can conclude that the different visual aspect of the samples in the absence or presence of stirring is not related to intrinsic differences in chemistry of the macromolecular chains. It must therefore be correlated to their supramolecular organization and their dynamics during the polymerization.

In order to investigate in more details what happens at the nano-scale during the synthesis of BAB triblock copolymers by PISA and understand the role of stirring, we used LS to characterize the self-assembly in aqueous medium of the BAB triblock copolymers for different degrees of polymerization of the B blocks (corresponding to different monomer conversions during the PISA process). In our previous chapter, we had shown that the pH of the solution, *i.e.* the ionization degree (α) of the central benzoic acid group, had an impact on the assembly. Here, we set α at a constant value of 28% for a $[DAAm]_0/[(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2\text{-BA}]_0$ = 100 (see **Table 1**), which corresponds to conditions where tiny spherical particles ($d_{cryo\text{-}TEM}$ ~ 20 nm) had been obtained. First the macroRAFT agent $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA (see **Table S1**, entry $(C_{12}\text{-PDMAc})_2$-*bis* $M_{n,NMR}$ = 8.5 kg mol^{-1}) was analyzed by SLS and DLS in water at 20 °C and α = 28% (see **Figure 2**). To investigate the self-assembly over a broad range of concentrations (from 0.2 to 70 g L^{-1}), the macroRAFT agent was dissolved at 70 g L^{-1} and then diluted to the different concentrations.

The evolution of the apparent molar mass (M_{app}) with the polymer concentration corresponded to the typical signature of BAB triblock copolymers self-assembling under thermodynamic equilibrium (see section II.2. in Chapter 1).[12] Indeed, in diluted conditions (C < 2 g L^{-1}), M_{app} was constant (M_{app} ~ 140 kg mol^{-1}) and corresponded to the molecular weight of the self-assembled particles. This value gave an aggregation number (N_{agg}) of 14

(N_{agg} = M_{app} (particles) / M_w ($(C_{12}$-PDMAc$)_2$-*bis*) with $M_w = M_{n,NMR}$ ($(C_{12}$-PDMAc$)_2$-*bis*) × $Đ$ = 8.5 × 1.18 = 10.0 kg mol^{-1}). Moreover, the determined hydrodynamic radius (R_h ~ 7 nm) was compatible with the formation of individual flower-like micelles.[§] Above 3 g L^{-1}, a sharp increase of M_{app} with concentration was observed due to attractive interactions, which is typical of the formation of aggregates of bridged micelles (see **Scheme 1**). At even higher concentrations (C > 20 g L^{-1}) the repulsive excluded volume interactions dominated, leading to a decrease of M_{app}.

This study showed that the C_{12} alkyl chains were hydrophobic enough to trigger self-assembly of the macroRAFT agent (C_{12}-TTC-PDMAc$)_2$-BA. Moreover, the self-assembly was dynamic (at thermodynamic equilibrium) since the observed variations of M_{app} with concentration could not have been obtained by successive dilutions from 70 g L^{-1} if the bridges between the flower-like micelles had been frozen. Finally, the evolution of M_{app} with concentration and the marked increase of the viscosity qualitatively observed with the naked eye above C = 30 g L^{-1} implied that a percolated transient network was formed at 70 g L^{-1}, that is the macroRAFT concentration at which the PISA process was performed. The whole behavior of this polymer was consistent with what was reported for telechelic poly(ethylene oxide) decorated on both sides by C_{12} alkyl chains.[13,22] The polymerization temperature being 70 °C, we also performed LS of the macroRAFT agent at this temperature, but no significant differences in aggregation were observed when comparing the LS experiments at either 20 °C or 70 °C (see **Figure S3**). We could thus reasonably conclude that the polymerization of DAAm started from a dynamic transient percolating network of macroRAFT agent (C_{12}-TTC-PDMAc$)_2$-BA.

[§]The maximum theoretical length of the stretched PDMAc corona is $R_{h,max} = 0.25 \times DP_{n/arm\ PDMAc}$ = 11 nm.

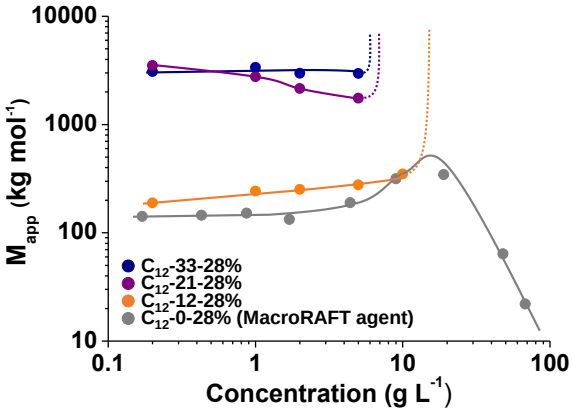


Figure 2. Evolution of the apparent molar mass M_{app} as a function of the polymer concentration obtained by static light scattering at 20 °C in water for the macroRAFT agent $(C_{12}\text{-PDMAc})_2$-*bis* and for block copolymers with $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 12, 21 and 33 prepared by dispersion polymerization of DAAm in D_2O in the presence of the macroRAFT agent $(C_{12}\text{-PDMAc})_2$-*tris*, at α = 28%, without stirring (see **Table 1**). The solid lines are guides for the eyes. Dotted lines indicate precipitation of the sample caused by the addition of salt used for LS analyses ([NaCl] = 0.01 mol L^{-1}).

Thereafter, a typical dispersion polymerization of DAAm in the presence of the macroRAFT agent $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA (see **Table S1**, entry $(C_{12}\text{-PDMAc})_2$-*tris*, $M_{n,NMR}$ = 8.7 kg mol^{-1}) was conducted in D_2O, without stirring (70 °C, 10 wt% of DAAm, $[(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2\text{-BA}]_0$ = 70 g L^{-1}, with α = 28%, see experimental details in **Table 1** and protocol in the experimental section). The polymerization was stopped at different monomer conversions (corresponding to $DP_{n/arm\ PDAAm}$ of 12, 21, 33 and 49, see **Table 1**) and the samples were analyzed by SEC and LS. SEC analyses (see **Figure 3**) showed the expected shift of the mass distributions with increasing monomer conversion corroborating the formation of block copolymers. ^{1}H NMR-monitoring of the polymerization in similar conditions (70 °C, 10 wt% of DAAm, $[DAAm]_0/[(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2\text{-BA}]_0$ = 100) indicated the complete consumption of the macroRAFT agent $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA at low conversions (conv. < 5%, **Figure S4A** and corresponding comment in the **SI**) which indicated that triblock copolymers indeed formed at very low monomer conversion.

Table 1. Kinetic monitoring of the formation of BAB triblock copolymers: unstirred dispersion polymerizations of DAAm in D_2O in the presence of the symmetric macroRAFT agent $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA at α = 28% and $[(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2\text{-BA}]_0$ = 70 g L^{-1} [a]

Entry	conv.[b] (%)	C(polym) (g L^{-1})	$DP_{n/arm}$[c] PDAAm	$M_{n,th}$[c] (kg mol^{-1})	$M_{n,PMMA}$[d] (kg mol^{-1})	Đ[d]	Phase sep.[e]
C_{12}-12-28%	25	105	12	12.9	9.3	1.20	no
C_{12}-21-28%	42	128	21	15.7	11.1	1.24	no
C_{12}-33-28%	66	160	33	19.8	13.1	1.21	no
C_{12}-49-28%*	97	193	49	25.3	21.5	1.34	no

[a] Polymerization conditions: T = 70 °C, $[DAAm]_0$ = 10 wt%, α (BA) = 28%, $M_{n,NMR}$ ($(C_{12}\text{-PDMAc})_2$-*tris*) = 8.7 kg mol^{-1}, $[(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2\text{-BA}]_0$ = 70 g L^{-1} = 8 mmol L^{-1}, $[ACPA]_0$ = 0.9 mmol L^{-1}. [b] Monomer conversion determined by ^1H NMR. [c] Theoretical number-average degree of polymerization, $DP_{n/arm\ PDAAm}$, and number-average molar mass, $M_{n,th}$, calculated using the experimental conversion and using $M_{n,NMR}$ for the PDMAc block (**Table S1**). [d] Number-average molar mass and dispersity $M_{n,PMMA}$, Đ, determined by SEC in DMF (+ LiBr 1g L^{-1}) with a PMMA calibration. [e] Macroscopic phase separation. *For experiment C_{12}-49-28% the polymerization was conducted in water without stirring according to the protocol described in our previous work.[5] Note that the sample names C_{12}-X-28% stands for a block copolymers of $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = X synthesized at α = 28% with the macroRAFT agent $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA.

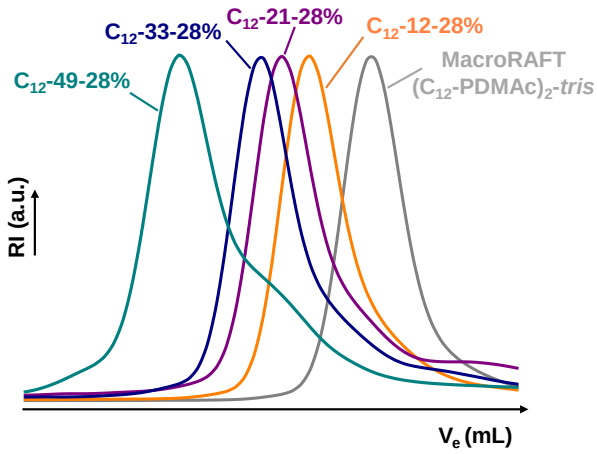


Figure 3. SEC chromatograms for block copolymers prepared by RAFT dispersion polymerization of DAAm with macroRAFT agent $(C_{12}\text{-PDMAc})_2$-*tris* at α = 28% without stirring in D_2O for $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 12, 21, 33 and in water for $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 49 (see **Table 1**).

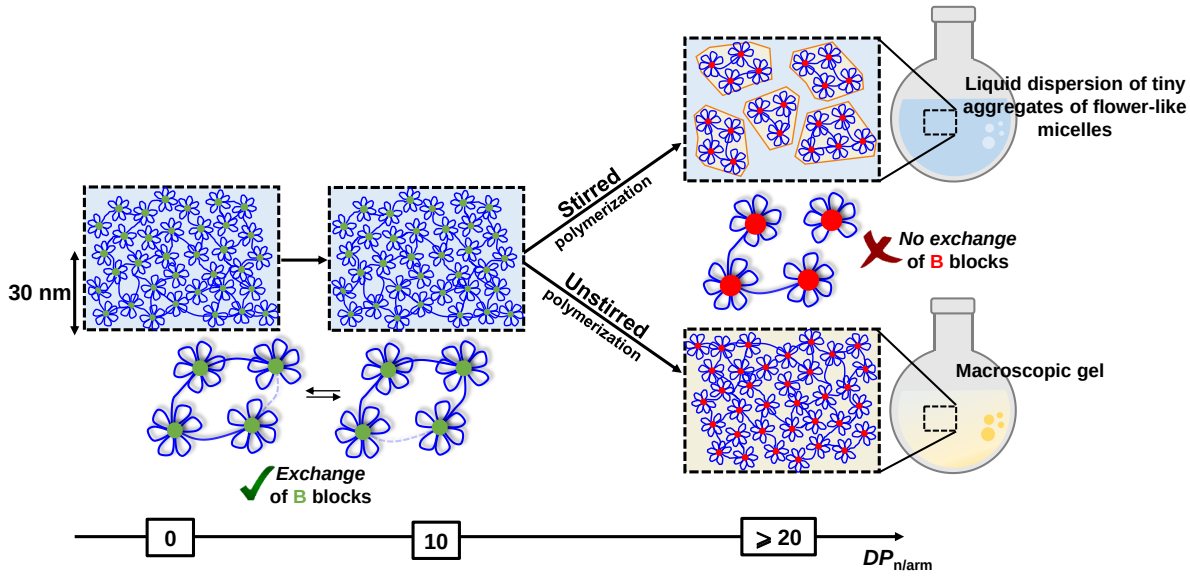
Each sample was studied by LS following the same procedure: the concentrated sample withdrawn from the PISA reaction was diluted to different concentrations before measurement. For $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 12 (25 % monomer conversion), the values of M_{app} and $R_{h,app}$ at low concentration were only slightly higher than those determined for the macroRAFT agent and a similar N_{agg} was determined (see **Figure S5**). This suggests that similar bridged flower-like micelles were obtained (M_{app} = 200 kg mol^{-1} corresponding to N_{agg} ~ 13, $R_{h,app}$ = 10 nm which was still smaller than $R_{h,max}$ = 0.25 × $DP_{n/arm}$ = 13 nm), see **Figure 2**. It was not possible to investigate the sample at C ≥ 15 g L^{-1} by LS, because the solutions were turbid in the conditions

of the LS analysis ([NaCl] = 0.01 mol L^{-1} added before LS measurement) suggesting phase separation due to strong attraction (bridging of flower-like micelles). Note that no turbidity was observed in the polymerization medium for such concentration. This shows that the addition of a small amount of salt was responsible for the turbidity; probably because the presence of salt favors phase separation[12] as mentioned in the introduction (see experimental part and **Figure S6** for details). At higher monomer conversions, when the length of the hydrophobic block increased to $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 21 or 33, dilution of the concentrated solutions of the BAB copolymers to C < 5 g L^{-1} produced much larger objects with a M_{app} of ~ 3.0×10^3 kg mol^{-1} (corresponding to N_{agg} ~ 130) and a $R_{h,app}$ of ~ 35 nm (see **Figure 2**). These large values, and especially the fact that $R_{h,app}$ exceeded by far the maximum length expected for fully stretched blocks ($R_{h,max} = 0.25 \times DP_{n/arm}$ ~ 15 nm) suggested that dilution of the copolymers did not yield individual flower-like micelles but tiny aggregates of flower-like micelles. The fact that the aggregates of flower-like micelles were not disassembled into individual flower-like micelles even at 0.2 g L^{-1} hinted at the formation of frozen structures unable to reorganize upon dilution. The final sample obtained at almost quantitative monomer conversion (97%) with the longest PDAAm B-blocks ($DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 49) was a macroscopic gel that could not be dispersed in water afterwards, confirming that a non-dynamic percolated network was obtained for this final DP_n.

From this series of experiments, we concluded that the PISA polymerization of DAAm with [(C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA] ~ 70 g L^{-1} and α = 28% starts in a percolated network of bridged spherical flower-like micelles (see **Scheme 3**). Initially, the exchange of B blocks (which are only C_{12} alkyl chains at 0% conversion) between hydrophobic cores was quite dynamic. However, with the increase of the length of the B blocks during polymerization the exchange rate slowed down. Indeed, the B blocks still obviously exchanged rapidly between hydrophobic cores (at least within the time scale of the dilution of the samples, < 30 min) for $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 12, whereas they were certainly frozen for $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 49. The transition between a dynamic and a frozen network probably occurred between $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 12 and 21 according to the LS results.[**] This behavior explains the differences between the syntheses performed with or without stirring: the network, which was present from the beginning of the reaction,

[**] We note that the conversion is not total for these DP_n. Residual monomer may swell the hydrophobic core and thereby impact the exchange dynamics of the B blocks. This would shift the DP_n-range where a transition between fast and slow exchange occurs towards higher DP_n values. However, the qualitative conclusion that increasing monomer conversion slows down the exchange dynamics remains valid.

remained intact throughout the reaction in the absence of stirring; on the contrary, stirring broke the network into finite size aggregates of flower-like micelles and the latter could no more reconnect into a macroscopic gel once the exchange of B blocks was too slow (see **Scheme 3**). This latter phenomenon explains why cryo-TEM and LS analyses on representative BAB dispersions synthesized with stirring (see **Table S2**, entry C; see also **Figure S7** and comments to the figure in the **SI**) still revealed the formation of tiny individual particles, which are most probably small aggregates of a few connected flower-like micelles as illustrated in **Scheme 3**).



Scheme 3. Schematic representation of the aggregates/network formed with and without stirring during the synthesis of BAB copolymers by PISA.

III. 2. Parameters influencing phase separation and their consequence on polymerization control

In the previous section, we showed that PISA starts in a percolating transient network of macroRAFT agent $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2\text{-BA}$ that gradually becomes frozen during polymerization. In some cases (see for example sample E on **Figure 1** at $[(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2\text{-BA}]_0$ = 33 g L^{-1} and α = 28%), this was accompanied with a phase separation. We therefore explored in more details the influence of macroRAFT agent concentration, α and the length of the alkyl chain on phase separation in order to understand its origin and determine its role on the control of the polymerization. We stress that understanding

these aspects is of outmost importance for the efficient design of BAB triblock copolymers by PISA, both in terms of colloidal stability and control of the polymerization.

III. 2. 1. Role of the macroRAFT agent concentration and ionization degree (α)

The role of the macroRAFT agent concentration was investigated first. In an additional series of unstirred experiments, we performed polymerizations at 70 °C, at constant monomer concentration (10 wt% of DAAm), varying the initial concentration of macroRAFT agent (see **Table S2**, entry D, E and F) but keeping constant the ionization degree of the central benzoic acid moiety (α = 28%) and targeting high monomer conversions (> 90%). These conditions corresponded to $DP_{n/arm\ PDAAm}$ of 49, 79 and 140 (for $[(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2\text{-BA}]_0$ ~ 67, 33 and 20 g L^{-1}, respectively) at near-complete monomer conversion. Macroscopically, an obvious phase separation into a non-dispersible gel phase and a liquid phase was observed with the two lowest macroRAFT agent concentrations (see $[(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2\text{-BA}]_0$ ~ 33 and 20 g L^{-1} in **Figure S8i**). The volume fraction of the liquid phase increased with decreasing macroRAFT concentration and therefore with increasing length of the PDAAm arms. In contrast, it has been reported in the literature that AB[23] and ABA[24] PDMAc/PDAAm block copolymers prepared by PISA in water (with block lengths comparable to those in our study) led to stable dispersions. Furthermore, Zhang *et al.* compared AB diblock copolymers with BAB triblock copolymers prepared by PISA in a mixture of alcohol and water: whereas the former resulted in stable dispersions, the BAB system resulted in phase separation.[1] This corroborates that the observed phase separation for BAB copolymer dispersions is certainly caused by their specific associative behavior.[10] Phase separation is observed because it allows to maximize the proportion of B blocks that form intermicellar bridges over intramicellar loops in the polymer-rich phase; which is thermodynamically favorable. Indeed, the higher the propensity of the BAB triblocks to form bridges rather than loops (stronger attraction), the more the phase separation will be favored. These results indicated qualitatively that the attraction caused by the bridging of micelles was sufficient at α = 28% to trigger phase separation for $[(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2\text{-BA}]_0 \leq 33$ g L^{-1}, corresponding - in the experimental conditions - to a $DP_{n/arm\ PDAAm} \geq 79$. At the molecular level, SEC indicated that the polymerization control was maintained in spite of the obvious phase separation for $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 79, but not for $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 140 corresponding to the lowest macroRAFT agent concentration (**Figure S8ii**). In contrast, we observed that, the synthesis of copolymers with similar $DP_{n/arm}$

performed under stirring resulted in a controlled polymerization with no phase separation (see **Table S2**, entry A, B and C and **Figure S9**).

Next, the role of α was investigated. In our former study using stirring (see Chapter 2) we had observed that colloidal stability and control of the polymerization were lost when the polymerizations were conducted either at a low pH (corresponding to α < 7%) or with a neutral macroRAFT agent (absence of a central benzoic acid moiety in the RAFT agent). As described above, unstirred polymerizations performed with a monomer concentration of 10 wt% and $[(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2\text{-BA}]_0$ = 70 g L^{-1} (corresponding to $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 49 at near-complete conversion) were well-controlled and colloidally stable at α = 28% (see **Table 1** and **Figure 3**). As expected, we obtained similar results when the copolymers were synthesized at a higher ionization degree (α = 45%) (see **Table S3** and **Figure S10A**).

To understand the role of α, its impact on the balance between attraction and repulsion was investigated qualitatively by LS on the macroRAFT agent $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2\text{-BA}$, at α = 7%, 28% and 78%. As shown in **Figure 4,** at low concentrations, varying α hardly affected N_{agg} of the individual flower-like micelles. However, between 5 and 20 g L^{-1}, M_{app} increased much more strongly with concentration for lower α. An increase of M_{app} with increasing polymer concentration indicates that attraction (due to bridging of flower-like micelles) dominates the behavior of the self-assemblies; the steeper the slope, the stronger the effect. Qualitatively, in the **Figure 4**, the slope in the range 5 to 20 g L^{-1} was greater for lower degrees of ionization α, indicating that attraction was strongly increased at lower α. This was certainly the result of a lower amount of charges at lower α, causing less repulsion.[12] It must also be reminded that the presence of salt - needed for the LS analysis - had a huge impact on the colloidal stability. Indeed, the macroRAFT agent prepared at α = 7% could not be analyzed by LS at concentrations higher than 16 g L^{-1} due to the formation of a precipitate, whereas solutions of the macroRAFT agent $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2\text{-BA}$ at α ≥ 28% remained transparent up to 70 g L^{-1} at the same NaCl concentration.

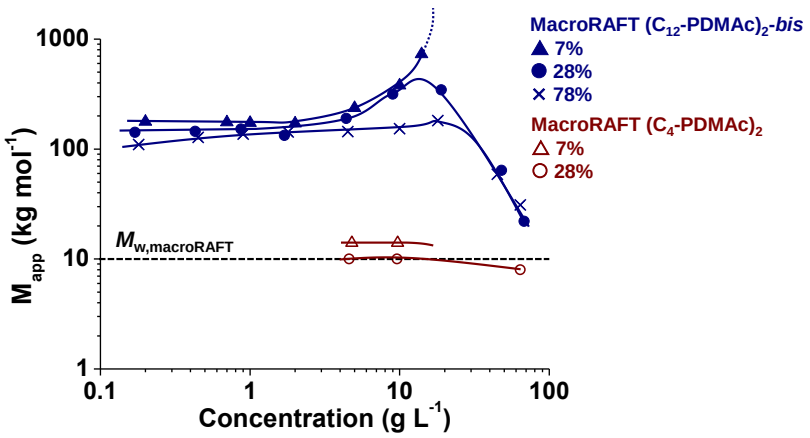


Figure 4. Evolution of the apparent molar mass M_{app} of $(C_{12}\text{-PDMAc})_2$-*bis* at α = 7% (▲), 28% (●) and 78% (×) and of $(C_4\text{-PDMAc})_2$ at α = 7% (△) and 28% (○) as a function of the polymer concentration obtained by light scattering at 20 °C in water. The solid lines are guide for the eyes. Dotted lines indicate precipitation of the sample caused by the addition of salt for LS analysis ([NaCl] = 0.01 mol L^{-1}).

In contrast to the macroRAFT agent $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA, BAB triblock copolymers with $DP_{n/arm\ PDAAm}$ ~ 10 were turbid in the presence of [NaCl] = 0.01 mol L^{-1} above respectively C = 10 g L^{-1} for α = 28% (sample C_{12}-12-28%) and C = 20 g L^{-1} for α = 45% (sample C_{12}-10-45%) (see **Figure S10B**). These observations 1) qualitatively suggest that attraction due to bridging of flower-like micelles increased with the growth of the PDAAm outer blocks from the macroRAFT, and 2) confirmed that higher α decreased attraction even for short BAB triblock copolymers. Polymers with $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 21 or 33 were not under thermodynamic equilibrium as explained in the previous part and were therefore not investigated by LS as a function of α.

The results presented in this section confirmed that the loss of colloidal stability during PISA was due to attraction, *i.e.* the bridging of flower-like micelles, which resulted in phase separation. This phenomenon was favored by decreasing α of the macroRAFT agent unit, increasing the ionic strength, decreasing the macroRAFT agent concentration and, thereby increasing the length of the PDAAm blocks. The loss of colloidal stability induced by bridging seemed sufficiently strong at α = 7% to result in a loss of polymerization control. This might be due to a difference in local concentration of the macroRAFT agent combined with a low $[(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2\text{-BA}]_0/[\text{ACPA}]_0$ ratio leading to the generation of several populations of polymer chains. For α = 28%, control was lost without stirring at 20 g L^{-1}, but was preserved under stirring, suggesting that the heterogeneity of the reaction medium was not critical at this α and could be alleviated by stirring.

III. 2. 2. Comparison of the bifunctional C_{12} and C_4-macroRAFT agents

In Chapter 2, we observed that BAB polymers synthesized in similar conditions using telechelic macroRAFT agents end-capped by either *n*-dodecyl or *n*-butyl alkyl chains ((C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA and (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA, see **Scheme 2**) led to significant differences in colloidal stability and polymerization control. These differences were confirmed in the present study, where we performed unstirred PISA experiments with both macroRAFT agents. For [macroRAFT]$_0$ = 70 g L^{-1} at 70 °C and α = 28 % or 45%, the polymerizations in presence of macroRAFT agent (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA led systematically to phase separation whereas the polymerization medium remained homogeneous when the macroRAFT agent (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA was used in the same conditions. The results are summarized in **Figure 5** (for details see **Table 1**, **Table S3**, **Table S4** and **Figure S11)**. For the macroRAFT agent (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA, at α = 45%, phase separation was observed for $DP_{n/arm\ PDAAm} \geq 32$ (and persisted when the sample was cooled to room temperature). At lower α (28%), this phase separation starts for lower monomer conversions (< 20%, corresponding to $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 10), and becomes more pronounced with increasing conversion (see **Figure S11B** and **C**). Remarkably, the phase separation observed during PISA for short DP_n (DP_n = 10, sample C_4-10-28% in **Table S4**) was thermo-reversible (phase-separated at 70 °C and monophasic at room temperature).

Figure 5. Summary of the macroscopic aspects of block copolymers dispersions synthesized with 10 wt% of DAAm without stirring either with bifunctional C_{12} or C_4-macroRAFT agent with [macroRAFT]$_0$ ~ 70 g L^{-1} at α = 28 and 45% . *Thermo-reversible phase separation observed: homogeneous sample at 25 °C that phase-separates reversibly at 70 °C.

In order to understand the important discrepancies observed for the C_4- and the C_{12}-series, potential differences in the macromolecular chemical structure were first examined. For both series, the copolymers obtained by PISA were characterized by ^{1}H NMR and SEC at different monomer conversions, corresponding to $DP_{n/arm\ PDAAm}$ of ~ 10, 20 and 30 (for details see **Table 1**, **Table S3** and **Table S4**). Comparable $DP_{n/arm\ PDAAm}$ were reached for both series, and SEC analyses revealed that the quality of control was similar with the bifunctional C_4 and C_{12}-macroRAFT agents, at least up to $DP_{n/arm\ PDAAm}$ ~ 30 (see SEC in **Figure 3, Figure S10A** and **Figure S12**). Moreover, ^{1}H NMR analyses indicated that for both macroRAFT agents, the primary transfer reaction occurred on both trithiocarbonates of the macroRAFT agents quantitatively at very low monomer conversion (< 5%), leading to a bilateral polymer growth and the formation of triblock copolymers from the very beginning of the polymerization (see **Figure S4** and explanatory text in the **SI**). In view of these results, the observed macroscopic differences for PISA series C_4 and the C_{12} could not be explained by strong differences in the macromolecular chemical structure of the BAB triblock copolymers.

Potential differences in terms of supramolecular self-assembly were then investigated by LS experiments. At low concentration (see **Figure 4**), an M_{app} around 10 kg mol^{-1} was determined for the macroRAFT agent $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA (independent of α), which was very close to the molar mass of the macroRAFT agent determined by ^{1}H NMR ($M_{n,NMR}$ = 8.9 kg mol^{-1}). These experiments revealed that, in contrast to the macroRAFT agent $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA, the macroRAFT agent $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA did not self-assemble in water. This conclusion was also confirmed by the difference in viscosity observed for both macroRAFT agents: a distinct increase of viscosity with polymer concentration could be observed for aqueous solutions of macroRAFT agent $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA, whereas no significant increase of viscosity could be observed for the macroRAFT agent $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA, at least not by the naked eye. This decrease of association with the decrease of the alkyl length is consistent with the literature on telechelic homopolymers decorated on both sides with alkyl chains.[13] These results show that, unlike the C_{12}-system, the RAFT dispersion polymerization of DAAm with the macroRAFT agent $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA does not start in a percolating transient network, but in a non-associative system.

Block copolymers of $DP_{n/arm\ PDAAm}$ ~ 10 synthesized with both macroRAFT agents in comparable conditions (α = 45%, macroRAFT agent $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA: entry C_4-11-45%

in **Table S4,** and macroRAFT agent (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA: entry C_{12}-10-45% in **Table S3**) were then investigated by LS analyses in order to understand how the assembly evolved upon the growth of the PDAAm side chains (see **Figure 6**). At low concentrations (C < 10 g L^{-1}), M_{app} was significantly smaller for the C_4 series (C_4-11-45%) than for the C_{12} series (C_{12}-10-45%); but a progressive increase of aggregation with the concentration was observed for the C_4-system. M_{app} and $R_{h,app}$ became similar for both polymers at C = 20 g L^{-1}, implying that they both formed flower-like micelles with a similar extent of aggregation in spite of a seemingly weaker cooperativity of the self-assembly for C_4-11-45%. Unfortunately, it was not possible to follow the evolution of M_{app} at concentrations higher than 20-30 g L^{-1} (which could have given clearer information on attraction) because the addition of 0.01 M NaCl for the LS studies caused significant turbidity. Polymers with $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 20 or 30 were not under thermodynamic equilibrium, as explained in the previous parts, and were therefore not investigated either. Overall, the LS experiments indicated that the initial state of the macroRAFT agents was very different for the bifunctional C_4 and C_{12}-macroRAFT agents at α = 45%, but that flower-like micelles with similar extent of aggregation were obtained as soon as the PDAAm arms reached a $DP_{n/arm\ PDAAm}$ ~ 10.

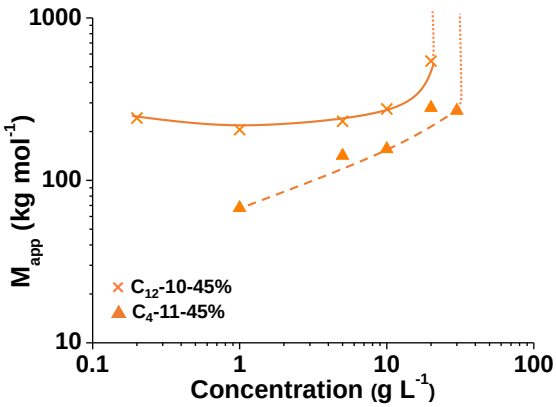


Figure 6. Evolution of the apparent molar mass M_{app} as a function of the polymer concentration obtained by light scattering at 20 °C in water for block copolymers with $DP_{n/arm\ PDAAm}$ ~ 10, prepared by dispersion polymerization of DAAm in D_2O at 70 °C with the macroRAFT agent (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA (see **Table S3**) or (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA (see **Table S4**; the scattered intensity was too low below 1 g L^{-1} to obtain reliable data) at α = 45% without stirring. The solid lines are guide for the eyes. Dotted lines indicate precipitation of the sample caused by the addition of salt for LS analysis ([NaCl] = 0.01 mol L^{-1}).

To summarize, the results suggest that the growth of the B blocks occurred symmetrically on both sides of the macroRAFT agents for both series of polymers. The macroRAFT agent (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA was not self-assembled initially, contrary to the C_{12}

one, but flower-like micelles of similar extent of aggregation and dimensions were observed for both series of BAB triblock copolymers with $DP_{n/arm\ PDAAm}$ ~ 10. This implied that both series of polymers form a percolated network of bridged flower-like micelles starting from $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 10. From this, it was deduced that the phase separation observed at sufficiently high $DP_{n/arm\ PDAAm}$ for the C_4-series (at both α = 28% or 45%, see **Figure 5**) was caused by a strong attraction between bridged micelles. In contrast, for the C_{12}-series no phase separation was observed in these conditions ([macroRAFT]$_0$ = 70 g L^{-1}), but only for lower macroRAFT concentrations, *i.e.* for higher $DP_{n/arm\ PDAAm}$, and at low α (28%), as described in part III. 2. 1. Finally, we explain the thermo-sensitive phase-separation observed for C_4-10-28% (no phase separation at 25 °C, phase separation at 70 °C) by the thermo-sensitive behavior of the PDAAm blocks which has been reported before in the litterature.[23–25]

The fact that obvious differences between the C_4 and the C_{12}-series were observed in terms of phase separation for $DP_{n/arm\ PDAAm}$ ~ 10 (see **Figure 5**) implies that these differences must have a thermodynamic origin. Indeed, the light scattering experiments presented in part 1 for sample C_{12}-10-28% and the fact that the thermally-induced phase separation observed for sample C_4-10-28% is reversible indicated that both series of polymers with a $DP_{n/arm\ PDAAm}$ ~ 10 are at thermodynamic equilibrium. From the observations we must conclude that the attraction, *i.e.* the propensity to form bridges rather than loops, was stronger for the C_4-series than for the C_{12}-series. One potential origin for the difference of attraction in both series might be the presence of a small but distinct amount of monofunctional polymers (AB diblocks) in the BAB triblocks. It has been reported in the literature that a small fraction of AB copolymers in BAB triblock copolymers reduces attraction.[13] The formation of a small quantity of AB diblock copolymers among BAB triblock copolymers is actually inherent to the RAFT mechanism, but as C_4 and C_{12} series were performed in identical conditions, we may reasonably assume that the observed differences should result from monofunctional RAFT agent present in different quantities in the C_4 and C_{12} molecular RAFT agent, (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA and (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA). Indeed, the SEC chromatograms of the C_{12}-series (see **Figure 3** and **Figure S10A**) do exhibit a more pronounced shoulder in the lower molar mass region than those prepared from the macroRAFT agent (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA (see **Figure S12**). This suggests the presence of a slightly larger amount of AB diblocks in the C_{12} than in the C_4 series and could explain a somewhat lower attraction for the former. This hypothesis was confirmed in an additional experiment (see experimental details in section II.3. and **Table S5**), in which a low amount of monofunctional macroRAFT agent C_4-TTC-PDMAc (3 mol%) was added to the

polymerization medium. In these conditions, the phase separation was still observed, but only for longer B block lengths ($DP_{n/arm\ PDAAm} > 30$). This confirmed that the presence of a small amount AB diblocks reduces the attraction and phase separation, as expected. We also note that for $DP_{n/arm\ PDAAm} \geq 20$, the exchange of B blocks between micelles becomes extremely slow and the assemblies become frozen. The differences between the C_4 and the C_{12}-series may therefore not only have a thermodynamic but also a kinetic origin: it is possible that the C_4-series, which starts from an unassembled state for $DP_{n/arm\ PDAAm} = 0$ (macroRAFT agent (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA), does not have time to rearrange in a homogeneous transient network during polymerization before the exchange rate of PDAAm blocks becomes too slow. This would then result in a different organization compared to the C_{12}-series and potentially in a different ratio of bridges over loops favoring phase separation in the C_4 series.

IV. Conclusion

In this study, we investigated by light scattering and macroscopic observations the behavior of BAB triblock copolymers prepared by PISA in dispersion in order to understand the main features of these complex polymerizations.

The bifunctional macroRAFT agent $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA was clearly shown to self-assemble into a dynamic percolated network of flower-like micelles at the beginning of the polymerization. Upon polymerization, the growth of the insoluble PDAAm blocks caused a decrease of the exchange rate of the bridges between the micelles until the network eventually became frozen. This occurred for a $DP_{\text{n/arm PDAAm}}$ ranging between 10 and 20. Consequently, the synthesis of these BAB triblocks under stirring resulted in an irreversible breaking of the network into tiny particles consisting of a few bridged flower-like micelles, whereas synthesis without stirring afforded a non-flowing gel. The bifunctional macroRAFT agent $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA was initially not self-assembled, but also formed a transient network of bridged flower-like micelles upon growth of the PDAAm blocks.

A second consequence of the synthesis of BAB triblock copolymers instead of AB diblock copolymers was the fact that bridging between flower-like micelles could result into a macroscopic phase separation because of the formation of intermicellar bridges instead of intramicellar loops. This loss of colloidal stability could be accompanied with a loss of polymerization control. Attraction caused by bridging of flower-like micelles, resulting eventually in phase separation, was favored by increase of ionic strength, growth of the PDAAm arms, decrease of macroRAFT agent concentration or ionization degree (α). This study explains why it was not possible to obtain colloidally stable dispersions and controlled polymerizations using a neutral bifunctional macroRAFT agent.[5] It was also observed that replacement of the C_{12} alkyl chains by C_4 ones favored phase separation. This might be due to the presence of a smaller amount of monofunctional RAFT agents in the C_4-series limiting the quantity of AB diblock copolymers present in the sample. The absence of phase separation for the C_{12}-series could be explained by the presence of a larger amount of AB diblock copolymers, limiting attraction. We believe that this study gives a general picture of the mechanism of assembly of BAB triblock copolymers during PISA and proposes clues to achieve colloidal stability and control during the polymerization.

V. Supporting information

V. 1. Materials

N,*N*-dimethylacrylamide (DMAc, > 99%, Aldrich) was distillated under reduced pressure before use. 1,3,5-Trioxane (99%, Aldrich), 4,4'-azobis(4-cyanopentanoic acid) (ACPA, ≥ 98% Aldrich), 2,2′-azobis(2-methylpropionitrile) (AIBN, ≥ 98% Aldrich), diacetone acrylamide (DAAm, 99%, Aldrich), *N*,*N*-dimethylformamide (DMF, VWR, Normapur) were used as received. 2-(((Butylsulfanyl)carbonothioyl)sulfanyl)propanoic acid (C_4-monoTTC, > 99%) was already synthesized in the laboratory.[26,26] Deionized water or D_2O were used for all the dispersion polymerizations.

V. 2. Characterization techniques

NMR spectroscopy

The monomer conversions were determined by ^{1}H NMR at room temperature with a Bruker 300 or 400 MHz spectrometer in 5-mm diameter tubes. DMAc conversion was followed in $CDCl_3$ and DAAm conversion was determined in D_2O.

SEC

Size exclusion chromatography (SEC) analyses of the polymers were carried out with two PSS GRAM 1000 Å columns (8 × 300 mm; separation limits: 1 to 1000 kg mol^{-1}) and one PSS GRAM 30 Å column (8 × 300 mm; separation limits: 0.1 to 10 kg mol^{-1}) coupled with a differential refractive index (RI) detector and a UV detector. DMF (+ LiBr, 1 g L^{-1}) at 60 °C was used as the mobile phase with a flow rate of 0.8 mL min^{-1}. Samples were filtrated on 0.2 µm pore-size membrane before injection. The SEC analysis of the RAFT agent (C_{12}-TTC)$_2$-BA was carried out with two columns thermostated at 40 °C (PSS SDV, linear M, 8 mm × 300 mm, bead diameter: 5 µm), coupled with a differential refractive index (RI) detector and a UV detector. THF at 40 °C was used as the mobile phase with a flow rate of 1 mL min^{-1}. Samples were filtrated on 0.45 µm pore-size membrane before injection. The dispersity ($Đ = M_w/M_n$), the number-average molar mass (M_n) and the weight-average molar mass (M_w) were calculated from the RI signals by a calibration curve based on PMMA standards with OmniSEC 5.11 software.

Static and Dynamic Light Scattering (SLS and DLS)

Dynamic light scattering (DLS) measurements were performed at 25 °C to determine the *z*-average particle diameter (D_z) of 0.1 wt% diluted aqueous dispersions with a Zetasizer Nano S90 from Malvern (90 ° angle, 5mW He-Ne laser at 633 nm). Light scattering (LS) measurements were done with a standard ALV-CGS3 system equipped with an ALV-5003 multi tau correlator system (ALV GmbH, Germany) with a vertically polarized helium-neon laser with wavelength λ = 633 nm as light source. The measurements were done at 20 °C (or 70 °C) over a large range of scattering vectors q varying from ca. 3×10^{-4} Å^{-1} to 3×10^{-3} Å^{-1}. $q = (4\pi n/\lambda) \times \sin(\theta/2)$, with θ the angle of observation and n the refractive index of the solvent.

Static light scattering (SLS). For SLS, the absolute intensity, R_θ in cm^{-1}, scattered by the polymer was determined according to **(Equation 1)**.

$$R_\theta = \frac{I_{solution}(\theta) - I_{water}(\theta)}{I_{toluene}(\theta)} \times \left(\frac{n_{water}}{n_{toluene}}\right)^2 R_{toluene} \qquad \textbf{(Equation 1)}$$

With $I_{solution}$, I_{water} and $I_{toluene}$ the average intensities scattered, respectively, by the solution, the solvent (water), and the reference (toluene) at angle θ; n_{water} = 1.333 and $n_{toluene}$ = 1.496 correspond to the refractive indexes of the solvent and the reference respectively; and $R_{toluene} = 1.35 \times 10^{-5}$ cm^{-1} the Rayleigh ratio of toluene for a wavelength λ = 633 nm.

The apparent molar mass (M_{app}) of the solute was calculated from the Rayleigh ratio of the solution as:

$$M_{app} = R_\theta/(K \times C) \qquad \textbf{(Equation 2)}$$

$$\text{where } K = (4\pi^2\, n_{solvent}^2) \times (\partial n/\partial C)^2/(\lambda^4 . N_a)$$

Here $\partial n/\partial C$ = 0.15 mL g^{-1} (value known for PDMAc homopolymer in water[27]) is the specific refractive index increment of the solute and N_a is Avogadro's number. This value will be used for all the copolymers analyzed in this work. When the particles were small compared to q^{-1} and the solutions were sufficiently diluted so that interactions could be neglected, M_{app} corresponded to the weight-average molecular weight of the particles. At high polymer concentrations, M_{app} deviates from the real molecular weight of the particles either due to repulsive interactions, which decrease M_{app} and that are caused by electrostatic interactions and/or excluded volume interactions, or by attractive interactions, which are mainly caused by bridging between flower-like micelles.[12] The evolution of M_{app} with C therefore gives precious information about the relative strength of repulsive and attractive interactions between the particles.

Dynamic light scattering (DLS). The normalized electric field autocorrelation functions ($g_1(t)$) obtained by DLS measurements were analyzed in terms of a relaxation time (τ) distribution:

$$g_1(t) = \int A(\tau) e^{\left(\frac{-t}{\tau}\right)} d\tau \qquad \textbf{(Equation 3)}$$

The REPES routine[28] was used to obtain A(τ) (the fraction of particles with relaxation time τ defined as a scattering intensity-weighted amplitude) without assuming a specific shape for the distribution. For most polymer solutions, two populations of scattering particles were observed by DLS, a slow and a fast one. In those cases, it was observed that the slow mode of relaxation corresponded to an apparent hydrodynamic radius (R_{app}) value about 10 times as large as for the fast mode of relaxation; implying that the former mode corresponded to particles having a molecular weight at least a hundred times larger than those of the latter mode assuming that the slow mode corresponded to randomly formed fractal aggregates with a fractal dimension close to 2 (note that denser aggregates would exhibit even higher molecular weights, strengthening the conclusion). As a conclusion, even though the slow mode of relaxation contributed significantly to the DLS and SLS signals because of its large molecular weight, its weight percentage within the sample could be neglected. The SLS and DLS data presented in the manuscript therefore correspond to the contribution of the fast mode of relaxation assuming that the contribution of the slow mode in terms of weight concentration is negligible. A similar behavior has already been observed in the literature for many other self-assembling systems and the same treatment was applied to get rid of the contribution of the large aggregates.[29] The apparent diffusion coefficient D was calculated from the average relaxation rate of the fast relaxation mode as $D = \langle \tau^{-1} \rangle / q^2$ and is related to R_{app} according to **Equation 4**.

$$R_{app} = \frac{k_B T}{6\pi\eta D} \qquad \textbf{(Equation 4)}$$

With k_B Boltzmann constant, T the absolute temperature and η the viscosity of the solvent at the temperature of the experiment. When the particles were small compared to q^{-1} and the solutions were sufficiently diluted so that interactions could be neglected, R_{app} corresponded to the z-average hydrodynamic radius, R_h.

Cryo-TEM

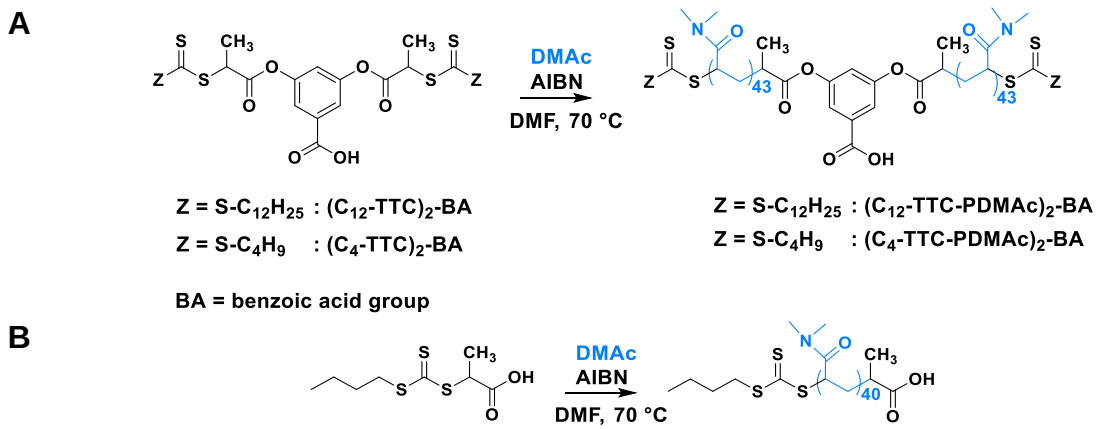
Cryo-transmission electron microscopy (cryo-TEM) was used to determine the morphology and size of the polymer nanoparticles. The samples were diluted in water to 1wt% prior to analysis. According to protocols reported elsewhere,[30,31] thin liquid films of particle dispersions were prepared at room temperature by depositing 4 µL of the diluted sample and

successive blotting. They were flash frozen in liquid ethane and observed at -180 °C on a JEOL JEM-2100 LaB_6 microscope operating at 200 kV under low-dose conditions (10 electrons $Å^{-2}$ s^{-1}). Digital images were recorded on a ultrascan 1000, 2k × 2k CCD camera (Gatan, USA).

V. 3. Additional data

V. 3. 1. Synthesis and characterization of the poly(*N*,*N*-dimethylacrylamide) C_{12} and C_4-macroRAFT agents

The following macroRAFT agents were synthesized according to **Scheme S1**. The bifunctional macroRAFT agents were prepared following a protocol previously described in Chapter 2 (see detailed information page 85). The experimental conditions for the monofunctional C_4-macroRAFT agent are detailed in the experimental section (II.1.).



Scheme S1. Reaction scheme for the synthesis of the bifunctional macroRAFT agents $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA and $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA (**A**) and the monofunctional macroRAFT agent C_4-TTC-PDMAc (**B**).

Table S1. Polymerization conditions and characteristics of the poly(*N*,*N*-dimethylacrylamide) macroRAFT agents prepared by solution polymerization of DMAc in DMF at 70 °C[a]

Entry	RAFT agent	$[RAFT]_0$ (mmol L^{-1})	time (min)	conv.[b] (%)	$DP_{n/arm}$[c] PDMAc	$M_{n,th}$[c] (kg mol^{-1})	$M_{n,NMR}$[d] (kg mol^{-1})	$M_{n,PMMA}$[e] (kg mol^{-1})	$Đ$[e]
$(C_{12}$-PDMAc$)_2$	$(C_{12}$-TTC$)_2$-BA	18	133	75	43	9.3	8.6	6.0	1.21
$(C_{12}$-PDMAc$)_2$-*bis*			117	73	43	9.3	8.5	6.0	1.18
$(C_{12}$-PDMAc$)_2$-*tris*			119	75	43	9.3	8.7	6.0	1.21
$(C_4$-PDMAc$)_2$	$(C_4$-TTC$)_2$-BA	18	144	75	42	8.9	8.9	5.1	1.20
$(C_4$-PDMAc$)_2$-*bis*			143	71	41	8.6	8.8	5.3	1.21
C_4-TTC-PDMAc	C_4-monoTTC	34	55	72	40	4.5	4.1	1.6	1.28

[a] Polymerization conditions: T = 70 °C, $[DMAc]_0$ = 2 mol L^{-1}, $[RAFT]_0/[AIBN]_0$ = 10. [b] Monomer conversion determined by ^1H NMR. [c] Theoretical number-average molar mass, $M_{n,th}$, and number-average degree of polymerization, $DP_{n,/arm\ PDMAc}$, calculated using the experimental conversion. [d] Number-average molar mass $M_{n,NMR}$, determined by ^1H NMR. [e] Number-average molar mass $M_{n,PMMA}$ and dispersity $Đ$ determined by SEC in DMF (+ LiBr 1 g L^{-1}) with a PMMA calibration.

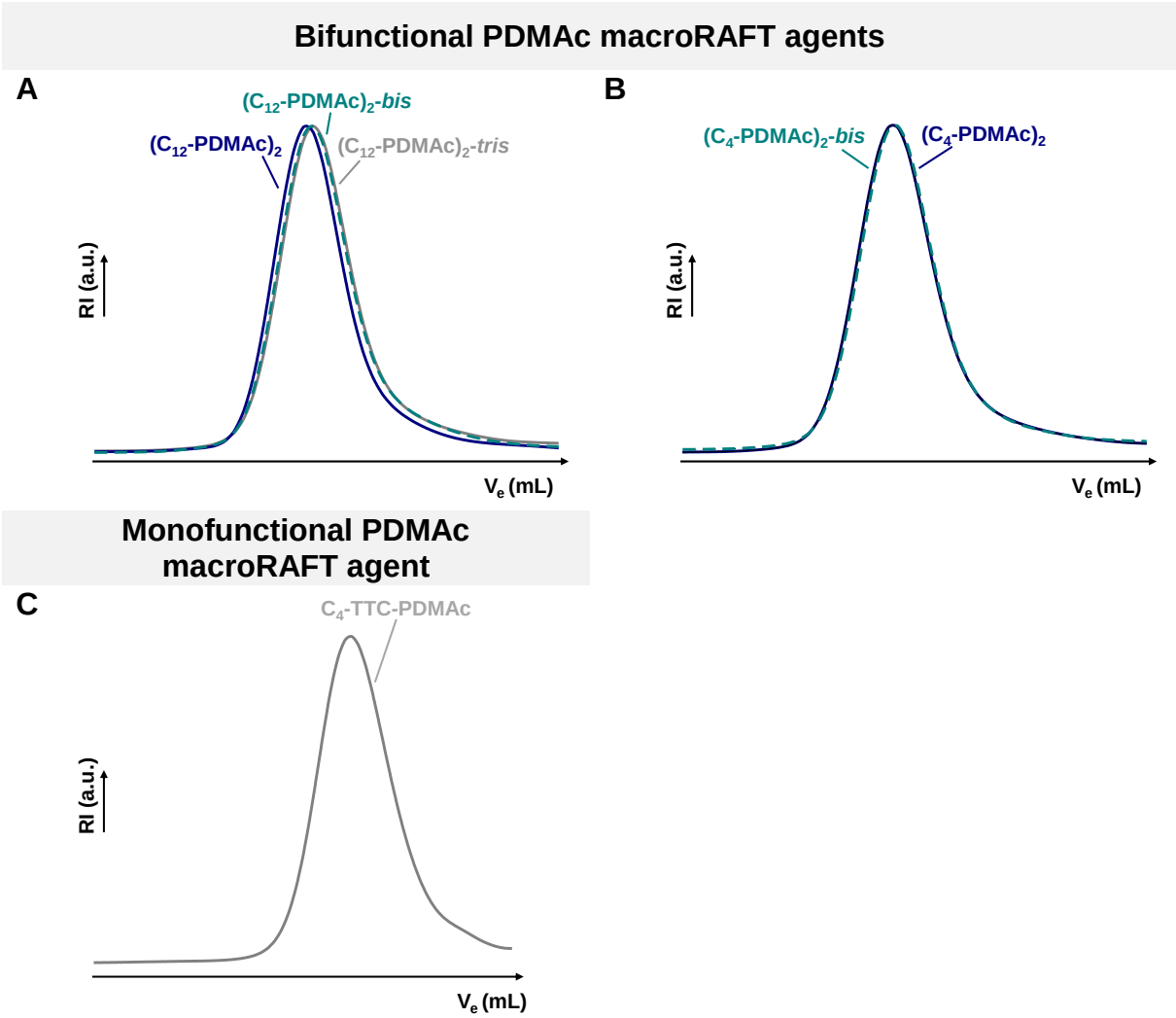


Figure S1. SEC chromatograms in DMF of the bifunctional macroRAFT agents $(C_{12}$-TTC-PDMAc$)_2$-BA (**A**), bifunctional macroRAFT agents $(C_4$-TTC-PDMAc$)_2$-BA (**B**) and monofunctional macroRAFT agent C_4-TTC-PDMAc (**C**).

V. 3. 2. Dispersion polymerizations of DAAm and copolymer characterizations

i) Comparison of polymerizations with and without stirring

Table S2. Experimental conditions and results for the aqueous dispersion polymerizations of DAAm in the presence of the macroRAFT agent (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA at α = 28%[a]

Entry	MacroRAFT agent	[macro RAFT]$_0$ (mmol L^{-1})	[macro RAFT]$_0$ (g L^{-1})	[ACPA]$_0$ (mmol L^{-1})	time (min)	conv.[b] (%)	$DP_{n/arm}$[c] PDAAm	$M_{n,th}$[c] (kg mol^{-1})	$M_{n,PMMA}$[d] (kg mol^{-1})	$Đ$[d]
				Stirred polymerization (500 rpm)						
A	(C_{12}-PDMAc)$_2$	2.6	22	0.8	170	95	121	49.4	43.1	1.27
B	(C_{12}-PDMAc)$_2$	3.9	34	0.8	134	96	81	36.1	31.6	1.27
C	(C_{12}-PDMAc)$_2$	8.1	70	0.8	199	90	39	21.6	19.9	1.25
				Unstirred polymerization						
D	(C_{12}-PDMAc)$_2$-*bis*	2.0	20	0.7	112	97	140	56.0	67.0	4.00
E	(C_{12}-PDMAc)$_2$	3.9	33	0.8	117	91	79	35.1	32.0	1.21
F	(C_{12}-PDMAc)$_2$-*bis*	7.6	67	0.9	205	97	49	25.3	21.5	1.34

[a] Polymerization conditions: T = 70 °C, [DAAm]$_0$ = 10 wt%, α (BA) = 28%. [b] Monomer conversion determined by ^{1}H NMR. [c] Theoretical number-average degree of polymerization, $DP_{n/arm\ PDAAM}$, and number-average molar mass, $M_{n,th}$, calculated using the experimental conversion and using $M_{n,NMR}$ for the PDMAc block (**Table S1**). [d] Number-average molar mass and dispersity $M_{n,PMMA}$, $Đ$, determined by SEC in DMF (+ LiBr 1g L^{-1}) with a PMMA calibration.

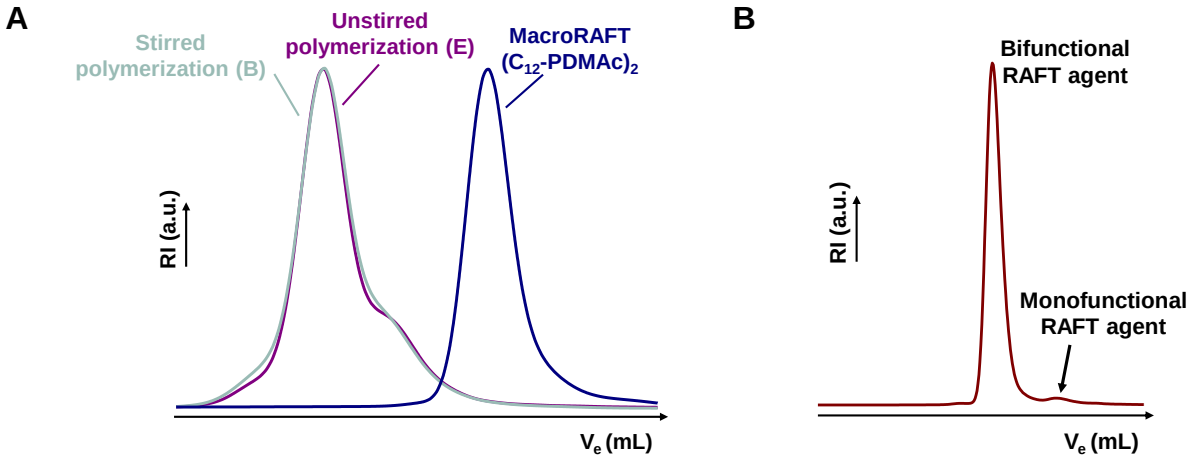


Figure S2. (**A**) SEC chromatograms for block copolymers B and E (**Table S2**) prepared by dispersion polymerization of DAAm in water at 70 °C, at α = 28% with the macroRAFT agent C_{12}-PDMAc with and without stirring the polymerization medium. The distribution under the shoulder in the lower molar mass range is attributed to the presence of monofunctional chains (AB diblock copolymers) that come from impurities in the commercial RAFT agent (C_{12}-TTC)$_2$-BA as displayed on the SEC chromatogram in THF of the commercial RAFT agent (C_{12}-TTC)$_2$-BA (**B**).

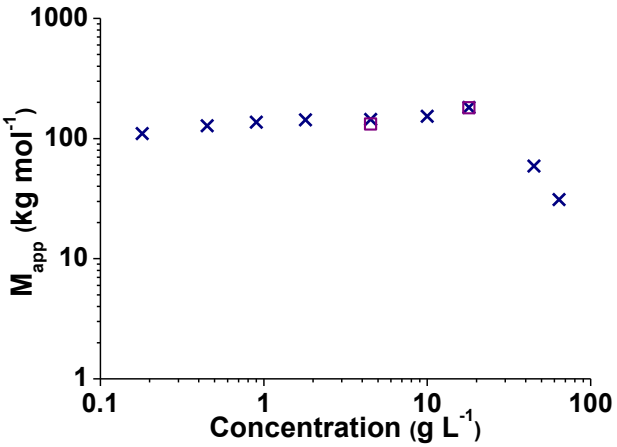
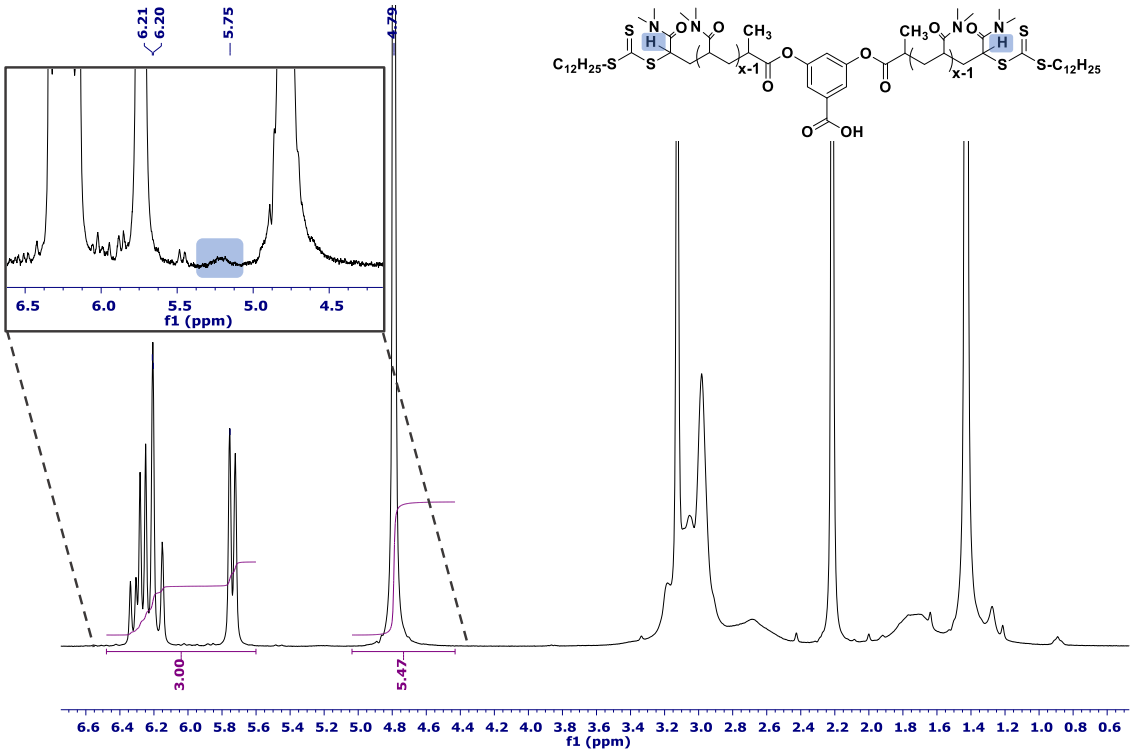


Figure S3. Evolution of the apparent molar mass M_{app} of macroRAFT agent $(C_{12}\text{-PDMAc})_2$-*bis* at α = 78% at 20 °C (×) and 70 °C (□) as a function of the polymer concentration obtained by light scattering in water ([NaCl] = 0.01 mol L^{-1}).

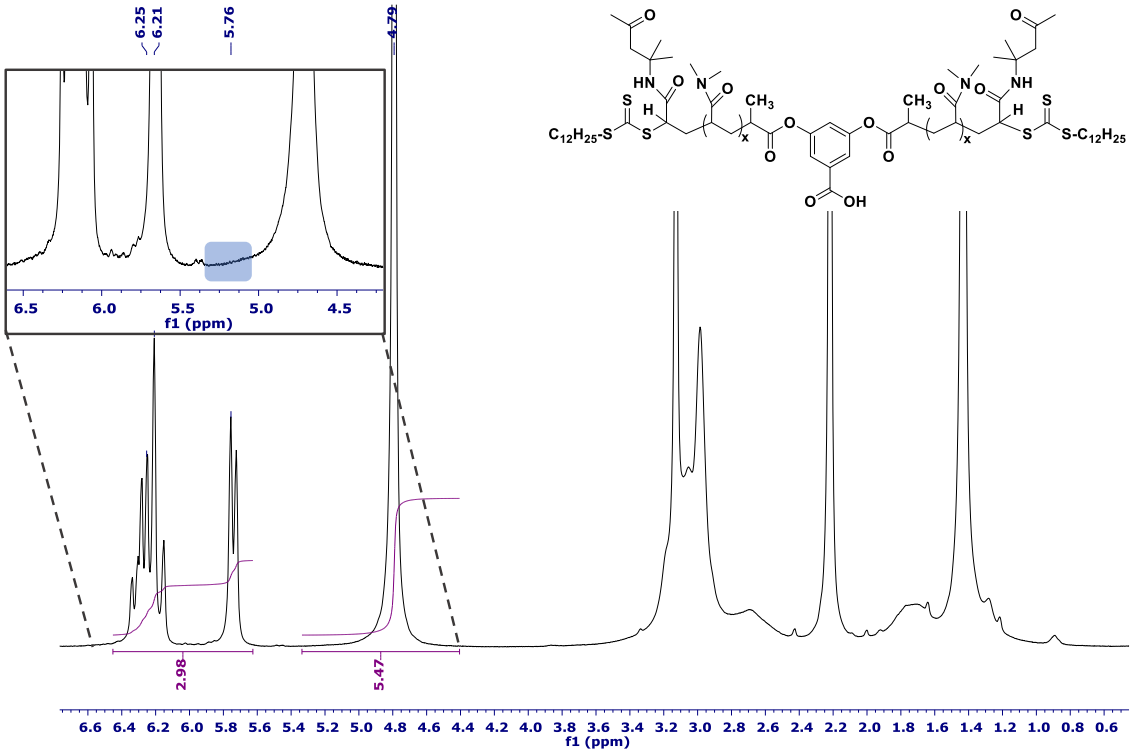
ii) Kinetic monitoring

^{1}H NMR-monitoring at early stages of the polymerization

A **t = 0 min** (analysis recorded at 30 °C)



t = 5 min (analysis recorded at 30 °C)



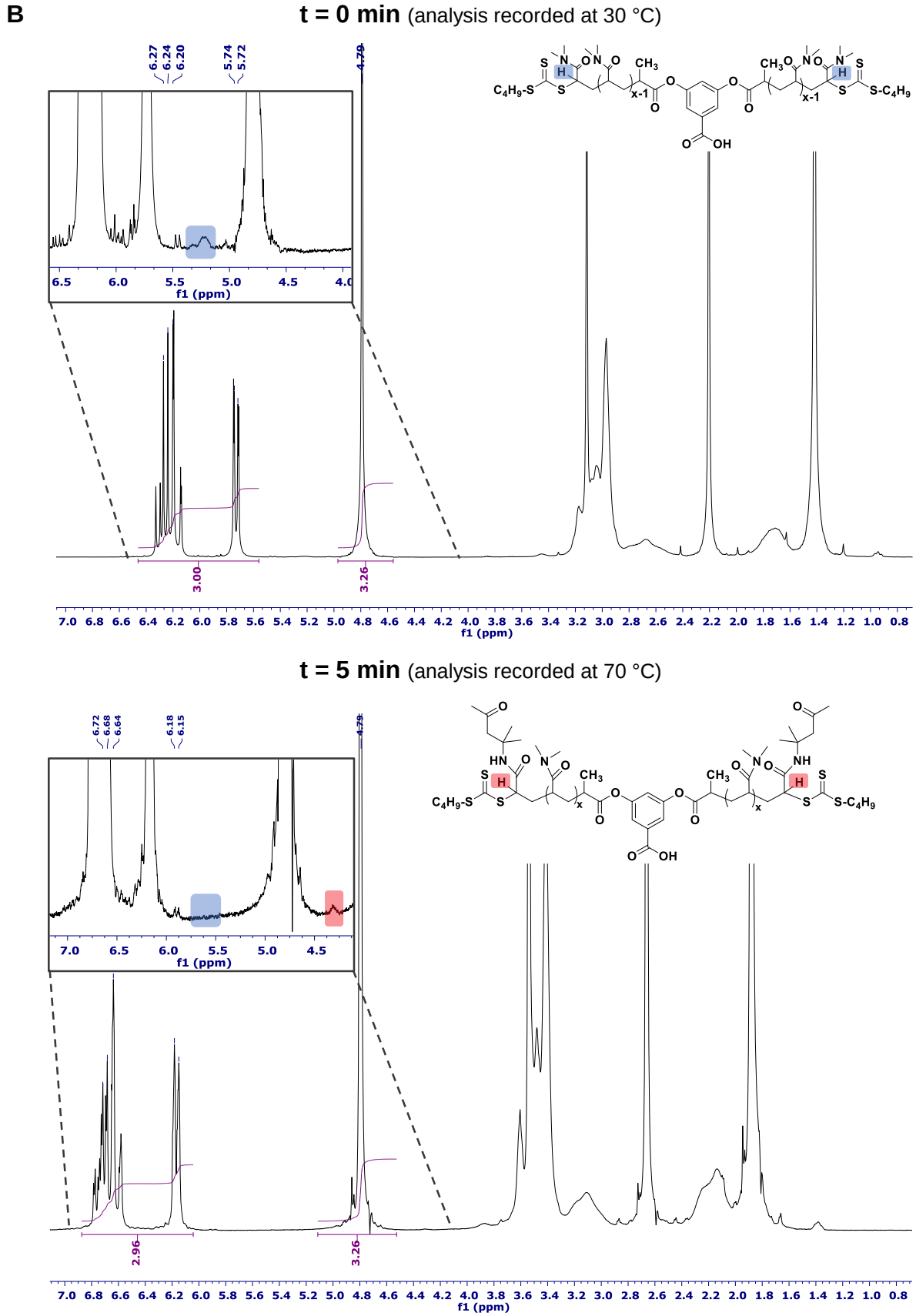


Figure S4. ^{1}H NMR in D_2O of the initial polymerization medium before polymerization and after 5 min of polymerization (*i.e.* low monomer conversion) showing the complete consumption of the macroRAFT agent $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA (**A**) and macroRAFT agent $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA (**B**) and indicating the formation of triblock copolymers at very low monomer conversions.

RAFT dispersion polymerizations of DAAm in D_2O with the macroRAFT agents (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA and (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA were monitored by ^{1}H NMR analysis. It appeared that the characteristic signal of the methine proton of the last PDMAc unit (adjacent to the trithiocarbonate, TTC, moiety) disappeared at very low monomer conversions (< 5%), indicating a complete consumption of the macroRAFT agents at low monomer conversions. In addition, for the macroRAFT agent (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA, the apparition of the characteristic signal of the methine proton of the PDAAm unit adjacent to the TTC moiety was clearly visible at 4.35 ppm. For the macroRAFT agent (C_{12}-TTC-PDMAc)$_2$-BA, this signal was not directly visible on the spectrum in D_2O but could be observed after drying out the sample and analyzing it in acedone-d_6. This attests a very efficient transfer reaction on both TTC moieties of the macroRAFT agents and confirms the formation of symmetric block copolymers (triblocks in both cases) at the very early stages of the polymerization.

Complementary light scattering analyses of the triblock copolymers

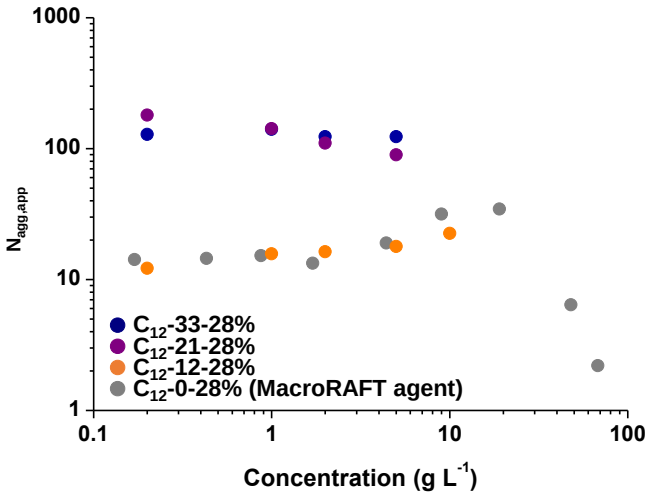


Figure S5. Evolution of the apparent aggregation number, N_{agg} as a function of the polymer concentration obtained by static light scattering at 20 °C in water for block copolymers with $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 12, 21 and 33 prepared by dispersion polymerization of DAAm in D_2O at 70 °C with the macroRAFT agent (C_{12}-PDMAc)$_2$-*tris* at α = 28% without stirring (see **Table 1**). For instance $N_{agg,C12\text{-}12\text{-}28\%}$ was calculated with, N_{agg} = M_{app} (particles) / M_w (C_{12}-12-28%) with $M_w = M_{n,th}$ (C_{12}-12-28%) × $Đ$ = 12.9 × 1.20 = 15.5 kg mol^{-1}.

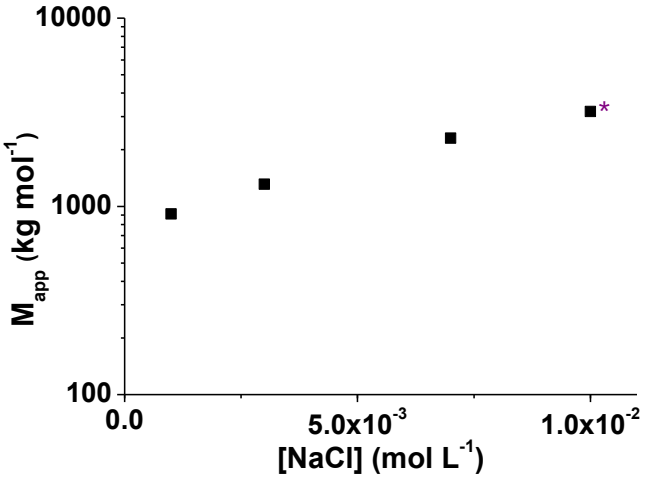


Figure S6. Evolution of the apparent molar mass M_{app} as a function of the NaCl concentration obtained by static light scattering at 10 g L^{-1} and 20 °C in water for block copolymer C_{12}-33-28% prepared by dispersion polymerization of DAAm in D_2O at 70 °C with the macroRAFT agent $(C_{12}\text{-PDMAc})_2$-*tris* at α = 28% without stirring (see **Table 1**). The asterisk (*) indicates that the sample precipitate after 24 hours at rest.

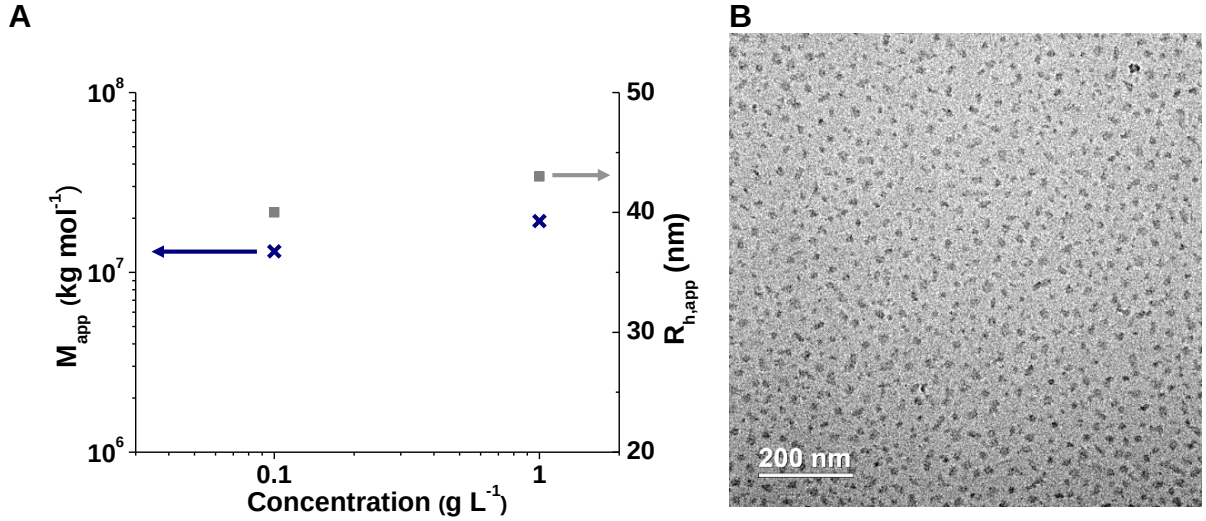


Figure S7. Evolution of the apparent molar mass M_{app} (✕) and hydrodynamic radius $R_{h,app}$ (■) of entry C (**Table S2**), obtained by static light scattering at 20 °C in water ([NaCl] = 0.01 mol L^{-1}) (**A**) and its cryo-TEM image in water at 1 wt% (**B**). The sample, with a $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 39, has been prepared by the dispersion polymerization of DAAm with the macroRAFT agent C_{12}-PDMAc under stirring at 70 °C and α = 28%.

*The particles corresponding to entry C in **Table S2** had a radius of ~ 10 nm according to cryo-TEM. However, they do not seem to be perfectly spherical (**Figure S7B**). Moreover, light scattering revealed that they exhibited a very high molecular weight of 1.5 × 10^7 g mol^{-1} and that their hydrodynamic radius was actually much larger ($R_{h,app}$ = 38 nm) than the value determined by cryo-TEM. The discrepancy between cryo-TEM and DLS could be attributed to*

the facts that 1) the contrast of the water-swollen corona is too low to be visible by cryo-TEM so that only the less hydrated core is imaged, and 2) DLS and cryo-TEM determine respectively z- or n-average values. Overall, the extremely large $R_{h,app}$ of the particles compared to the maximum theoretical length of the stretched block ($R_{h,max} = DP_{n/arm} \times 0.25 = 20$ nm), their very high molecular weight and their not perfectly spherical shape suggest that they consist of aggregates of a few bridged flower-like micelles.

V. 3. 3. Parameters affecting phase separation and their consequence on polymerization control

i) Impact of the macroRAFT agent concentration

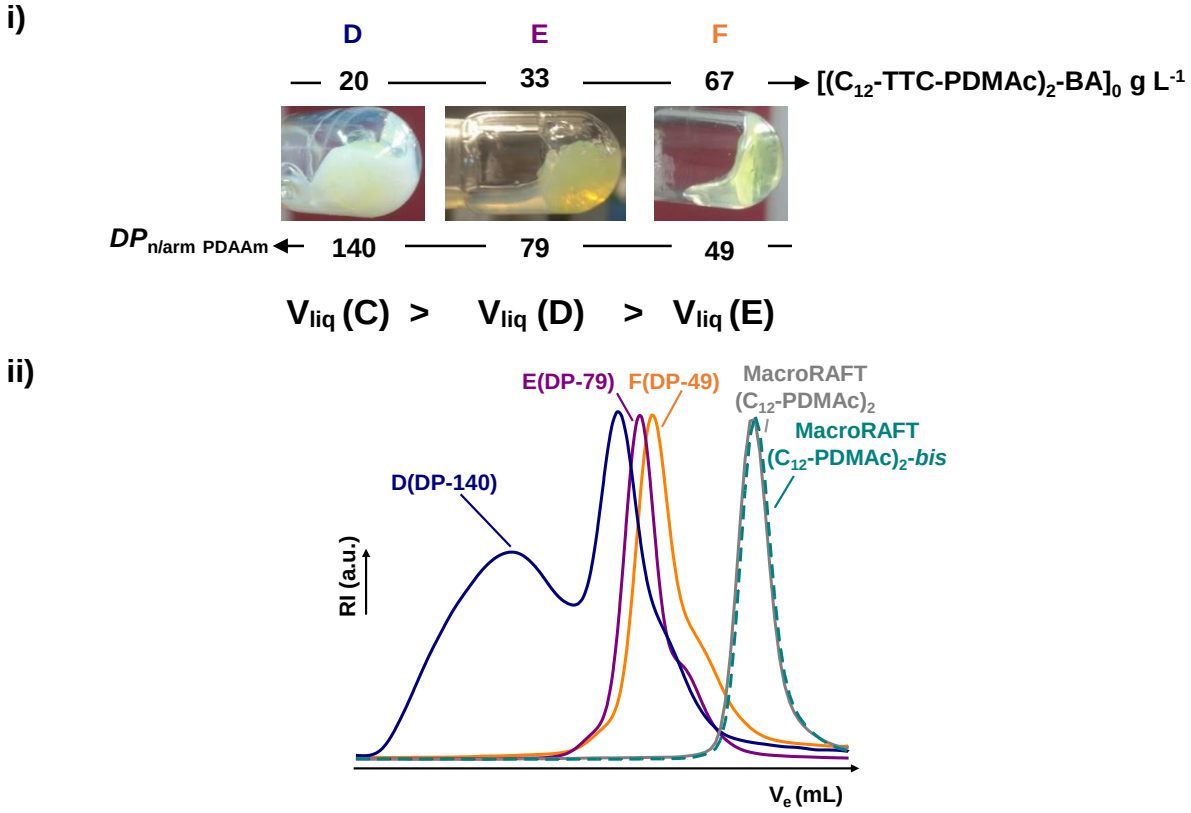


Figure S8. i) Macroscopic aspect of block copolymers D, E and F (**Table S2**) prepared by dispersion polymerization of DAAm in water at 70 °C and at α = 28% with the macroRAFT agent $(C_{12}$-TTC-PDMAc$)_2$-BA (respectively with $[(C_{12}$-TTC-PDMAc$)_2$-BA$]_0$ = 20, 33 and 67 g L^{-1}) without stirring the polymerization, and **ii**) their SEC chromatograms.

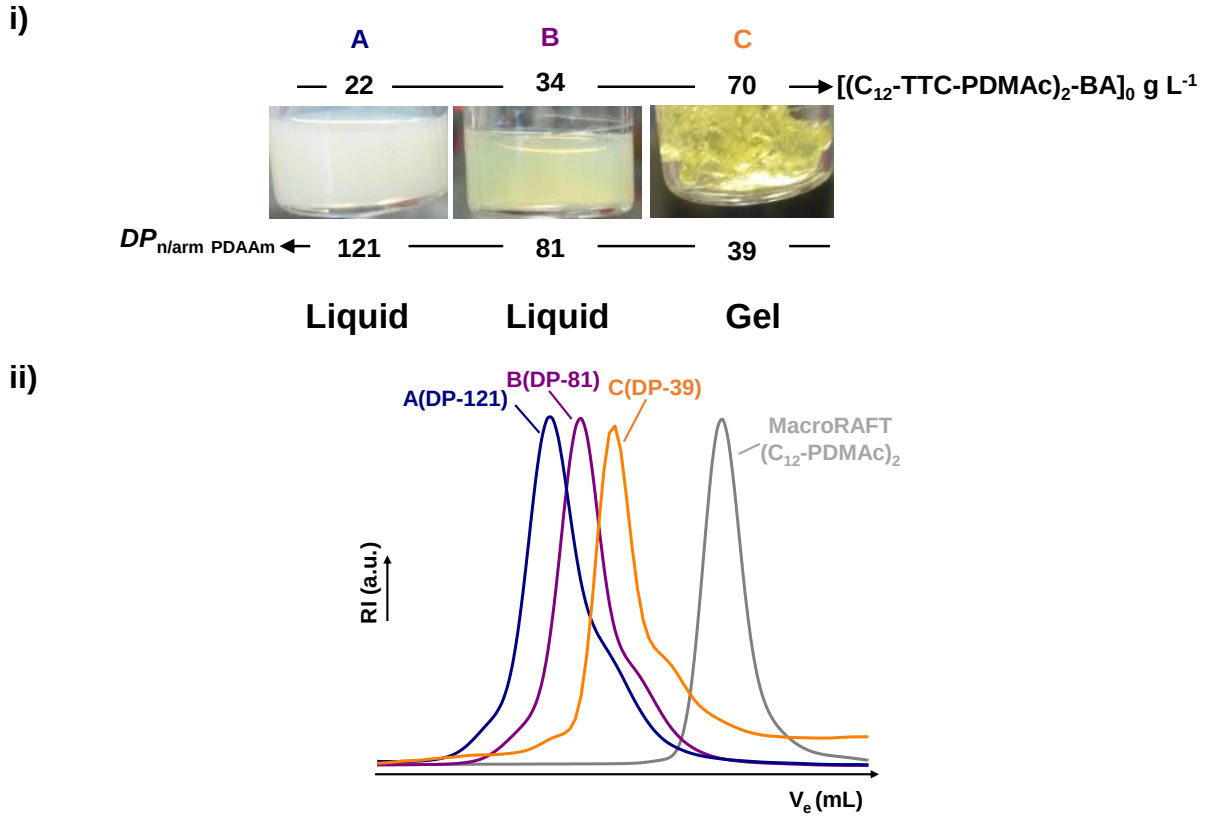


Figure S9. i) Macroscopic aspect of block copolymers A, B and C (**Table S2**) prepared by dispersion polymerization of DAAm in water at 70 °C and at α = 28% with macroRAFT agent $(C_{12}\text{-PDMAc})_2$ (respectively with $[(C_{12}\text{-PDMAc})_2]_0$ = 22, 34 and 70 g L^{-1}) with stirring the polymerization, and **ii**) their SEC chromatograms.

ii) Impact of the macroRAFT agent ionization degree (α)

Table S3. Kinetic monitoring of the formation of BAB triblock copolymers: unstirred dispersion polymerizations of DAAm in D_2O in the presence of the symmetric macroRAFT agent $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA at α = 45% and $[(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2\text{-BA}]_0$ = 69 g L^{-1} [a]

Entry	conv.[b] (%)	C(polym) (g L^{-1})	$DP_{n/arm}$ PDAAm [c]	$M_{n,th}$ [c] (kg mol^{-1})	$M_{n,PMMA}$ [d] (kg mol^{-1})	Đ [d]	Phase sep.[e]
C_{12}-10-45%	21	98	10	12.2	9.1	1.18	no
C_{12}-21-45%	44	128	21	16.0	12.6	1.23	no
C_{12}-33-45%	67	159	33	19.8	15.4	1.21	no

[a] Polymerization conditions: T = 70 °C, $[DAAm]_0$ = 10 wt%, α (BA) = 45%, $M_{n,NMR}$ ($(C_{12}\text{-PDMAc})_2$-*tris*) = 8.7 kg mol^{-1}, $[(C_{12}\text{-PDMAc})_2\text{-}tris]_0$ = 69 g L^{-1} = 8 mmol L^{-1}, $[ACPA]_0$ = 0.9 mmol L^{-1}. [b] Monomer conversion determined by ^1H NMR. [c] Theoretical number-average degree of polymerization, $DP_{n/arm\ PDAAm}$, and number-average molar mass, $M_{n,th}$, calculated using the experimental conversion and using $M_{n,NMR}$ for the PDMAc block (**Table S1**). [d] Number-average molar mass and dispersity $M_{n,PMMA}$, Đ, determined by SEC in DMF (+ LiBr 1 g L^{-1}) with a PMMA calibration. [e] Macroscopic phase separation.

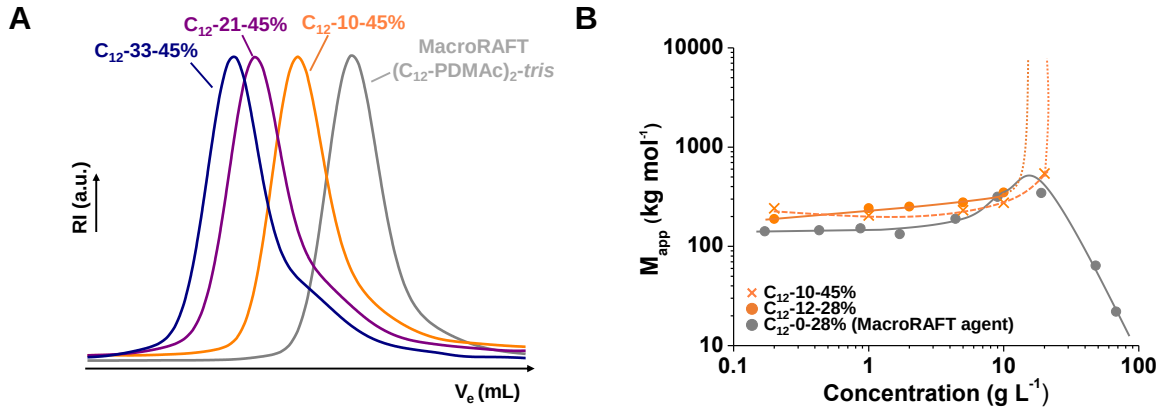


Figure S10. (**A**) SEC chromatograms for block copolymers with $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 10, 21 and 33 prepared by dispersion polymerization of DAAm in D_2O at 70 °C with the macroRAFT agent $(C_{12}\text{-PDMAc})_2$-*tris* at α = 45 % without stirring the polymerization (see **Table S3**) and (**B**) the evolution of the apparent molar mass M_{app} as a function of the polymer concentration obtained by light scattering at 20 °C in water for block copolymers with $DP_{n/arm\ PDAAm}$ ~ 10 synthesized in D_2O without stirring at α = 28 and 45 %. The solid lines are guide for the eyes. Dotted lines indicate precipitation of the sample caused by the addition of salt for LS analysis ([NaCl] = 0.01 mol L^{-1}).

iii) Comparison of the bifunctional C_{12} and C_4-macroRAFT agents

Monitoring of a typical BAB PISA in the presence of the macroRAFT agent $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA

Table S4. Kinetic monitoring of the formation of BAB triblock copolymers: unstirred dispersion polymerizations of DAAm in D_2O in the presence of the symmetric macroRAFT agent $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA and $[(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2\text{-BA}]_0$ = 70 g L^{-1} [a]

Entry	MacroRAFT agent	conv.[b] (%)	C(polym)$_0$ (g L^{-1})	$DP_{n/arm\ PDAAm}$[c]	$M_{n,th}$[c] (kg mol^{-1})	$M_{n,PMMA}$[d] (kg mol^{-1})	Đ[d]	Phase sep.[e]
				α = 28%				
C_4-10-28%	$(C_4\text{-PDMAc})_2$	19	98	10	12.1	8.0	1.25	yes*
C_4-20-28%	$(C_4\text{-PDMAc})_2$	41	128	20	15.9	9.9	1.38	yes
				α = 45%				
C_4-11-45%	$(C_4\text{-PDMAc})_2$	20	100	11	12.4	8.0	1.23	no
C_4-20-45%	$(C_4\text{-PDMAc})_2$-*bis*	42	129	20	15.7	9.7	1.27	no
C_4-32-45%	$(C_4\text{-PDMAc})_2$-*bis*	65	160	32	19.4	13.0	1.27	yes

[a] Polymerization conditions: T = 70 °C, $[DAAm]_0$ = 10 wt%, $M_{n,NMR}$ $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA ~ 9 kg mol^{-1}, $[(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2\text{-BA}]_0$ = 70 g L^{-1} = 8 mmol L^{-1}, $[ACPA]_0$ = 0.9 mmol L^{-1}. [b] Monomer conversion determined by ^1H NMR. [c] Theoretical number-average degree of polymerization, $DP_{n/arm\ PDAAm}$, and number-average molar mass, $M_{n,th}$, calculated using the experimental conversion and using $M_{n,NMR}$ for the PDMAc block (**Table S1**). [d] Number-average molar mass and dispersity $M_{n,PMMA}$, Đ, determined by SEC in DMF (+ LiBr 1 g L^{-1}) with a PMMA calibration. [e] Macroscopic phase separation. * Thermo-reversible phase separation was observed: homogeneous sample at 25 °C that phase-separates at 70 °C.

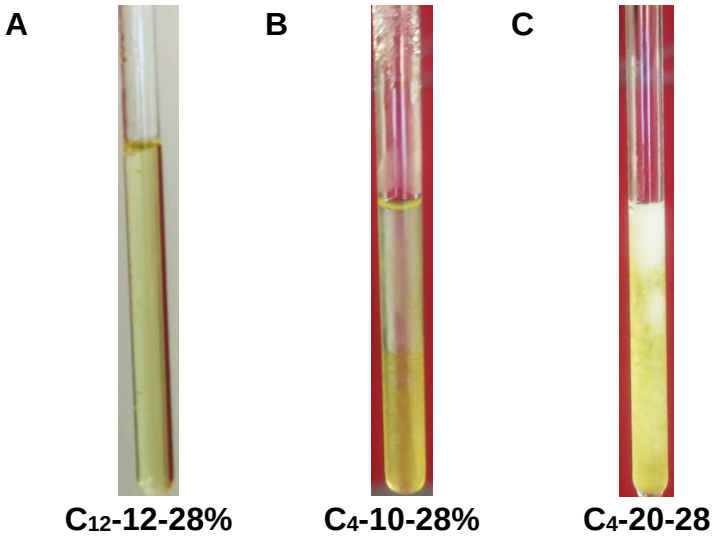
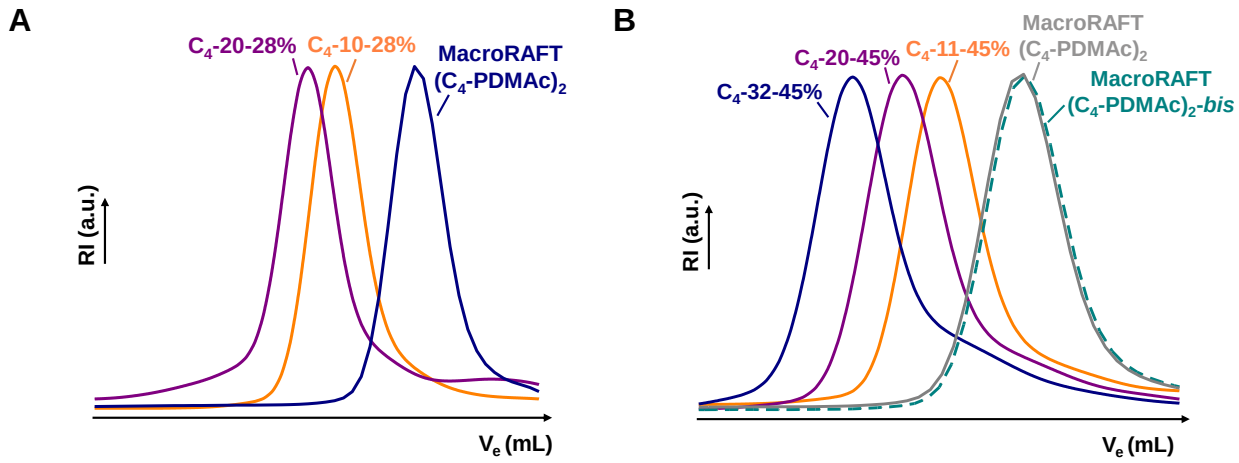


Figure S11. Photographs of the dispersion polymerizations of DAAm in D_2O at 70 °C conducted with $[macroRAFT]_0$ = 70 g L^{-1} at α = 28%. (**A**) macroRAFT agent $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA (conv.= 25%, C_{12}-12-28% in **Table 1**), (**B**) macroRAFT agent $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA (conv.= 19%, C_4-10-28%) and (**C**) macroRAFT agent $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA (conv.= 41%, C_4-20-28% in **Table S4**).



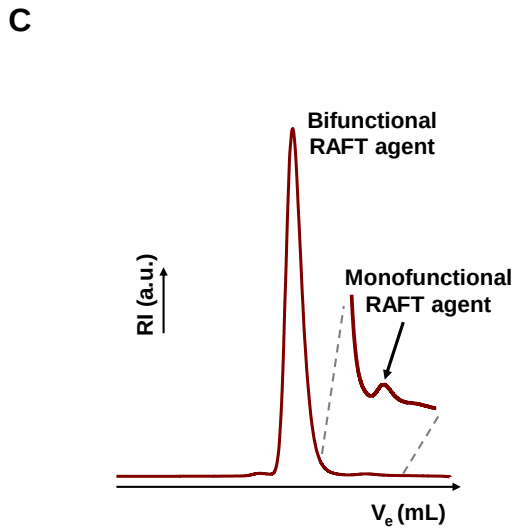
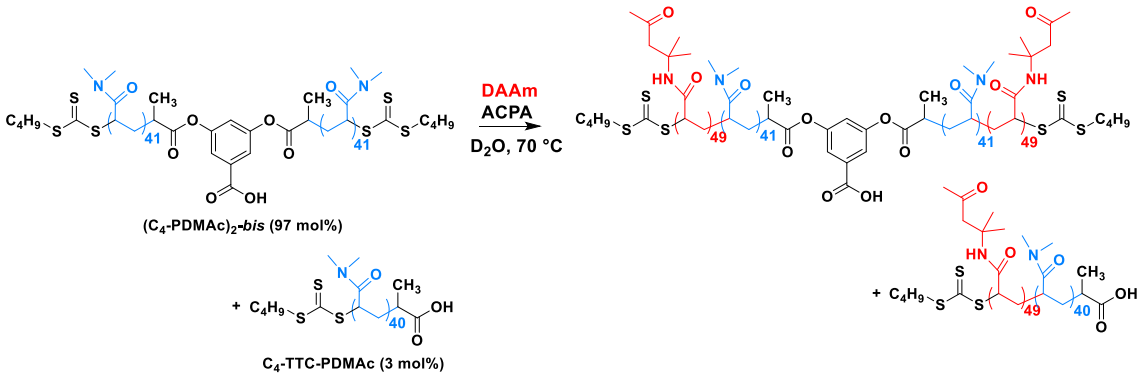


Figure S12. (**A**) SEC chromatograms for block copolymers with $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 10 and 20 prepared by dispersion polymerization of DAAm in D_2O at 70 °C with the macroRAFT agent $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA at α = 28% without stirring the polymerization (see **Table S4**). (**B**) SEC chromatograms for block copolymers with $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 11, 20 and 32 prepared by dispersion polymerization of DAAm in D_2O at 70 °C with macroRAFT agent $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA at α = 45% without stirring the polymerization (see **Table S4**). The distribution under the shoulder in the lower molar mass range is attributed to the presence of monofunctional chains (AB diblock copolymers) that come from impurities in the RAFT agent $(C_4\text{-TTC})_2$-BA as displayed on the SEC chromatogram in THF of the RAFT agent $(C_4\text{-TTC})_2$-BA (**C**).

Synthesis of a BAB copolymer in presence of a mixture of bifunctional and monofunctional C_4-PDMAc macroRAFT agents



Scheme S2. Reaction scheme for the synthesis of PDAAm-*b*-PDMAc-*b*-PDAAm BAB triblock copolymer in the presence of PDAAm-*b*-PDMAc dibloc copolymer by PISA in D_2O.

Table S5. Experimental conditions and results for the unstirred dispersion polymerization of DAAm in D_2O in the presence of bifunctional macroRAFT agent (C_4-TTC-PDMAc)$_2$-BA, and monofunctional macroRAFT agent C_4-TTC-PDMAc at α = 28%.[a]

MacroRAFT agents		conv.[b] (%)	C(polym)$_0$ (g L^{-1})	$DP_{n/arm}$[c] PDAAm	$M_{n,th\ BAB}$[c] (kg mol^{-1})	$M_{n,th\ AB}$[c] (kg mol^{-1})	$M_{n,PMMA}$[d] (kg mol^{-1})	$Đ$[d]	Phase sep.[e]
Entry	mol%								
(C_4-PDMAc)$_2$-*bis*	97	97	197	49	25.4	12.4	18.2	1.30	yes
C_4-TTC-PDMAc	3								

[a] Polymerization conditions: T = 70 °C, [DAAm]$_0$ = 10 wt%, $M_{n,NMR}$ ((C_4-PDMAc)$_2$-*bis*) = 8.8 kg mol^{-1}, $M_{n,NMR}$ (C_4-TTC-PDMAc) = 4.1 kg mol^{-1}, [macroRAFT]$_0$ = 70 g L^{-1} = 8 mmol L^{-1}, [ACPA]$_0$ = 0.9 mmol L^{-1}. [b] Monomer conversion determined by ^{1}H NMR. [c] Theoretical number-average degree of polymerization, $DP_{n/arm\ PDAAm}$, and number-average molar mass, $M_{n,th}$, calculated using the experimental conversion and using $M_{n,NMR}$ for the PDMAc block (**Table S1**). [d] Number-average molar mass and dispersity $M_{n,PMMA}$, $Đ$, determined by SEC in DMF (+ LiBr 1 g L^{-1}) with a PMMA calibration. [e] Macroscopic phase separation.

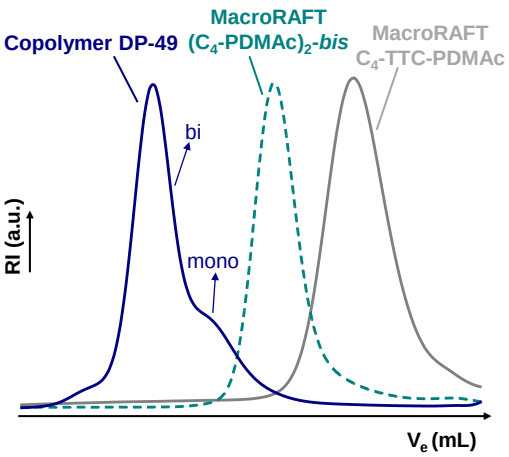


Figure S13. SEC chromatograms for block copolymer with $DP_{n/arm\ PDAAm}$ = 49 prepared by dispersion polymerization of DAAm in D_2O at 70 °C with a mixture of bifunctional and monofunctional macroRAFT agents at α = 28% without stirring the polymerization (see **Table S5**).

References

(1) Gao, C.; Li, S.; Li, Q.; Shi, P.; Shah, S. A.; Zhang, W. Polym. Chem. **2014**, *5*, 6957.

(2) Gao, C.; Wu, J.; Zhou, H.; Qu, Y.; Li, B.; Zhang, W. Macromolecules **2016**, *49*, 4490.

(3) Qu, Y.; Wang, S.; Khan, H.; Gao, C.; Zhou, H.; Zhang, W. Polym. Chem. **2016**, *7*, 1953.

(4) Wang, W.; Gao, C.; Qu, Y.; Song, Z.; Zhang, W. Macromolecules **2016**, *49*, 2772.

(5) Biais, P.; Beaunier, P.; Stoffelbach, F.; Rieger, J. Polym. Chem. **2018**, *9*, 4483.

(6) Grazon, C.; Rieger, J.; Sanson, N.; Charleux, B. Soft Matter **2011**, *7*, 3482.

(7) Zhang, W.; D'Agosto, F.; Boyron, O.; Rieger, J.; Charleux, B. Macromolecules **2012**, *45*, 4075.

(8) Jones, E. R.; Mykhaylyk, O. O.; Semsarilar, M.; Boerakker, M.; Wyman, P.; Armes, S. P. Macromolecules **2016**, *49*, 172.

(9) Brunel, F.; Lesage de la Haye, J.; Lansalot, M.; D'Agosto, F. J. Phys. Chem. B **2019**, *123*, 6609.

(10) Chassenieux, C.; Nicolai, T.; Benyahia, L. Curr. Opin. Colloid Interface Sci. **2011**, *16*, 18.

(11) Annable, T.; Buscall, R.; Ettelaie, R.; Whittlestone, D. J. Rheol. **1993**, *37*, 695.

(12) Charbonneau, C.; De Souza Lima, M. M.; Chassenieux, C.; Colombani, O.; Nicolai, T. Phys. Chem. Chem. Phys. **2013**, *15*, 3955.

(13) Laflèche, F.; Nicolai, T.; Durand, D.; Gnanou, Y.; Taton, D. Macromolecules **2003**, *36*, 1341.

(14) Semenov, A. N.; Joanny, J.-F.; Khokhlov, A. R. Macromolecules **1995**, *28*, 1066.

(15) Pham, Q. T.; Russel, W. B.; Thibeault, J. C.; Lau, W. Macromolecules **1999**, *32*, 2996.

(16) Laflèche, F.; Durand, D.; Nicolai, T. Macromolecules **2003**, *36*, 1331.

(17) Nicolai, T.; Colombani, O.; Chassenieux, C. Soft Matter **2010**, *6*, 3111.

(18) Halperin, A.; Alexander, S. Macromolecules **1989**, *22*, 2403.

(19) Rieger, J. Macromol. Rapid Commun. **2015**, *36*, 1458.

(20) Rieger, J.; Stoffelbach, F.; Bui, C.; Alaimo, D.; Jérôme, C.; Charleux, B. Macromolecules **2008**, *41*, 4065.

(21) Cameron, G. G. Polym. Int. **1995**, *38*, 106.

(22) Chassenieux, C.; Nicolai, T.; Durand, D. Macromolecules **1997**, *30*, 4952.

(23) Byard, S. J.; Williams, M.; McKenzie, B. E.; Blanazs, A.; Armes, S. P. Macromolecules **2017**, *50*, 1482.

(24) Mellot, G.; Beaunier, P.; Guigner, J.-M.; Bouteiller, L.; Rieger, J.; Stoffelbach, F. Macromol. Rapid Commun. **2018**, *40*, 1800315.

(25) Wang, X.; Zhou, J.; Lv, X.; Zhang, B.; An, Z. Macromolecules **2017**, *50*, 7222.

(26) Voorhaar, L.; De Meyer, B.; Du Prez, F.; Hoogenboom, R. Macromol. Rapid Commun. **2016**, *37*, 1682.

(27) Michielsen, S. In *Polymer Handbook*; A Wiley-Interscience publication; John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1999**; VII/547.

(28) Brown, W. *Dynamic Light Scattering: The Method and Some Applications*; Oxford University Press: New York, **1993**.

(29) Patterson, J. P.; Robin, M. P.; Chassenieux, C.; Colombani, O.; O'Reilly, R. K. Chem. Soc. Rev. **2014**, *43*, 2412.

(30) Lesage de La Haye, J.; Guigner, J.-M.; Marceau, E.; Ruhlmann, L.; Hasenknopf, B.; Lacôte, E.; Rieger, J. Chem. – Eur. J. **2015**, *21*, 2948.

(31) Dubochet, J.; Adrian, M.; Chang, J.-J.; Homo, J.-C.; Lepault, J.; McDowall, A. W.; Schultz, P. Q. Rev. Biophys. **1988**, *21*, 129.

CHAPITRE 4

Thermoresponsive dynamic BAB block copolymer networks synthesized by aqueous PISA in one-pot

Présentation du chapitre

Dans le chapitre précédent, le mécanisme de formation de copolymères triblocs BAB au cours de la PISA a été étudié. Ce travail a notamment mis en évidence que les copolymères PDAAm-*b*-PDMAc-*b*-PDAAm s'assemblaient sous forme de micelles fleurs connectées pouvant former un réseau tridimensionnel *non dynamique* à forte concentration. Dans le chapitre bibliographique (section II.3.), il a été vu que l'association de copolymères triblocs BAB pouvait être rendu dynamique en incorporant un comonomère hydrophile dans le bloc hydrophobe. Ainsi, dans cette nouvelle étude sur le système BAB PDAAm/PDMAc, des réseaux de micelles fleurs *dynamiques* ont été synthétisés grâce à l'incorporation d'unités monomères DMAc dans les blocs B, menant à la formation de copolymères thermosensibles. L'influence du taux de DMAc dans les blocs hydrophobes, de la longueur des blocs et de la température sur les propriétés rhéologiques des dispersions a été étudiée par des observations macroscopiques et des mesures de rhéologie.

Contents

I. Introduction **161**

II. Experimental section **164**

III. Results and discussion **166**

III. 1. Synthesis of dynamic associative BAB copolymers in water 166
III. 2. Influence of the copolymer composition on viscosity 172
III. 3. Thermoresponsive behavior 175
III. 3. 1. Observations 175
III. 3. 2. Discussion 179

IV. Conclusion **182**

V. Supporting information **183**

V. 1. Materials 183
V. 2. Characterization techniques 183
V. 3. Additional data 186

References **191**

I. Introduction

In the last decade, polymeric systems that exhibit temperature-induced changes in viscosity or true sol-gel transitions, such as thermoresponsive physical hydrogels, have found large interest for various applications.[1,2] In particular in the biomedical field,[3] thermoresponsive hydrogels have been designed as smart drug delivery systems that are able to release the drug on demand by a reversible volume-phase transition or sol-gel transition triggered by a change in temperature.[4–7] Another important application of thermoresponsive hydrogels is their use as injectable gels, for instance for tissue engineering: liquid at room temperature they become gel-like at body temperature.[8–10] Thermoresponsive hydrogels are generally based on water-soluble polymeric chains to which thermoresponsive moieties are linked, either grafted along the polymer chain or at their end.[1,2] One of the simplest architectures are BAB triblock copolymers, where the A block is water-soluble and the B block is a thermoresponsive polymer, exhibiting either a lower or upper critical solution temperature (LCST or UCST).[11–13] The LCST behaviour has its origin in a coil-globule transition of the polymer chains that occurs above a critical and concentration-dependant temperature caused by a decrease in solvation of the polymer. The first and most studied LCST-type polymer is poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAm), which exhibits a sharp coil-globule transition and a LCST at 32 °C.[14] BAB triblock copolymers with PNIPAm B blocks, for instance PNIPAm-*b*-PDMAc-*b*-PNIPAm triblock copolymers have been used to form thermoresponsive hydrogels, for which the gelation temperature and mechanical properties depend on the polymer concentration and the length of the middle block.[9]

As previously described in Chapter 1 (section II.2) and reminded in Chapter 3, at thermodynamic equilibrium, BAB triblock copolymers with permanently hydrophobic B blocks self-assemble in water in dilute conditions into flower-like micelles, while at high concentration they form larger aggregates which eventually percolate into a macroscopic water-swollen network.[15,16] For so-called "dynamic systems" at equilibrium, the exchange of the B blocks between the hydrophobic micellar cores occurs continuously and the rheological properties of the BAB dispersion are controlled both by the exchange rate of the B blocks and the amount of bridges between individual micelles. Indeed, the relaxation time τ of the network is directly correlated to the exchange time of the B blocks, whereas the modulus (G_e) is proportional to the amount of elastically active chains (*i.e.* chains forming bridges according to the theory of the rubber elasticity).[15–20] The viscosity of the network η is the product of τ and G_e and is therefore impacted both by the exchange rate of the B blocks and by the number of

bridges. It must be stressed that most amphiphilic block copolymers form out-of-equilibrium, *i.e.* "frozen", structures in aqueous medium: the exchange of B blocks is too slow compared to the experimental time-window because the B blocks are not sufficiently mobile (high T_g) and/or too hydrophobic to exchange.[21] It has however been shown that the exchange dynamics of the B blocks can be controlled by the insertion of hydrophilic units within the associative B blocks, leading to polymers exhibiting pH,[22–25] or more rarely temperature (T)-sensitive[25] rheological properties.

In Chapter 2, we reported[26] the first successful synthesis of well-defined BAB triblock copolymers by PISA in water leading to colloidally stable dispersions. In that work, a poly(*N*,*N*-dimethylacrylamide) (PDMAc) macroRAFT agent was first synthesized in DMF and then chain-extended with two poly(diacetone acrylamide) (PDAAm) lateral blocks by RAFT polymerization in water. In a subsequent study, described in Chapter 3, we demonstrated that nanometric aggregates of bridged flower-like micelles were formed in stirred polymerization conditions.[27] The latter resulted from the formation of a non-dynamic network of bridged micelles, which was irreversibly broken into tiny pieces through the mechanical stirring. In this work, we aimed at synthesizing *dynamic networks* of BAB triblock copolymers based on the same monomer units, DMAc and DAAm, by PISA. Our strategy to render the formerly kinetically frozen networks dynamic relies on the insertion of hydrophilic DMAc monomer units in the PDAAm segments. Tuning the amount of comonomer in the segment should allow controlling the exchange dynamics and thereby the rheological properties of the complex fluids. The incorporation of hydrophilic monomer units into the hydrophobic blocks of BAB triblock copolymers has already been used as a way to control the rheological properties of the polymers as mentioned above. However, ionizable hydrophilic units were used in all reports. No attempt has been reported to tune the rheological properties of such polymers using neutral hydrophilic comonomer units. It has been postulated that the incorporation of solvophilic monomer units in the B blocks of amphiphilic AB diblock copolymers would increase the chain mobility in AB diblock copolymer assemblies, favoring morphological transitions in a PISA process.[28–30] However, no corresponding BAB triblocks were synthesized and their rheological properties were consequently not studied. In order to synthesize such dynamic BAB networks in water, we developed a straightforward one-pot strategy, which uses water as the only solvent, and which consists of two consecutive polymerization steps. The first step consists in the synthesis of the bifunctional PDMAc A block with water as the sole solvent. The A block is then chain extended in the second step through a typical PISA dispersion copolymerization in water of a

mixture of DAAm and DMAc (in various proportions). We not only describe for the first time an entirely water-borne synthesis of such dynamic BAB assemblies, but we also show that the aqueous dispersion possesses an unexpected thermo-responsiveness presenting a maximum of viscosity.

II. Experimental section

All-water two-step synthesis of [P(DAAm-*co*-DMAc)-*b*-PDMAc]$_2$-BA copolymer networks

1st polymerization step: Synthesis of poly(N,N-dimethylacrylamide) macroRAFT agents

Polymerizations of DMAc in water were initiated by ACPA at 70 °C, in the presence of the RAFT agent (C_4-TTC)$_2$-BA (see **Scheme 1**). In a typical experiment (**Table 1**, entry II *bis*), 85.2 mg of (C_4-TTC)$_2$-BA (0.14 mmol) was placed in a 25 mL septum-sealed flask. A small amount (123 mg, 1.36 mmol) of 1,3,5-trioxane was added as an internal reference for the determination of the monomer consumption by ^{1}H NMR (by the relative integration of the protons of the 1,3,5-trioxane at 5.1 ppm and the vinylic protons of DMAc at 6.7, 6.2 and 5.6 ppm in acetone-d$_6$). A solution of ACPA (11.4 mg, 4.07×10^{-2} mmol) in 0.75 g of DMAc was prepared. 0.27 g of this solution (1.46×10^{-2} mmol of ACPA and 2.67 mmol of DMAc) was added in the flask containing the RAFT agent. Then, 2.53 g of DMAc (25.5 mmol) was added and the solution was purged with argon for 25 min in an ice bath. The polymerization was then started in bulk by heating the reaction mixture at 70 °C in a preheated oil bath under stirring. After 37 min, when the solution became too viscous for a homogeneous stirring (corresponding to a monomer conversion around 50%), 11 mL of degassed water were added with a syringe, leading to a monomer percentage of 20 wt% . The kinetics of the polymerization were followed by ^{1}H NMR. After 105 min, 90% monomer conversion was reached and the polymerization was stopped by immersion of the flask in iced water and exposure to air. The polymer was characterized by ^{1}H NMR in acetone-d$_6$ and size exclusion chromatography (SEC) in DMF (+ LiBr, 1 g L^{-1}). The polymer solution was then used in the 2nd polymerization step without further purification.

2nd polymerization step: Aqueous dispersion copolymerization of DMAc and DAAm (PISA)

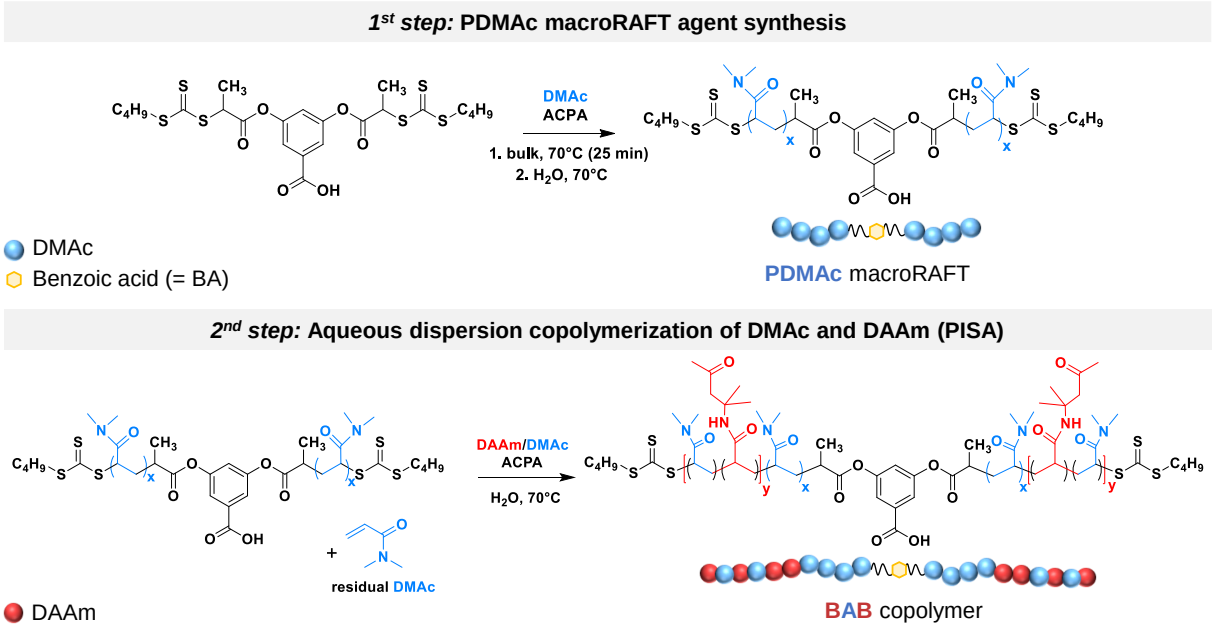
All the aqueous dispersion copolymerizations of DAAm and DMAc were performed at 70 °C at a stirring speed of 500 rpm (see **Scheme 1**). The amount of monomer (DAAm and DMAc) was adjusted to reach the targeted molar fraction of DMAc in the hydrophobic blocks, keeping constant the total monomer concentration (at 12 wt% relative to the total mass) and setting the initiator concentration at 0.76 mmol L^{-1}. The desired ionization degree of the benzoic acid group (α) was reached by adjusting the pH with an aqueous solution of Na_2CO_3 (3 mM).

In a typical experiment (**Table 2**, entry 180-100-33), 540 mg of DAAm (3.19 mmol) and 48 mg of 1,3,5-trioxane were dissolved in 49 µL of a stock solution of ACPA in water (concentration of 20 g L^{-1} neutralized by 3 molar equivalent of $NaHCO_3$) and 0.87 mL of deionized water. 4.31 g of the aqueous solution of the PDMAc macroRAFT agent II *bis* obtained in the 1st polymerization step ($M_{n,NMR}$ = 18.4 kg mol^{-1}, 4.35×10^{-2} mmol) were added, which contained 86.1 mg of residual DMAc (0.87 mmol). Then, 69.5 mg of DMAc (0.7 mmol) were added and the pH adjusted to 5 with an aqueous solution of Na_2CO_3. The mixture was degassed 40 min with argon in an ice bath, and then heated to 70 °C in an oil bath, under stirring. The polymerization was stopped by immersion in iced water and exposure to air. The monomer conversions were determined by ^{1}H NMR in acetone-d_6 by the relative integration of the protons of the 1,3,5-trioxane at 5.1 ppm and the vinylic protons of DAAm at 5.5 ppm and of DMAc at 6.7 and 5.6 ppm. The [P(DAAm-*co*-DMAc)-*b*-PDMAc]$_2$-BA dispersion was characterized without further purification.

III. Results and discussion

III. 1. Synthesis of dynamic associative BAB copolymers in water

As summarized in **Scheme 1**, the synthesis of the BAB triblock copolymers was achieved in one-pot and in the absence of organic solvents. A bifunctional PDMAc macroRAFT agent was synthesized in a first polymerization step performed initially in bulk and then, after dilution with water, in aqueous solution. In the second polymerization step, the two B-blocks were obtained through the dispersion copolymerization in water of DAAm with various amounts of DMAc using the RAFT-PISA technology.



Scheme 1. Reaction scheme for the two-step synthesis of [P(DAAm-*co*-DMAc)-*b*-PDMAc]$_2$-BA completely in water.

PDMAc macroRAFT agents with essentially three different number-average degrees of polymerization, $DP_{n,A\ block}$ = 80, 180 and 400, were targeted (for experimental conditions and results see **Table 1**). A symmetrical bifunctional trithiocarbonate RAFT agent, (C_4-TTC)$_2$-BA, with a 3,5-disubstitued benzoic acid (BA) as a central leaving group R and C_4 alkyl chains as Z group at the extremities (R = leaving group and Z = stabilizing group, see **Scheme 1**) was chosen as the chain transfer agent and synthesized according to a previously established protocol.[31] Since this RAFT agent was not soluble in water, the polymerization of DMAc was started in bulk conditions. As the polymerization proceeds, a few monomer units are added,

leading to a water-soluble oligomeric RAFT agent and an increase in viscosity of the polymerization medium. In order to decrease the viscosity and ensure a good polymerization control, water was added at about 50% monomer conversion. ^{1}H NMR analysis indicated that high monomer conversions were reached (> 90%), generally within less than 2 hours. As shown by the SEC overlay of the final PDMAc macroRAFT agents (see **Figure 1**), monomodal signals with narrow molar mass distribution (*Đ* < 1.25) were obtained. Moreover, the experimental molar masses determined by ^{1}H NMR were close to the theoretical ones indicating that a good control over the polymerizations was achieved. The PDMAc macroRAFT agents solutions, containing residual amount of DMAc, were then used without further purification in the 2nd polymerization step.

Table 1. Polymerization conditions and characteristics of the poly(*N*,*N*-dimethylacrylamide) macroRAFT agents prepared by polymerization of DMAc at 70 °C and natural pH. [a]

Entry	$[DMAc]_0/[RAFT]_0$	time (min)	conv.[b] (%)	$\tau_{polym.}$[c] (%)	$DP_{n,th}$[d]	$M_{n,th}$[d] (kg mol^{-1})	$M_{n,NMR}$[e] (kg mol^{-1})	$M_{n,PMMA}$[f] (kg mol^{-1})	*Đ*[f]
I	88	79	90	19	79	8.4	8.2	5.6	1.14
I *bis**	115	129	73	-	84	8.9	9.2	5.4	1.21
II	197	136	93	19	182	18.7	18.5	11.0	1.46
II *bis*	197	105	90	19	177	18.1	18.4	11.1	1.23
III	436	115	90	18	394	39.6	*N.D.*[g]	34.2	1.15
I *tris*	110	75	88	20	97	10.2	9.8	6.5	1.15

[a] The polymerizations were started in bulk conditions ($[DMAc]_0$ = 9.7 mol L^{-1}) and at about 50% monomer conversion water was added to dilute the reaction medium by a factor of five. $[RAFT\ agent]_0/[ACPA]_0$ = 10. [b] Monomer conversion determined by ^{1}H NMR. [c] Final polymer content, $\tau_{polym.} = m_{polymer}/m_{tot} = [m(DMAc)_0 \times conv. + m(RAFT)_0]/m_{tot}$. [d] Theoretical number-average molar mass, $M_{n,th}$, and number-average degree of polymerization, $DP_{n,th}$, calculated using the experimental conversion. [e] Number-average molar mass $M_{n,NMR}$, determined by ^{1}H NMR. [f] Number-average molar mass $M_{n,PMMA}$ and dispersity, *Đ*, determined by SEC in DMF (+ LiBr 1g L^{-1}) with a PMMA calibration. [g] The number-average molar mass $M_{n,NMR}$, could not be determined by ^{1}H NMR since the signal of the RAFT end-group was not visible for this unpurified polymer. * Sample I *bis* was prepared in DMF according to the protocol described in our previous work.[26] ** Sample I *tris* has a slightly higher DP_n than I and I bis. It was only used for preliminary tests, see **Table S1** and **Figure S2**.

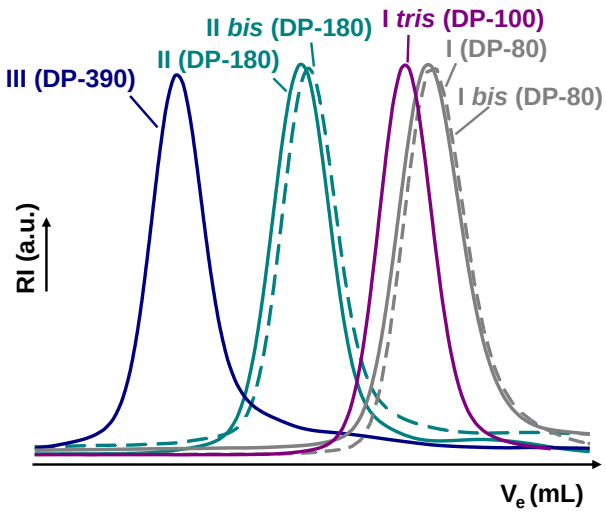


Figure 1. SEC chromatograms in DMF of the PDMAc macroRAFT agents (see **Table 1**).

In the 2nd polymerization step, the PDMAc macroRAFT agents were chain-extended in water by statistical copolymerization of a mixture of DAAm and DMAc (see experimental conditions and results summarized in **Table 2**). To do so, the desired amount of DAAm and DMAc and a new load of ACPA were added to the previously prepared aqueous PDMAc macroRAFT agent solutions. The mol% of DMAc in the B-segments was tuned from 0 to 50% by adjusting the added quantity of hydrophilic comonomer DMAc, while keeping constant the total monomer concentration at 12 wt%. Since the macroRAFT agent contains a benzoic acid (BA) moiety in its center (the degree of ionization of which was shown to strongly affect the self-assembly and macroscopic behavior of the polymer),[26,27] we kept the ionization degree constant. All aqueous dispersion polymerizations were performed at α = 85%, an ionization degree that allows the formation of stable particle dispersions and controlled polymerizations – according to our previous study[26] and additional preliminary experiments.[†] The ionization degree was controlled by adjusting the pH to a constant value of 5. As summarized in **Table 2**, essentially three PDMAc macroRAFT agents, differing in their block lengths ($DP_{n,\ A\ block}$ ~ 80, 180 and 400), were used in three series of aqueous dispersion copolymerizations (series I, II, III). Within each series, the hydrophilic content within the hydrophobic blocks B

[†] Two block copolymers were synthesized (at either α = 47 or 85%, respectively pH = 4.2 and 5, see entry A and B in **Table S1**, with $DP_{n,\ A\ block}$ ~ 100, $DP_{n,\ B\ blocks}$ ~ 190 and 6.4 mol% DMAc). Their comparison showed a loss of polymerization control and instability for the one synthesized at low α (47%) (see **Figure S2**), a high α = 85% was thus selected for this study.

(mol% DMAc) was varied from 0 to 50% and two hydrophobic block lengths (overall $DP_{n,\text{ B blocks}}$ ~ 100 or 400) were targeted. The BAB triblock copolymers are noted "X-Y-Z", where "X" stands for DP_n of the PDMAc macroRAFT used (block A), "Y" indicates the total DP_n of both B blocks ($DP_{n,\text{ B blocks}} = 2 \times DP_{n,\text{ B arm}}$) and "Z" indicates the mol% of DMAc in the hydrophobic blocks.

To study the incorporation of the monomers within the polymer chain, we first monitored the kinetics of a typical copolymerization of DAAm and DMAc (experiment 80-100-33, **Table 2**) by ^{1}H NMR (see **Figure S3**). It showed that DAAm and DMAc were consumed at a similar rate, corroborating that the B-blocks are composed of P(DAAm-*ran*-DMAc) random copolymer chains. These results are consistent with the literature reporting that the reactivity of DMAc and DAAm is very similar in water.[28]

The individual monomer conversions at the end of the polymerizations are reported in **Table 2**. For all dispersion polymerizations, high conversions for both DAAm and DMAc were reached within 2 hours. The SEC analysis showed that efficient chain extensions and relatively low dispersity values (< 1.3) were obtained in all studied conditions, indicating that triblock copolymers were formed in all cases (see **Figure 2**).

Table 2. Aqueous dispersion copolymerizations of DAAm and DMAc at α = 85% in the presence of PDMAc macroRAFT.[a]

Entry	PDMAc Macro RAFT (ref Table 1)	$M_{n,NMR}$ [b] Macro RAFT (kg mol^{-1})	[macroRAFT]$_0$ (mmol L^{-1})	[M$_{tot}$]$_0$/ [macroRAFT]$_0$	mol% DMAc[c]	time (min)	DMAc conv. (%)[d]	DAAm conv. (%)[d]	total $DP_{n,}$[e] (B blocks)	$M_{n,th}$ [e] (kg mol^{-1})	$M_{n,PMMA}$ [f] (kg mol^{-1})	Đ [f]
Series I – $DP_{n,\ A\ block}$ ~ 80												
80-100-0*	I *bis*	9.2	7.8	89	0	187	-	97	86	23.8	17.5	1.23
80-100-20	I	8.2	8.7	109	20	120	100	100	108	24.8	20.3	1.19
80-100-33	I	8.2	8.9	110	33	120	99	98	111	24.1	20.9	1.18
80-100-50	I	8.2	9.0	112	50	124	98	99	111	23.1	19.2	1.21
80-400-42	I	8.2	2.8	391	42	134	98	100	391	63.2	54.3	1.23
Series II – $DP_{n,\ A\ block}$ ~ 180												
180-100-20	II	18.5	9.4	96	20	120	85	88	96	33.4	29.3	1.22
180-100-33	II *bis*	18.4	10.1	98	33	120	88	90	98	32.8	25.0	1.21
180-100-50	II *bis*	18.4	11.2	106	50	120	94	96	105	32.5	25.0	1.20
180-400-20	II *bis*	18.4	2.4	390	20	137	100	100	390	78.9	70.5	1.28
180-400-42	II	18.5	2.6	391	42	120	98	99	391	73.0	62.3	1.21
Series III – $DP_{n,\ A\ block}$ ~ 400												
400-100-50	III	39.6 [g]	4.1	112	50	137	100	100	111	54.9	46.6	1.17
400-400-42	III	39.6 [g]	1.8	388	42	137	100	100	388	94.2	74.8	1.26

[a] Polymerization conditions: T = 70 °C, [monomers]$_0$ = 12 wt%, α (BA) = 85% (corresponding to pH = 5), [ACPA]$_0$ = 0.76 mmol L^{-1}. [b] Number-average molar mass $M_{n,NMR}$ of PDMAc macroRAFT, determined by ^{1}H NMR. [c] Molar percentage of DMAc in the two B blocks = [n(DMAc$_{residual}$) + n(DMAc$_{added}$)] / [n(DAAm) + n(DMAc$_{residual}$) + n(DMAc$_{added}$)] × 100. [d] Monomer conversion determined by ^{1}H NMR. [e] Total theoretical number-average degree of polymerization, $DP_{n,\ B\ blocks}$, and number-average molar mass, $M_{n,th}$, calculated using the experimental conversion and using $M_{n,NMR}$ for the PDMAc block. [f] Number-average molar mass $M_{n,PMMA}$ and dispersity, *Đ*, determined by SEC in DMF (+ LiBr 1g L^{-1}) with a PMMA calibration. [g] Theoretical number-average molar mass $M_{n,th}$ calculated using the experimental conversion. * For this polymerization the macroRAFT agent was synthesized in DMF, purified by precipitation and added as a solid in the polymerization medium.[26] BAB triblock copolymers are noted "X-Y-Z", where "X" stands for the $DP_{n,\ A\ block}$ of PDMAc macroRAFT used, "Y" indicates the overall $DP_{n,\ B\ blocks}$ and "Z", the mol% of DMAc in the hydrophobic blocks.

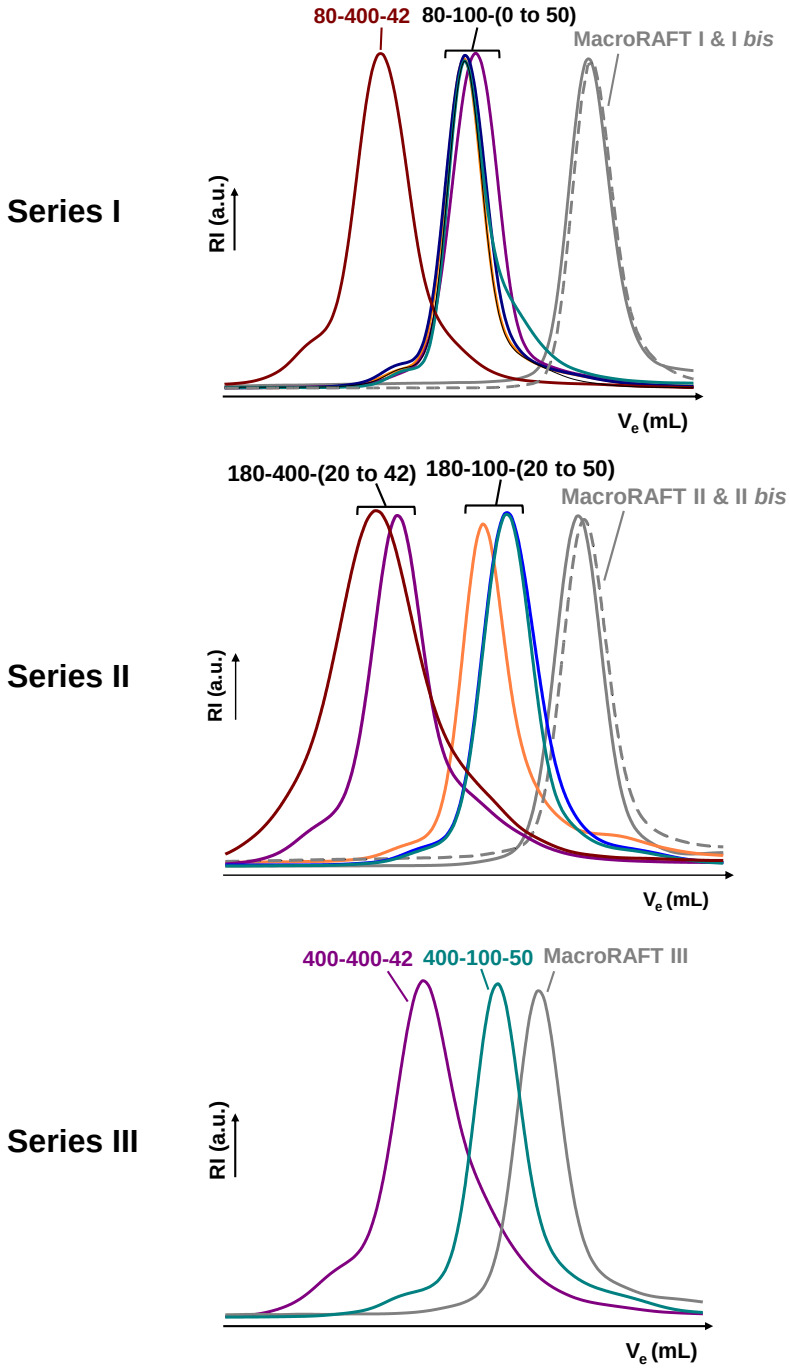


Figure 2. Normalized size exclusion chromatograms of PDMAc macroRAFT agents and the resulting [P(DAAm-*co*-DMAc)-*b*-PDMAc]$_2$-BA copolymers obtained by RAFT dispersion polymerization in water of series **I** (with macroRAFT of $DP_{n,\ A\ block}$ ~ 80), series **II** (with macroRAFT of $DP_{n,\ A\ block}$ ~ 180) and series **III** (with macroRAFT of $DP_{n,\ A\ block}$ ~ 400). See experimental conditions in **Table 2**.

III. 2. Influence of the copolymer composition on viscosity

For all studied experimental conditions (**Table 2**), stable dispersions were obtained that were transparent or slightly turbid. By the naked eye, strong differences in viscosity were observed upon tilting the vials containing the dispersions: some samples exhibited a water-like viscosity, whereas others were highly viscous or formed freestanding gels (see **Figure 3**). In order to assess qualitatively the impact of the DMAc content in the B blocks on the viscosity, two series of copolymers dispersions were studied, prepared with either a rather short $DP_{n,\ A\ block}$ ~ 80 (series I) or a longer $DP_{n,\ A\ block}$ ~ 180 (series II). The DMAc content in blocks B was systematically varied, keeping constant the overall DP_n of the B blocks ($DP_{n\ \ B\ blocks}$ ~ 100). For comparison, the final dispersions were diluted to a polymer concentration of 18 wt% and macroscopically observed at 25 °C. Selected samples were also analyzed by rheology. As illustrated in **Figure 3A**, for both series, visually the viscosity significantly decreased with increasing DMAc content in blocks B. Within series I (polymers with a relatively short A block), copolymers with a DMAc content ≥ 33 mol% were liquid while the sample with the lowest DMAc content (20 mol%, 80-100-20) was highly viscous. On the contrary, the reference sample without DMAc in the hydrophobic blocks, 80-100-0, formed a transparent brittle gel, which was previously shown to correspond to a frozen system.[27] Shear tests performed at 5 wt% and 30 °C on samples 180-100-20 and 180-100-33, confirmed the strong impact of the DMAc content on sample viscosity (see results in **Table S2**).

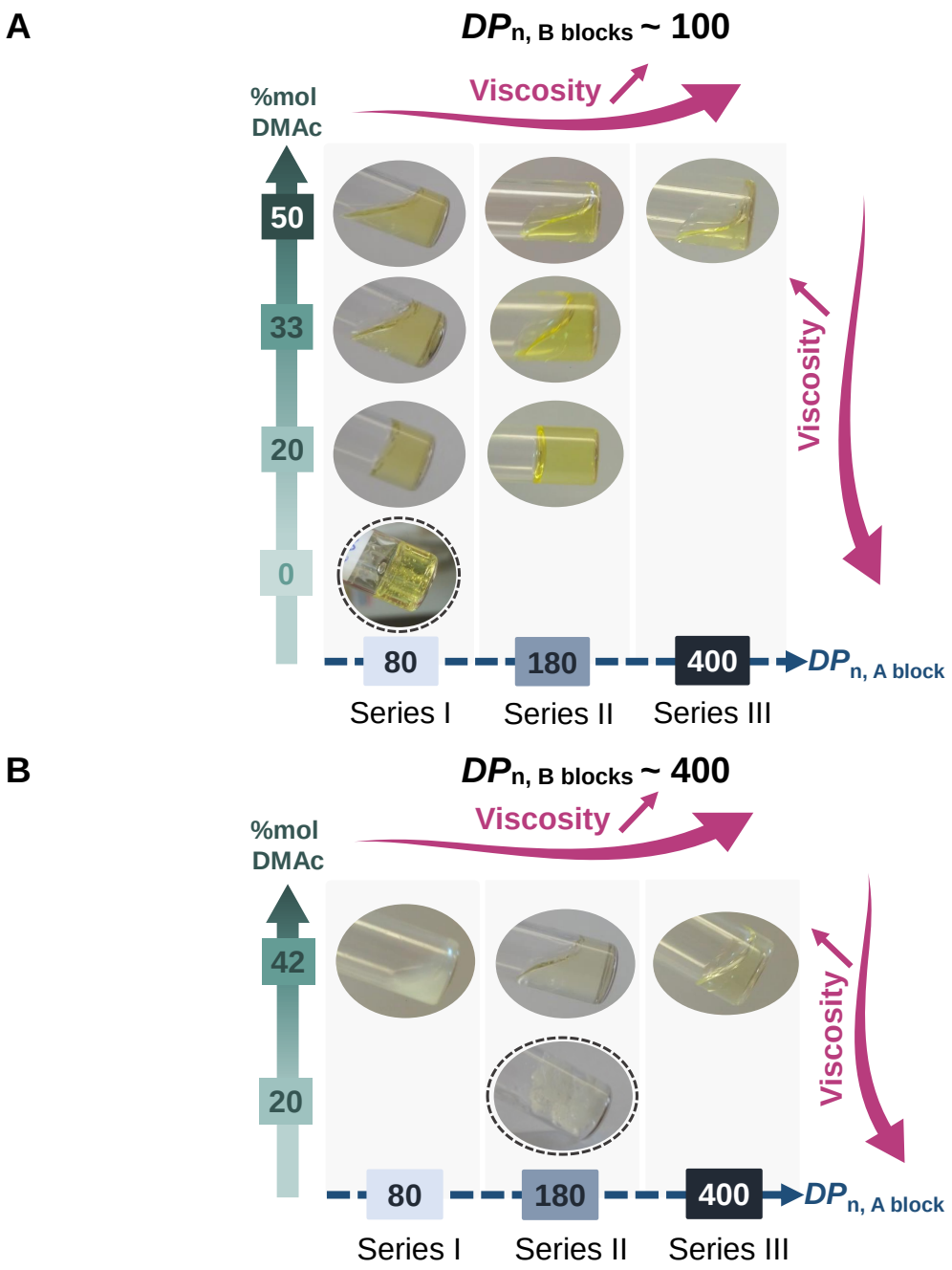


Figure 3. Macroscopic aspect of triblock copolymers with total $DP_{n,\ B\ blocks}$ ~ 100 (**A**) and with total $DP_{n,\ B\ blocks}$ ~ 400 (**B**) at 18 wt% in water, at 25 °C observed 5s after vial tilting. The dotted circle indicates a gel-like dispersion.

Light scattering analyses were also performed on highly diluted samples of the same copolymers with a $DP_{n,\ B\ blocks}$ ~ 100 of both series (I & II).[‡] As shown in **Figure S4A**, for all series the light scattering intensity decreased with increasing DMAc content. For the highest DMAc content (50 mol%), the light scattering intensity was comparable to that of water suggesting that the copolymer was hardly aggregated in water, at least at the analyzed concentration (0.1 wt%). In contrast, samples containing less DMAc in the B segments (180-100-33 and 180-100-20), showed higher scattering intensities significantly higher than water, and for the reference sample 80-100-0 containing no DMAc in the B blocks, the scattered intensity increased further by more than a decade (**Figure S4A**). TEM and cryo-TEM analyses (performed at 0.1 and 1 wt %, respectively) showed that the dispersions were generally constituted of spherical aggregates with diameters below 50 nm (see **Figure S5**), in agreement with previous results.[26,27,32]

These observations together with previous results on samples containing no DMAc in the B blocks,[27] suggest that a percolated network of bridged flower-like micelles is formed in all cases and that increasing the DMAc content in the B blocks decreases the lifetime of the B blocks within the micellar cores and/or decreases the number of elastically active chains, thereby decreasing the viscosity of the samples.

Furthermore, the influence of the overall length of the hydrophilic and the hydrophobic blocks on the sample viscosity was also assessed. At 18 wt%, a significant increase in viscosity was visually observed when the DP_n of the hydrophilic block ($DP_{n,\ A\ block}$) was increased from 80 to 180 and 400, keeping constant the DMAc content and the overall DP_n of the B blocks (either $DP_{n,\ B\ blocks}$ ~ 100 or 400, see **Figure 3A** and **B**, respectively).[§] These visual observations were further confirmed by shear tests performed at 5 wt% and 30 °C on samples 80-100-33 and 180-100-33 (see results in **Table S2**). These results are consistent with the fact that longer hydrophilic blocks should favor percolation of the network at low concentration, thereby

[‡] For series II, the study was also performed for two copolymers with $DP_{n,B\ blocks}$ ~ 400 (copolymers 180-400-20 & 180-400-42) (see results in **Figure S4A**).

[§] The samples were compared at the same weight percentage of 18%, that is at slightly different molar concentration. In order to compare sample viscosity, the molar concentration is determining. Considering that the molar concentration is actually lower for the samples with a longer hydrophilic A or longer hydrophobic B blocks, we can conclude that there is truly an increase of viscosity with increasing length of either type of block.

increasing the number of elastically active chains and therefore the viscosity. Increasing the length of the B block at constant DMAc content also increased viscosity. For instance, copolymer 180-100-20, with a $DP_{n,\ B\ block}$ ~ 100, led to a highly viscous dispersion, whereas a brittle gel was formed for copolymer 180-400-20, with $DP_{n,\ B\ blocks}$ ~ 400 (see **Figure 3**).[§] This should probably be attributed to a decrease of the exchange rate of the B blocks (with increasing length of the outer blocks),[21,33] although an increase of the number of elastically active chains with longer B blocks may also play a role. In addition to visual changes in viscosity, a clear impact of the respective block length on the sample turbidity was also observed. Generally, the samples with short associative B blocks ($DP_{n,\ B\ blocks}$ ~ 100) were transparent and did not show any clear trend in scattering intensity (**Figure S4B**), whereas the samples with longer B blocks (DP_n ~ 400) tended to be turbid (**Figure 3B**). In addition, as shown in **Figure 3B**, for the samples with $DP_{n,\ B\ blocks}$ ~ 400 a clear impact of the block length of the hydrophilic PDMAc block was visually observed: the shorter the A block was, the more turbid was the sample. This macroscopic observation was confirmed by DLS analyses on diluted samples (0.1 wt%). The light scattering intensity increased significantly with decreasing length of the A block and concomitantly the size of the light scattering aggregates decreased (see **Figure S4C**). Again, longer A block should favor the connection of individual particles through bridge formation resulting in larger light scattering aggregates, which are presumably less densely packed and less scattering.

III. 3. Thermoresponsive behavior

III. 3. 1. Observations

Vial inversion tests on concentrated samples (at C = 18 wt%) performed at different temperatures, T = 5, 25 or 70 °C, revealed that all samples exhibited visually a temperature-dependent viscosity. Generally, the viscosity increased with temperature, independently of the DMAc content and block lengths (see **Figure 4A** for some examples). The only exception was the sample without DMAc in the B blocks (entry 80-100-0 in **Table 2**), which remained a brittle gel at all temperatures studied. The thermo-responsiveness of the copolymers was also visually observed at lower polymer concentration. At a polymer concentration of 5 wt%, sample 180-100-20, exhibited an unexpected non monotonic thermoresponsive behavior: the viscosity at T = 25 °C was higher than that at 5 °C and 70 °C. Viscosity measurements at the same

concentration confirmed these visual observations and revealed a maximal viscosity at about 22 °C (see **Figure 4B**).

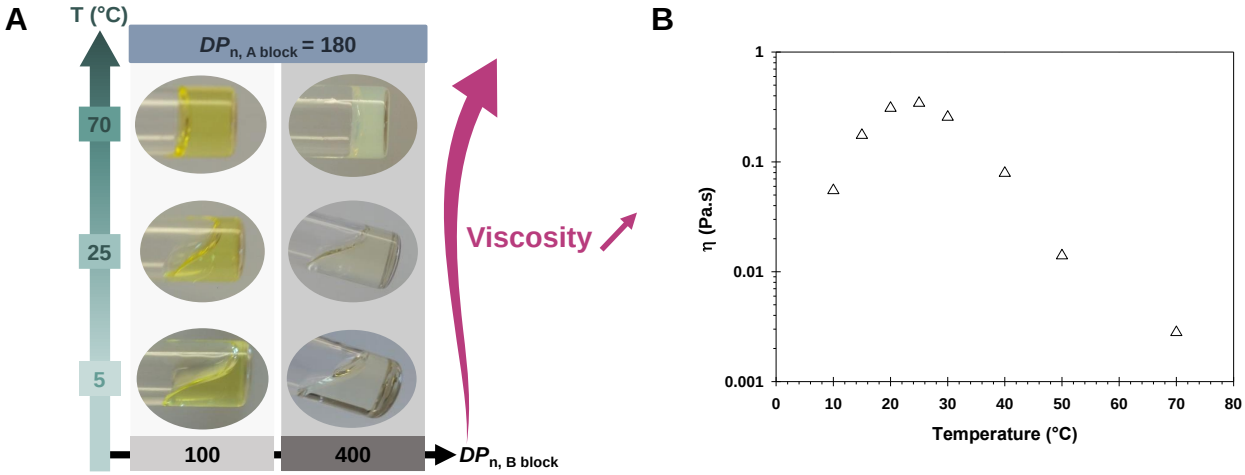


Figure 4. (**A**) Macroscopic aspect at different temperatures for block copolymer dispersions 180-100-33 and 180-400-42 at C ~ 18 wt% (see **Table 2**) observed 5s after vial tilting. Sample 180-100-33: $DP_{n,\ A\ block}$ ~ 180, $DP_{n,\ B\ blocks}$ ~ 100 with 33 mol% DMAc and sample 180-400-42: $DP_{n,\ A\ block}$ ~ 180, $DP_{n\ B\ blocks}$ ~ 400 with 42 mol% DMAc. (**B**) Temperature-dependency of the viscosity (η) in the Newtonian regime at C = 5 wt% for sample 180-100-20 (△).

For the other samples, it was impossible to assess significant viscosity changes with temperature by the naked eye at C = 5 wt%. The thermo-responsiveness of sample 180-100-33, containing a slightly higher DMAc content than 180-100-20, was therefore further investigated by rheology. **Figure 5A** shows the low shear viscosity as a function of temperature for different polymer concentrations (C). At C ≤ 3 wt%, the viscosity was close to that of water (at least for T ≥ 20 °C, data not shown), whereas at C ≥ 5 wt% the viscosity was significantly higher. At C = 5 and 10 wt% the viscosity increased first with increasing temperature reaching a maximum before decreasing again. Compared to sample 180-100-20, containing a slightly lower amount of DMAc in the B block, at 5 wt%, the temperature for which the viscosity is maximal was shifted from 22 °C (see **Figure 4B**) towards higher temperature (40 °C). This unexpected non-monotonic behavior is thus a general property of these BAB copolymers, and the transition temperature is dependent of the DMAc content in the B blocks. Furthermore, the temperature and the viscosity at the maximum increased with increasing concentration. Finally, at C = 14 and 24 wt% the viscosity increased until the system gelled above a critical temperature of 35 and 28 °C respectively (**Figure 5A**).

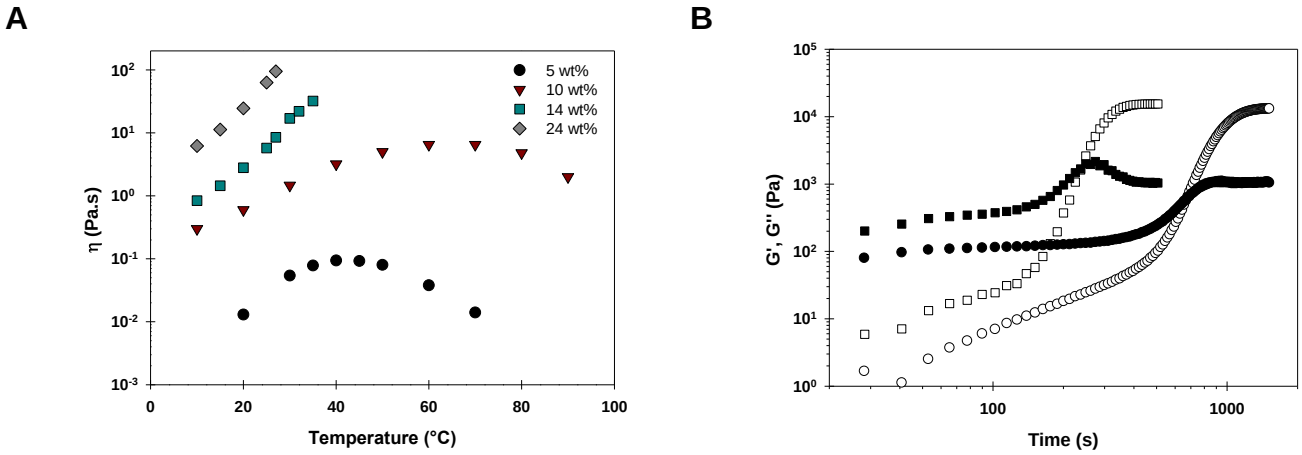


Figure 5. (**A**) Dependence of the viscosity (η) in the Newtonian regime as a function of the temperature for different polymer concentrations for sample 180-100-33 (see **Table 2**): 5 wt% (●), 10 wt% (▼), 14 wt% (■) and 24 wt% (◆). (**B**) Evolution of the storage and loss moduli as a function of time obtained after heating 24 wt% dispersions from 20 °C towards 30 °C (G'○ and G''●) and 35 °C (G'□ and G''■) with an applied strain of 1% and frequency of 1 Hz.

At C = 24 wt%, the gelation was investigated at 30 and 35 °C (*i.e.* slightly above the gelation temperature) starting from a liquid state at 20 °C. As displayed in **Figure 5B** the gelation was characterized by an increase of G' with time exceeding G" before reaching a steady state value $G_e \approx 1.5\times10^4$ Pa. The rate of gelation decreased significantly when the temperature was decreased from 35°C to 30°C, which is very close to the critical gelation temperature (28 °C at 24 wt%). In addition, the system did not gel upon heating from a lower temperature up to 25 °C, while the gel formed at higher temperature melted when the temperature was decreased to 25 °C. **Figure 6** shows the frequency dependence of the shear moduli at steady state at different temperatures. For the gels (T ≥ 28 °C) G' was larger than G" and almost independent of the frequency over the whole range that was explored and G" showed a weak minimum. For the viscous liquids formed at lower temperatures (T = 25 °C) G" was larger than G' and increased linearly with increasing frequency.

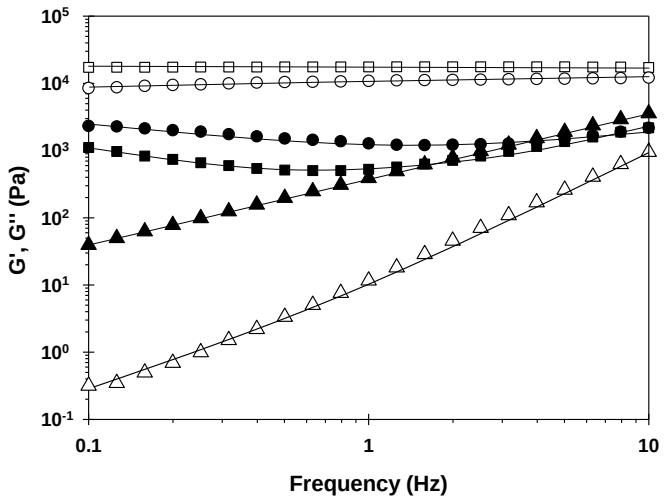


Figure 6. Frequency dependence of the storage and loss moduli for a 24 wt% dispersion of copolymer 180-100-33 at an applied strain of 1% and at different temperatures: 25 °C (G'△ and G''▲), 28 °C (G'○ and G''●) and 35 °C (G'□ and G''■). The solid lines are guides to the eye.

When gels that were melted by cooling were heated again, they formed gels again in exactly the same manner as when they were heated the first time (data not shown). This shows that the system was fully temperature reversible. Interestingly, when the gels were broken up at a fixed temperature by applying a strong shear flow, they fully recovered after stopping the shear applied (see **Figure 7**). The recovery after shear was found to be faster than the temperature-induced gel formation (heating from 20 °C to 30 °C), which suggests that strong shear does not fully rejuvenate the system as cooling to 20 °C would do.

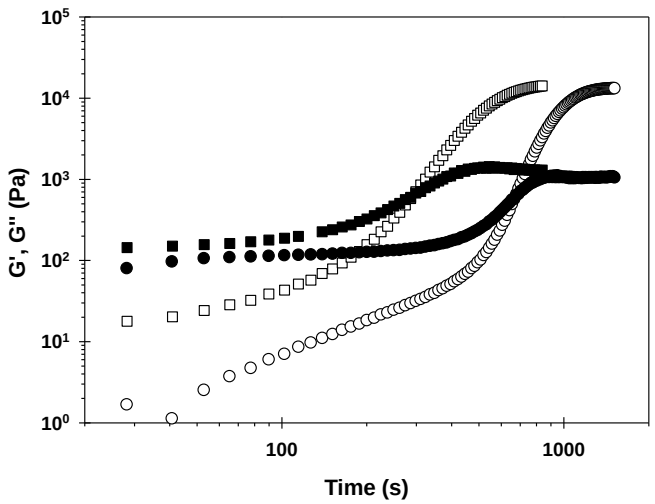
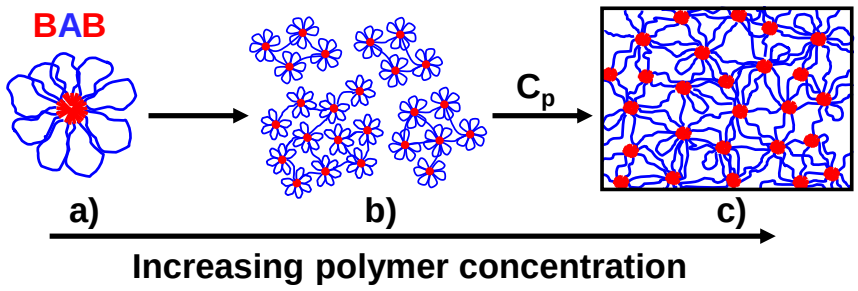


Figure 7. Gel formation over time at 30 °C of a 24 wt% dispersion of copolymer 180-100-33 (see **Table 2**). Gel formed by heating the liquid dispersion (G'○ and G''●) from 20 °C. Gel reformation after being broken at 30 °C under high shear (G'□ and G''■). The time evolution was measured at 30 °C with an applied strain of 1% (linear regime) and a frequency of 1 Hz.

As mentioned above, a gel is also formed at C = 14 wt% for T ≥ 35 °C (**Figure 5A**), but the gel was much weaker than at C = 24 wt% (see **Figure S6**). Remarkably, the gel formed at C = 14 wt% melted at 70 °C. G' was found to increase slightly with increasing temperature from 2×10^3 Pa at 40 °C to 3×10^3 Pa at 50 °C, then decreased again to about 2×10^3 Pa at 60 °C and melted at 70 °C. Therefore, the non-monotonic effect of the temperature was not only observed on the viscosity at the lowest concentrations, but also on the modulus at the highest concentrations.

III. 3. 2. Discussion

As previously described, the formation of dynamic networks of associative triblock copolymers can be represented schematically as in **Scheme 2**.[15,16] At very low concentrations, the associating polymers form flower-like micelles with the hydrophobic blocks gathered in the core and the hydrophilic blocks forming the corona. When the concentration is increased, an increasing fraction of polymers form bridges, leading to larger and larger aggregates of flower-like micelles until at a critical concentration (C_p) a percolating network is formed. When the concentration is further increased the fraction of elastically active chains increases and as a consequence the viscosity increases. Thus, we can reasonably assume that - for a constant temperature below the gelation temperature - the increase in viscosity observed in this study, with increasing concentration, was caused by the creation of a transient network,[27] formed by the spontaneous association of the hydrophobic end-blocks into spherical micelles which are connected to each other through bridges of A blocks.



Scheme 2. Concentration dependent self-assembly of BAB triblock copolymers: **a**) individual flower-like micelles, **b)** finite size aggregates of connected flower-like micelles and **c)** 3D-spanning transient network of connected flower-like micelles above the percolation concentration. (A block in blue, B blocks in red)

If the hydrophobic blocks can exchange between cores of different micelles the bonds of the network have a finite lifetime. The viscosity depends on the average lifetime of the bonds

and if the latter is sufficiently long it can be detected by measuring the frequency dependence of the shear moduli. However, it is clear that for the systems studied here below the gelation temperature, G" ∝ ω (= 2πf) even at the highest accessible frequency, which means that the bond lifetime was shorter than 0.02 s. As mentioned before, the viscosity of the transient network showed a maximum as a function of the temperature (see **Figure 5A**), and as displayed on the cryo-TEM images of the sample at 25, 40 and 70 °C (see **Figure S7**), no morphological transition was observed with the temperature. Moreover, ^{1}H NMR of sample 180-100-33 (see **Table 2**) conducted at different temperatures in D_2O at 2.5 wt% (see **Figure 8** and **Figure S8** for more detailed information), showed a similar non-monotonic evolution of the intensity of the signals characteristic of the PDAAm block. When the sample was heated from 5 °C to 35 °C, a decrease of the intensity of the PDAAm signals (signals ***i*** and ***d*** in **Figure S8**) was observed, while further heating to 80 °C led to an increase of the intensity. In addition, no significant effect change in the intensity of the characteristic signals of PDMAc with temperature could be observed. This means, that the core-forming block has a minimal mobility around 35 °C, which must be related to the maximum of viscosity observed as a function of temperature (see **Figure 8**). Thus, we can suppose that the variation of viscosity at low polymer concentration was most likely caused by a maximum of the bond lifetime and/or the number of elastically active bridges as a function of the temperature, which is related to the temperature dependency of the interactions between the hydrophobic blocks and with the solvent.

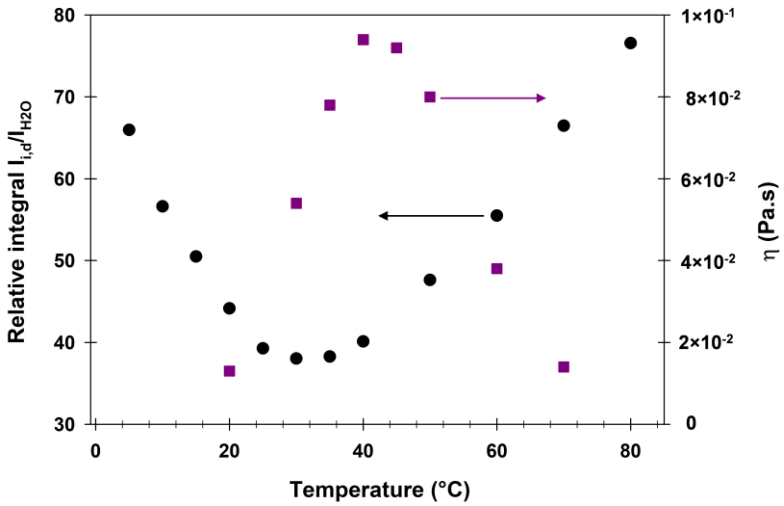


Figure 8. Thermo-responsiveness of sample 180-100-33: temperature-dependent evolution of the relative integration of protons "i and d" characteristic of DAAm (see **Figure S8**) observed by NMR spectroscopy at 2.5 wt% in D_2O (●) and viscosity at 5 wt% in water (■).

At sufficiently high concentration (C ≥ 14 wt%) and temperature, the formation of a gel was observed. A gelation above a critical temperature can in principle occur for a percolated network of BAB triblock copolymers if the raise of temperature increases drastically the strength of hydrophobic interactions in the B blocks so that exchanges between different micelles are prevented (at least in a relevant time scale).[15,16,25] However, if this was the reason for the temperature-induced gelation observed at high concentration, this phenomenon would also have been observed at lower concentrations (5 and 10 wt%). This was not the case, although the viscosity of the polymer solution at 20 °C (**Figure 5A**) indeed suggests that a percolated network was already formed at 5 wt%. Therefore, we suggest that the gel formation (for C ≥ 14 wt%) is caused by jamming of the micelles as already reported in the literature for other types of associative networks.[34,35] Such a process is caused by a close packing of micelles and occurs only at very high concentrations as observed here (independently of the formation of a transient network). For poly(ethylene oxide) (PEO) end-capped at one or two ends with short alkyl chains, jamming was observed below a critical temperature,[34] which is the reverse behavior to the system studied here. This was attributed to a decreasing repulsion between the PEO coronas with increasing temperature. Interestingly, an increase of G' with time was observed when the temperature was cooled below the critical temperature, which is indeed similar to what we observed in this study when the temperature was increased above the critical temperature. In addition, the gelation rate was observed to decrease when the temperature was set closer to the critical value similar to what was observed for the present system (**Figure 5B**). However, in our case, no changes of the PDMAc corona with temperatures could be evidenced by the used characterizations, and therefore the origin of the temperature induced sol-gel transition at high concentration should be different, but is not completely understood yet.

Considering that the elasticity of gels formed by jamming has a purely entropic origin for flexible polymers such as these, the stiffness of the gels should be related to the number concentration of elastically active chains (ν): $G_e = \nu kT$, where k is Boltzman's constant and T is the absolute temperature. If all chains are elastically active $G_e = (RT/M_n) \times C$, which gives 1.8×10^4 Pa at C = 24 wt% at 35 °C close to the experimentally observed value (**Figure 6**). However, at C = 14 wt%, the theoretical value at 50 °C (1.0×10^4 Pa) is much bigger than the observed value of G_e (3×10^3 Pa) suggesting that all micelles were not yet strongly jammed at this concentration (**Figure S6**). In addition, at C = 14 wt% the system did not gel at 70 °C, which suggests that the evolution of the jamming transition temperature, as a function of the temperature, has a maximum.

IV. Conclusion

In this work, we developed a synthetic strategy to produce in one-pot by PISA associative BAB triblock copolymers in water without using organic solvents. According to the PISA strategy, assembly occurs simultaneously to chain growth and dynamic networks of flower-like micelles are formed. The BAB copolymers are composed of a PDMAc hydrophilic A block and statistical copolymer P(DAAm-*co*-DMAc) B blocks. Well-defined copolymers containing various DMAc contents in the B blocks and different block lengths were synthesized with good polymerization control and a percolated network of bridged flower-like micelles was formed. Comparison with simple PDAAm-*b*-PDMAc-*b*-PDAAm triblock copolymers clearly showed that the introduction of the DMAc units in the outer blocks allowed rendering the networks dynamic. We demonstrated that the viscosity of the dispersion was strongly decreased by increasing the amount of DMAc incorporated in the B blocks. This was probably caused by a decrease in the exchange time of the B blocks and/or the number of elastically active chains with higher DMAc contents. We also showed that the viscosity could be increased by increasing the length of both the hydrophilic and hydrophobic segments. Most importantly, all the copolymers with DMAc in the B blocks exhibited a reversible thermoresponsive behavior with a maximum of viscosity as a function of temperature. The ^{1}H NMR analysis indicated that this particular behavior was most probably related to the impact of temperature on the B blocks, the mobility of which followed a similar non-monotonic evolution with temperature compared to the macroscopic viscosity. Finally, at high concentrations ($C \geq 14$ wt%), a temperature-induced sol-gel transition was observed which was attributed to jamming of the flower-like micelles and also exhibited a non-monotonic behavior.

V. Supporting information

V. 1. Materials

N,N-Dimethylacrylamide (DMAc, > 99%, Aldrich) was distillated under reduced pressure before use. 1,3,5-Trioxane (99%, Aldrich), 4,4'-azobis(4-cyanopentanoic acid) (ACPA, ≥ 98% Aldrich), sodium hydrogen carbonate ($NaHCO_3$, > 99.7% Aldrich), diacetone acrylamide (DAAm, 99%, Aldrich), were used as received. 3,5-Bis[2-(*n*-butyltrithiocarbonato)-propionyloxy]benzoic acid $(C_4\text{-TTC})_2$-BA was synthesized as reported before with a purity of 97 %.[31] Deionized water (ρ >18 MΩ.cm) was used for all dispersion polymerizations.

V. 2. Characterization techniques

pH

The pH value of the aqueous dispersions was probed by a pH-meter (Mettler Toledo DL50 Graphix) using a micro-pH electrode (Mettler Toledo DGi101-SC).

pK_a and ionization degree (α)

The apparent pK_a value (*i.e.* pK_a for α = 50%) of a PDMAc macroRAFT agent ($M_{n,NMR}$ = 8.8 kg mol^{-1}) was determined on a 1 mM solution at 20 °C by titration of the benzoic acid units with a 0.01 M NaOH aqueous solution (see **Figure S1**) using a pH-M20 Lab pH-meter equipped with a pH combination electrode :

(Equation 1) $$\alpha = \frac{Ka}{Ka+10^{-pH}}$$

with α: ionization degree
Ka: apparent acid dissociation constant

NMR spectroscopy

DMAc and DAAm conversions were followed by ^{1}H NMR in acetone-d_6 at room temperature with a Bruker 300 or 400 MHz spectrometer in 5-mm diameter tubes. The variable temperature ^{1}H NMR spectra were recorded using a 600 MHz Bruker. The aqueous dispersion was dried under reduced pressure and redispersed in D_2O at 2.5 wt% in 5-mm diameter tubes. Spectra were recorded increasing the temperature from 5 °C to 80 °C with an equilibration time of 10 min at each temperature.

SEC

Size exclusion chromatography (SEC) analyses were carried out on two PSS GRAM 1000 Å columns (8 × 300 mm; separation limits: 1 to 1000 kg mol^{-1}) and one PSS GRAM 30 Å (8 × 300 mm; separation limits: 0.1 to 10 kg mol^{-1}) coupled with a differential refractive index (RI) detector and a UV detector. DMF (+ LiBr, 1g L^{-1}) at 60 °C was used as the mobile phase with a flow rate of 0.8 mL min^{-1}. Samples were filtrated on a 0.2 µm pore-size membrane before injection. The dispersity ($Đ = M_w/M_n$), the number-average molar mass (M_n) and the weight-average molar mass (M_w) were calculated from the RI signals by a calibration curve based on PMMA standards with OmniSEC 5.11 software.

Light scattering

Light scattering (LS) measurements were performed at 25 °C in water on diluted samples with a Zetasizer Nano S90 from Malvern (90 ° angle, 5mW He-Ne laser at 633 nm) to determine the light scattering intensities (at C = 0.1 wt%) and the *Z*-average apparent hydrodynamic diameter of the particles (d) (at C = 1 wt%). Note that at this concentration, the apparent hydrodynamic diameter should be very close to the real hydrodynamic diameter of the particles because interactions between them can be neglected.[27]

TEM

Transmission electron microscopy (TEM) was used to determine the morphology and size of the polymer nanoparticles and performed either on a JEOL JEM 2010 UHR microscope or on a JEOL JEM 2100Plus operating at 200 keV. The images were collected with a 4008 × 2672 pixel CCD camera (Gatan Orius SC1000). The aqueous dispersions were diluted in water to 0.1 wt% prior to analysis and then deposited at room temperature on a carbon-coated copper grid. For stained TEM, phosphotungstic acid (0.05 wt%) was used as staining agent.

Cryo-TEM

Cryogenic transmission electron microscopy (cryo-TEM) was used to determine the morphology and size of the polymer nanoparticles. The samples were diluted in water to 1 wt% prior to analysis. According to protocols reported elsewhere,[36,37] thin liquid films of particle dispersions were prepared at room temperature by depositing 4 µL of the diluted sample and successive blotting. The thin liquid films were flash frozen in liquid ethane and observed at -180 °C on a JEOL JEM-2100 LaB_6 microscope operating at 200 kV under low-dose conditions (10 electrons $Å^{-2}$ s^{-1}). Digital images were recorded on an Ultrascan 1000, 2k x 2k CCD camera (Gatan, USA).

Vial inversion tests

The macroscopic aspect and the viscosity of the dispersions were observed by the naked eye at 5, 25 and 70 °C. After being set at the desired temperature for 5 minutes, the vials containing the dispersions were inverted.

Rheology

Measurements were performed using two controlled-stress rheometers (ARG2 and AR2000, TA Instruments, Crawley, UK) equipped with a cone-plate geometry (40 mm, 2°). Silicon oil was used to cover the free sample surface in order to avoid water evaporation during the measurements. The temperature was controlled within 0.1 °C with a Peltier system. The storage (G') and loss (G'') shear moduli were measured at a strain of 1% that was within the linear response regime. The viscosity of the solutions was measured by shear flow measurements as a function of the shear rate between 1 and 100 s^{-1}. The zero shear viscosity (η) was determined from the Newtonian response.

V. 3. Additional data

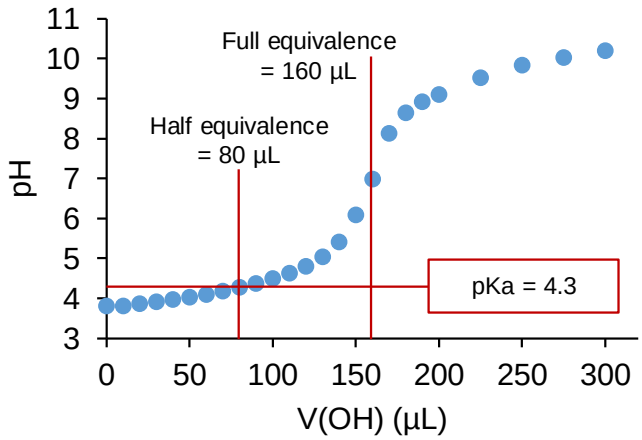


Figure S1. Acid titration curve to determine the pK_a of a $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA macroRAFT agent ($M_{n,NMR}$ = 8.8 kg mol^{-1}) solutions (C = 1 mmol L^{-1}) with a NaOH solution (C = 10 mmol L^{-1}).

Table S1. Experimental conditions and results for aqueous dispersion copolymerizations of DAAm and DMAc in the presence of PDMAc macroRAFT agent I *tris* synthesized in water in the first polymerization step (**Table 1**).[a]

Entry	α[b] (%)	mol% DMAc[c]	time (min)	DMAc conv. (%)[d]	DAAm conv. (%)[d]	$DP_{n,th}$[e] (2nd block)	$M_{n,th}$[e] (kg mol^{-1})	$M_{n,PMMA}$[f] (kg mol^{-1})	Đ[f]	Stability
A	**47**	6.4	120	93	95	188	40.8	41.3	1.59 *(bi-modal)*	Precipitate
B	**85**	6.4	120	93	97	192	41.4	43.2	1.23	Stable

[a] Polymerizations conditions: T = 70 °C, $[\text{monomers}]_0$ = 11 wt%, $[\text{monomers}]_0/[\text{macroRAFT}]_0$ = 198, $M_{n,NMR}$ (PDMAc I tris) = 9.8 kg mol^{-1}, $[\text{PDMAc}]_0$ = 37 g L^{-1} = 3.8 mmol L^{-1}, $[\text{ACPA}]_0$ = 0.77 mmol L^{-1}. [b] Ionization degree of the central benzoic acid moiety of the PDMAc macroRAFT agent. [c] Molar percentage of DMAc in the two B blocks = $[n(\text{DMAc}_{residual}) + n(\text{DMAc}_{added})] / [n(\text{DAAm}) + n(\text{DMAc}_{residual}) + n(\text{DMAc}_{added})] \times 100$. [d] Monomer conversion determined by ^{1}H NMR. [e] Theoretical number-average degree of polymerization, $DP_{n,th}$, and number-average molar mass, $M_{n,th}$, calculated using the experimental conversion and using $M_{n,NMR}$ for the PDMAc block. [f] Number-average molar mass $M_{n,PMMA}$ and dispersity, Đ, determined by SEC in DMF (+ LiBr 1g L^{-1}) with a PMMA calibration, see **Figure S2**.

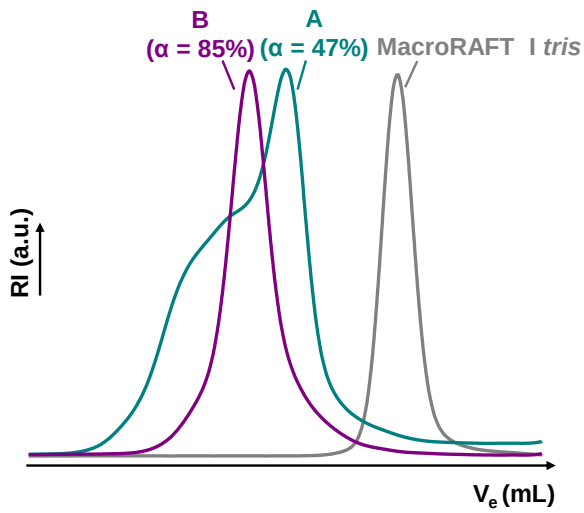


Figure S2. Normalized size exclusion chromatograms of PDMAc macroRAFT agent (entry I *tris* in **Table 1**) and the resulting [P(DAAm-*co*-DMAc)-*b*-PDMAc]$_2$-BA copolymers A and B (**Table S1**) obtained by RAFT polymerization dispersion in water respectively at α = 47 and 85%.

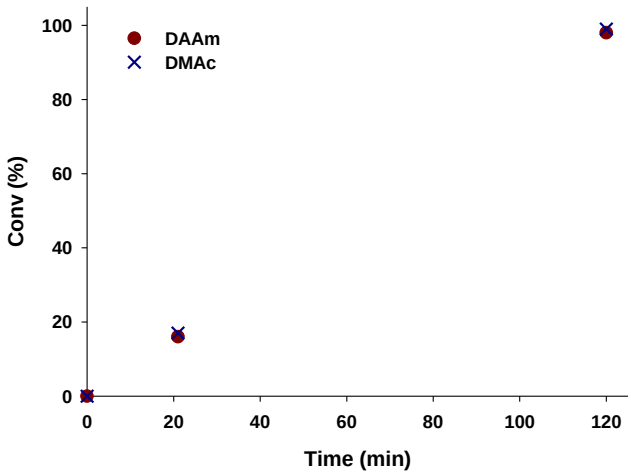


Figure S3. Monitoring of the individual conversion of DAAm and DMAc determined by ^{1}H NMR during the chain-extension of PDMAc macroRAFT agent with DAAm and DMAc (33 mol% of DMAc), for experimental conditions see entry 80-100-33 in **Table 2**.

Table S2. Viscosity η in the Newtonian regime of triblock copolymers at 5 wt% in water and 30 °C.

Entry	DP_n, PDMAc	mol% DMAc[a]	η (Pa.s)
180-100-20	177	20	0.309
180-100-33	177	33	0.054
80-100-33	79	33	≤ 0.015[b]

[a] Molar percentage of DMAc in the two B blocks. [b] The oil added on the geometry to limit water evaporation from the sample (see experimental section) causes an error on the measurement of very-low viscosity aqueous solutions. Indeed, the viscosity of water covered with this oil is also 0.015 Pa.s instead of 0.0008 Pa.s.[38] It follows that the viscosity of sample 80-100-33 at 5 wt% lies between 0.0008 and 0.015 Pa.s but cannot be measured more precisely. This information is sufficient to conclude though.

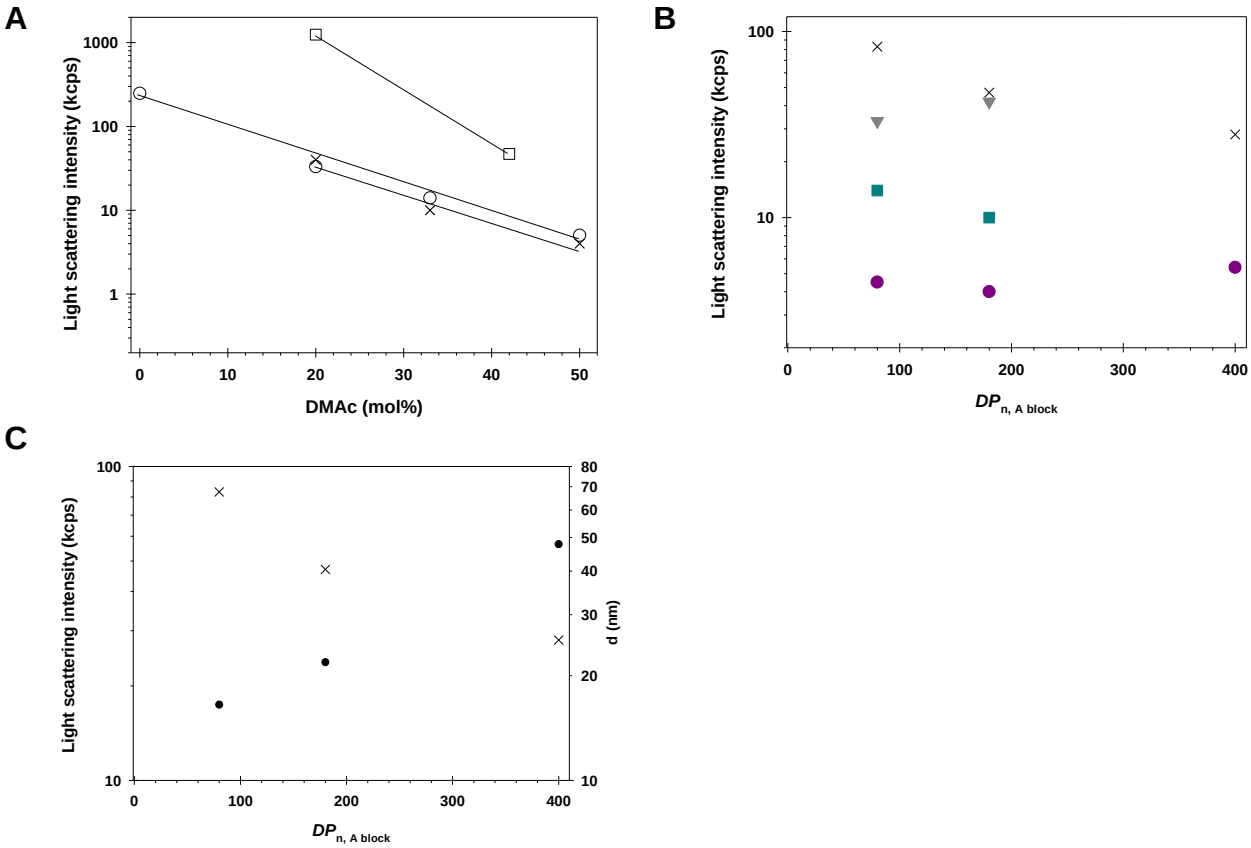


Figure S4. (**A**) Evolution of the light scattering intensity with the variation of the mol% of DMAc in the blocks B measured by DLS analysis of samples diluted to 0.1 wt% in water: entries 180-100-(20 to 50) (×) and entries 80-100-(0 to 50) (○), entries 180-400-(20 & 42) (□). BAB triblock copolymers are noted "X-Y-(Z-Z')", where "X" stands for the series number of PDMAc macroRAFT used (see above), "Y" indicates the overall $DP_{n,\ B\ blocks}$ and "Z-Z'", the range of mol% of DMAc in the hydrophobic blocks.

(**B**) Evolution of the light scattering intensity with the $DP_{n,\ A\ block}$ measured by DLS analysis of samples diluted to 0.1 wt% in water. $DP_{n,\ B\ blocks}$ ~ 400 with 42 mol% DMAc (×), $DP_{n,\ B\ blocks}$ ~ 100 with 50 mol% DMAc (●), $DP_{n,\ B\ blocks}$ ~ 100 with 33 mol% DMAc (■) and $DP_{n,\ B\ blocks}$ ~ 100 with 20 mol% DMAc (▼).

(**C**) Evolution the light scattering intensity (×) and particle diameter (●) with the $DP_{n,\ A\ block}$ measured by DLS analysis of samples with $DP_{n,\ B\ blocks}$ ~ 400 and 42 mol% DMAc diluted respectively to 0.1 wt% and 1 wt% in water.

See experimental conditions in **Table 2**.

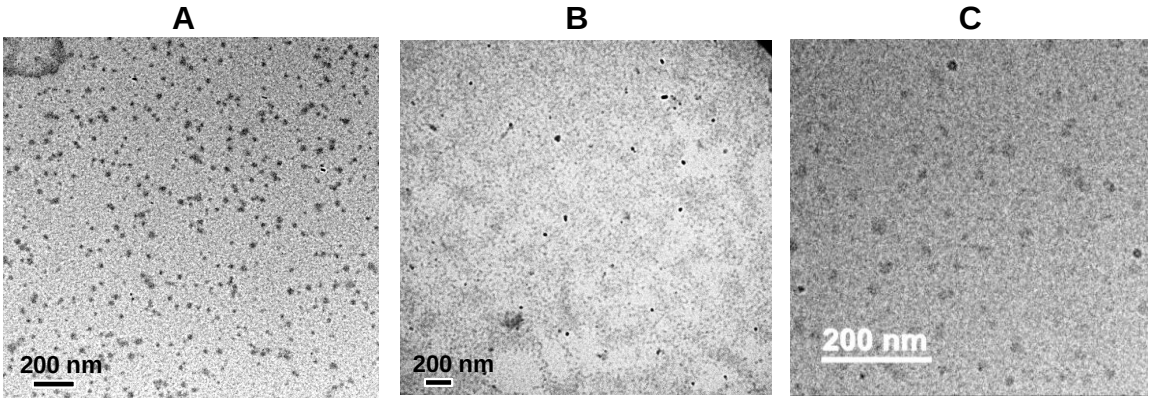


Figure S5. TEM images of **(A)** sample 80-100-33 stained with phosphotungstic acid (0.05 wt%), and **(B)** sample 80-100-0. The samples were prepared at 25 °C and 0.1 wt%. (**C**) Cryo-TEM image at 25 °C for sample 180-100-33 (1 wt%).

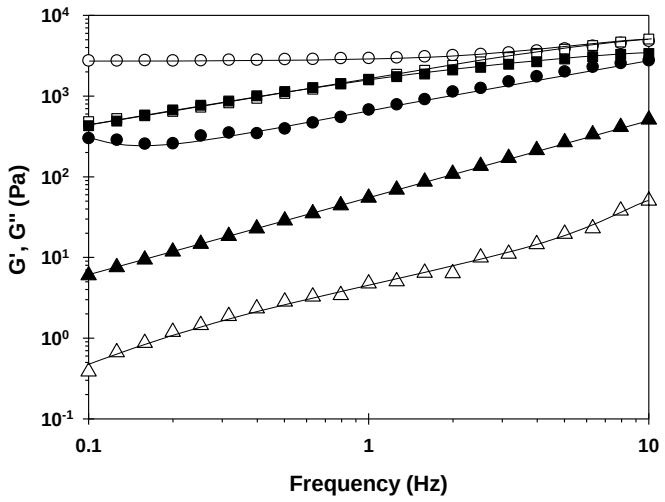


Figure S6. Frequency dependence of the storage and loss moduli for a 14 wt% dispersion of copolymer 180-100-33 at an applied strain of 1% and at different temperatures: 27 °C (G'△ and G''▲), 50 °C (G'○ and G''●) and 70 °C (G'□ and G''■). The solid lines are guides to the eye.

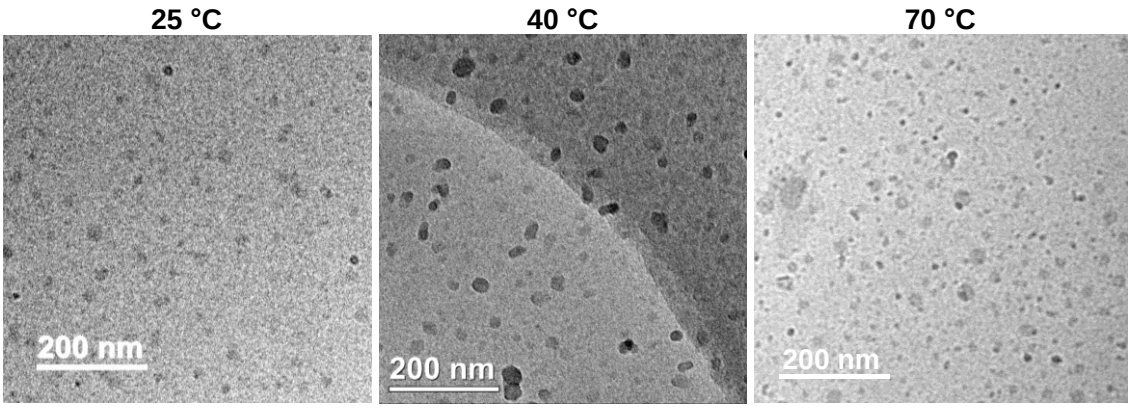
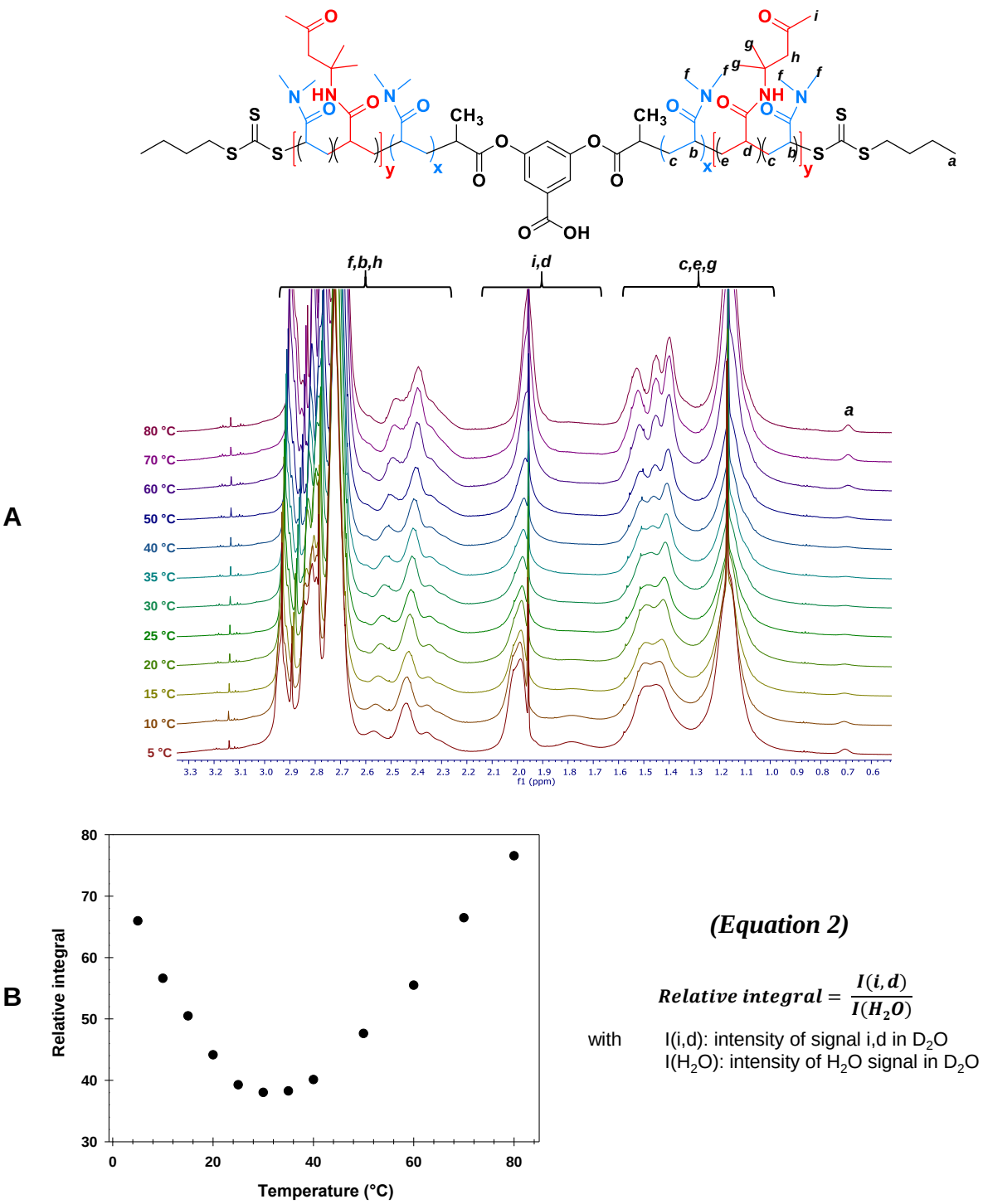


Figure S7. Cryo-TEM images at 25, 40 and 70 °C of sample 180-100-33 (1 wt%).



(Equation 2)

$$\textit{Relative integral} = \frac{I(i,d)}{I(H_2O)}$$

with I(i,d): intensity of signal i,d in D_2O
$I(H_2O)$: intensity of H_2O signal in D_2O

Figure S8. (**A**) Variable temperature ^{1}H NMR study of a thermoresponsive BAB triblock copolymer (sample 180-100-33 in **Table 2**) in D_2O at 2.5 wt% upon heating from 5 °C to 80 °C. The signal intensity of protons ***i,d*** reaches a minimum at ~ 35 °C which could be attributed to the minimum of mobility of the core-forming block. (**B**) The relative integral of signal ***i,d*** is calculated according ***(Equation 2)***.

References

(1) Tsitsilianis, C. Soft Matter **2010**, *6*, 2372.

(2) Madsen, J.; Armes, S. P. Soft Matter **2012**, *8*, 592.

(3) Bromberg, L. Adv. Drug Deliv. Rev. **1998**, *31*, 197.

(4) Kikuchi, A.; Okano, T. Adv. Drug Deliv. Rev. **2002**, *54*, 53.

(5) Ilmain, F.; Tanaka, T.; Kokufuta, E. Nature **1991**, *349–350*, 400.

(6) Pochan, D. J.; Schneider, J. P.; Kretsinger, J.; Ozbas, B.; Rajagopal, K.; Haines, L. J. Am. Chem. Soc. **2003**, *125*, 11802.

(7) Oh, K. S.; Han, S. K.; Choi, Y. W.; Lee, J. H.; Lee, J. Y.; Yuk, S. H. Biomaterials **2004**, *25*, 2393.

(8) Gutowska, A.; Jeong, B.; Jasionowski, M. Anat. Rec. **2001**, *263*, 342.

(9) Kirkland, S. E.; Hensarling, R. M.; McConaughy, S. D.; Guo, Y.; Jarrett, W. L.; McCormick, C. L. Biomacromolecules **2008**, *9*, 481.

(10) Kwon, I. K.; Matsuda, T. Biomaterials **2006**, *27*, 986.

(11) Ward, M. A.; Georgiou, T. K. Polymers **2011**, *3*, 1215.

(12) Roy, D.; Brooks, W. L. A.; Sumerlin, B. S. Chem. Soc. Rev. **2013**, *42*, 7214.

(13) Zhao, C.; Ma, Z.; Zhu, X. X. Prog. Polym. Sci. **2019**, *90*, 269.

(14) Schild, H. G. Prog. Polym. Sci. **1992**, *17*, 163.

(15) Annable, T.; Buscall, R.; Ettelaie, R.; Whittlestone, D. J. Rheol. **1993**, *37*, 695.

(16) Chassenieux, C.; Nicolai, T.; Benyahia, L. Curr. Opin. Colloid Interface Sci. **2011**, *16*, 18.

(17) Green, M. S.; Tobolsky, A. V. J. Chem. Phys. **1946**, *14*, 80.

(18) Tanaka, F.; Edwards, S. F. Macromolecules **1992**, *25*, 1516.

(19) Tripathi, A.; Tam, K. C.; McKinley, G. H. Macromolecules **2006**, *39*, 1981.

(20) Indei, T. J. Chem. Phys. **2007**, *127*, 144905.

(21) Nicolai, T.; Colombani, O.; Chassenieux, C. Soft Matter **2010**, *6*, 3111.

(22) Charbonneau, C.; Chassenieux, C.; Colombani, O.; Nicolai, T. Macromolecules **2011**, *44*, 4487.

(23) Shedge, A.; Colombani, O.; Nicolai, T.; Chassenieux, C. Macromolecules **2014**, *47*, 2439.

(24) Borisova, O.; Billon, L.; Zaremski, M.; Grassl, B.; Bakaeva, Z.; Lapp, A.; Stepanek, P.; Borisov, O. Soft Matter **2011**, *7*, 10824.

(25) Lauber, L.; Santarelli, J.; Boyron, O.; Chassenieux, C.; Colombani, O.; Nicolai, T. Macromolecules **2017**, *50*, 416.

(26) Biais, P.; Beaunier, P.; Stoffelbach, F.; Rieger, J. Polym. Chem. **2018**, *9*, 4483.

(27) Biais, P.; Colombani, O.; Bouteiller, L.; Stoffelbach, F.; Rieger, J. Polym. Chem. **2020**, *11*, 4568.

(28) Figg, C. A.; Carmean, R. N.; Bentz, K. C.; Mukherjee, S.; Savin, D. A.; Sumerlin, B. S. Macromolecules **2017**, *50*, 935.

(29) Shi, P.; Zhou, H.; Gao, C.; Wang, S.; Sun, P.; Zhang, W. Polym. Chem. **2015**, *6*, 4911.

(30) Zhou, J.; Zhang, W.; Hong, C.; Pan, C. Polym. Chem. **2016**, *7*, 3259.

(31) Malic, N.; Evans, R. A. Aust. J. Chem. **2006**, *59*, 763.

(32) D'Agosto, F.; Rieger, J.; Lansalot, M. Angew. Chem. Int. Ed. **2020**, 10.1002/anie.201911758.

(33) Halperin, A.; Alexander, S. Macromolecules **1989**, *22*, 2403.

(34) Renou, F.; Nicolai, T.; Benyahia, L.; Nicol, E. J. Phys. Chem. B **2009**, *113*, 3000.

(35) Zhang, S.; Lee, K. H.; Sun, J.; Frisbie, C. D.; Lodge, T. P. Macromolecules **2011**, *44*, 8981.

(36) Lesage de La Haye, J.; Guigner, J.-M.; Marceau, E.; Ruhlmann, L.; Hasenknopf, B.; Lacôte, E.; Rieger, J. Chem. – Eur. J. **2015**, *21*, 2948.

(37) Dubochet, J.; Adrian, M.; Chang, J.-J.; Homo, J.-C.; Lepault, J.; McDowall, A. W.; Schultz, P. Q. Rev. Biophys. **1988**, *21*, 129.

(38) Korson, L.; Drost-Hansen, W.; Millero, F. J. J. Phys. Chem. **1969**, *73*, 34.

CHAPITRE 5

Synthesis of hydrophilic polymers end-functionalized by a bisurea sticker

Présentation du chapitre

Une partie de la troisième année de ce travail de thèse a été consacrée à l'étude d'un système associatif basé sur un autre concept et permettant la synthèse de nanoparticules cylindriques. Ce travail s'inscrit à la suite d'une étude récente réalisée dans notre équipe, dans laquelle des homopolymères hydrophiles et copolymères diblocs AB, possédant un motif urée à une extrémité de chaque chaîne polymère, ont été synthétisés. L'étude avait porté sur des monomères du type acrylate et acrylamide et montré que l'assemblage des polymères dans l'eau sous forme de micelles cylindriques était favorisé. Dans ce cinquième et dernier chapitre, une stratégie similaire a été adoptée pour synthétiser des micelles cylindriques à partir d'un homopolymère du type méthacrylate. Ce travail a d'abord été consacré à la synthèse d'un agent RAFT fonctionnalisé par un motif bisurée capable de contrôler la polymérisation des méthacrylates, puis à son utilisation dans la polymérisation de l'acide méthacrylique afin de favoriser l'assemblage des chaînes polymères sous forme de micelles cylindriques.

Contents

I. Introduction **197**

II. Experimental section **200**

II. 1. Synthesis of the bisurea-functionalized RAFT agent 200
II. 2. Synthesis of the hydrophilic polymers 204

III. Results and discussion **206**

III. 1. Synthesis of the RAFT agent TTC-U_2 206
III. 2. Synthesis of the bisurea-functionalized PMAA 208
III. 3. Synthesis of the bisurea-functionalized PDMAc 214

IV. Conclusion **217**

V. Supporting information **218**

V. 1. Materials 218
V. 2. Characterization techniques 218
V. 3. RAFT agent synthesis and characterization 220
V. 4. Additional data 223
V. 4. 1. Synthesis of the RAFT agent TTC-U_2 223
V. 4. 2. Synthesis of the bisurea-functionalized PMAA polymers 226
V. 4. 3. Synthesis of the bisurea-functionalized PDMAc polymers 227

References **228**

I. Introduction

Polymers possessing directional supramolecular units present the advantage to self-assemble in solution into one-dimensional (1D) nano-assemblies, such as cylindrical micelles. These 1D assemblies have a great potential for various applications in material science, ranging from biomedical applications[1] to reinforcement of water-based acrylic coatings,[2] and their use as templates[3] or as stabilizer of Pickering emulsions.[4] Inspired by natural systems, various directional supramolecular interactions have been incorporated into polymers and led to the formation of cylindrical nanostructures.[5] Among the different directional driving forces, the introduction of hydrogen bonding units (H-bonding) within water-soluble macromolecules has become an efficient strategy to generate supramolecular polymers in water. Moreover, it is well-known that water competes with H-bonding and that a hydrophobic environment is consequently needed to protect the interactions and to achieve robust supramolecular structures in water. One efficient strategy to assemble water-soluble polymers into cylindrical structures *via* directional H-bonding is the introduction of urea stickers. For instance, bisurea stickers have been used since they allow an enhanced cooperativity in their aggregation compared to building blocks consisting of only one urea group. Sijbesma and co-workers, for instance, reported the synthesis of poly(ethylene glycol) (PEG) bolaamphiphiles possessing an aliphatic bisurea sticker in their center.[6–8] The studies showed that the dissolution of the polymers in water led to the formation of well-defined rod-like micelles. Similarly, Boué and co-workers designed aromatic bisurea-functionalized PEG which self-assembles into long rigid cylinders, which are in dynamic equilibrium with their unimers.[9] Beyond these examples, numerous other supramolecular motifs, such as ureido-pyrimidinone,[10] cyclic peptides,[11–13] cyclodextrins,[14] or benzenetricarboxamide,[15,16] have been incorporated into synthetic water-soluble macromolecules shown to promote the formation of cylindrical structures. In most of the studies, low molar mass polymers were used, in particular oligo(ethylene glycol)s, and their functionalization by the sticker units was achieved by post-polymerization strategies.

However, post-polymerization chemical modifications and purifications are generally time consuming, and more straightforward strategies have been developed to overcome these limitations. One of these strategies consists in using functional control agents in controlled radical polymerization, for instance in reversible addition−fragmentation chain transfer (RAFT) polymerization. RAFT polymerization is nowadays recognized to be the most popular and versatile polymerization technique for the synthesis of complex and functional polymers,[17] in

particular through the functionalization by supramolecularly interacting units of the RAFT agent. Various polymers end-functionalized by either H-bonding moieties,[18–23] π–π stacking moieties,[24] metal−ligand coordinating sites,[25,26] or proteins[27] have been prepared. Recently, Gosh and coworkers designed a dithiobenzoate RAFT agent possessing a dialkoxybenzamide-linked naphthalenediimide (NDI) supramolecular structure directing unit (SSDU) in the R group and used it for the polymerization of oligo(ethylene oxide) methacrylate in anisole. Freshly prepared aqueous polymer solutions contained mainly spherical micelles, which reorganized with time into cylindrical micelles.[28,29] Their studies revealed that the packing parameter law[30,31] could be overruled by the directional stacking interactions of the NDI units. Then, our group designed a trithiocarbonate RAFT agent functionalized with an aliphatic bisurea sticker in the Z group and used it to synthesize hydrophilic polyacrylamides or polyacrylates in DMF.[32] The self-assembly in water – through direct dissolution – of the resulting polymers as well as their thermoresponsive behavior were studied. The authors showed that cylindrical micelles were preferentially formed. In addition, they observed that the polymers exhibited a cloud point, which was attributed to their assembly in cylindrical micelles exposing hydrophobic domains to the water interface. In contrast, polymers synthesized with a model RAFT agent without the bisurea moiety resulted in spherical micelles, confirming the crucial role of the H-bonding in the self-assembly into cylindrical micelles. In a following work,[33] these hydrophilic polymers were successfully used as macroRAFT agents to synthesize amphiphilic block copolymers by PISA in water. The study revealed that the incorporation of a bisurea sticker promoted the formation of nanofibers in the PISA process. Thus, this strategy could be efficiently used to produce polymeric nanofibers directly in water at high solid contents, in robust synthetic conditions. However, due to the RAFT agent structure, this system is limited to acrylates and acrylamides.

To extend the field of possible applications, it could be interesting to synthesize hydrophilic polymethacrylates functionalized with a bisurea sticker. Indeed, such polymethacrylate based fibers have a T_g generally higher than their polyacrylate or polyacrylamide counterparts and could be potentially attractive to enhance the mechanical properties of polymer formulations. Therefore, in this study, the former strategy was applied to the synthesis of methacrylate based hydrophilic polymers. The global RAFT agent structure was retained, with the incorporation of two urea stickers, separated by a hexyl alkyl chain in the Z group. However, the chemical nature of the leaving group R was modified by choosing an appropriate leaving group for methacrylate monomers. Former numerous studies on the

RAFT process revealed that for the polymerization of methacrylate monomers, tertiary cyanoalkyl trithiocarbonates provide very good control over molecular mass and mass distribution.[34–36] A tertiary cyanoalkyl leaving group R was thus chosen to replace the former secondary alkyl ester leaving group.

In the present work, we aim at synthesizing methacrylate-based polymers end-functionalized with a bisurea sticker. For this purpose, based on published work,[32] we first designed a new bisurea-functionalized RAFT agent with a tertiary cyanoalkyl leaving group R, suitable for the polymerization of methacrylates. This RAFT agent was then used in the polymerization of methacrylic acid (MAA) to evaluate his efficiency as control agent and his ability to promote the 1D self-assembly of the polymer in water.

II. Experimental section

II. 1. Synthesis of the bisurea-functionalized RAFT agent

The bisurea-functionalized RAFT agent TTC-U_2 was synthesized following a five-step strategy (see **Scheme 1**).

Synthesis of di-COOH – step 1

A mixture of 3-mercaptopropionic acid (8.2 mL, 94.1 mmol) and K_2CO_3 (13.58 g, 98.3 mmol) in 800 mL of acetonitrile was stirred at room temperature for 3 h prior to the dropwise addition of carbon disulfide (8.2 mL, 94.1 mmol) at 0 °C. The resulting yelow suspension was then stirred for 18 h at room temperature. The solid (17 g) was isolated by filtration, rinced with acetonitrile and dissolved in 50 mL of water. Then, a solution of $K_3Fe(CN)_6$ (34 g, 103.3 mmol) in 140 mL of water was added dropwise at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was acified to pH = 1 with a HCl solution (1 mol L^{-1}) and the product was extracted with EtOAc (200 mL). The aqueous phase was washed with EtOAc (100 mL) and the organic phases were washed with brine (200 mL) and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated and the product dried under vaccum before being characterized by ^1H (**Figure 1**) and ^{13}C NMR (**Figure S1**) in acetone-d_6 (9 g, 53% yield).

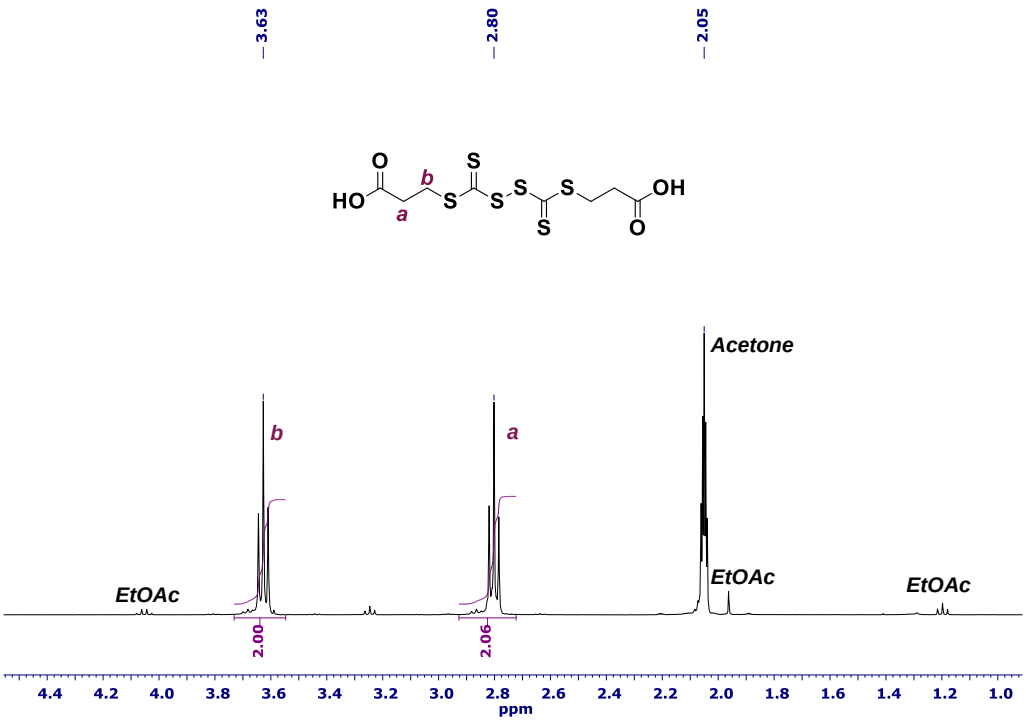


Figure 1. ^1H NMR spectrum of the RAFT agent di-COOH recorded in acetone-d_6.

Synthesis of TTC-0 – step 2

Di-COOH (4.34 g, 12.0 mmol) and recrystallized AIBN (2.38 g, 14.5 mmol) were dissolved in 300 mL of EtOAc. The mixture was degassed for 40 min and heated with a reflux condenser at 90 °C during 15 h under argon. The orange solution was then cooled down and the solvent evaporated. An orange oil was obtained and successively purified by dissolution in DCM, filtration and by flash chromatography (DCM/acetone: 90/10). Finally, the yellow powder was washed with pentane (2 × 50 mL) and characterized by ^{1}H (**Figure 2**) and ^{13}C NMR (**Figure S2**) in acetone-d_6 (3.6 g, 60% yield).

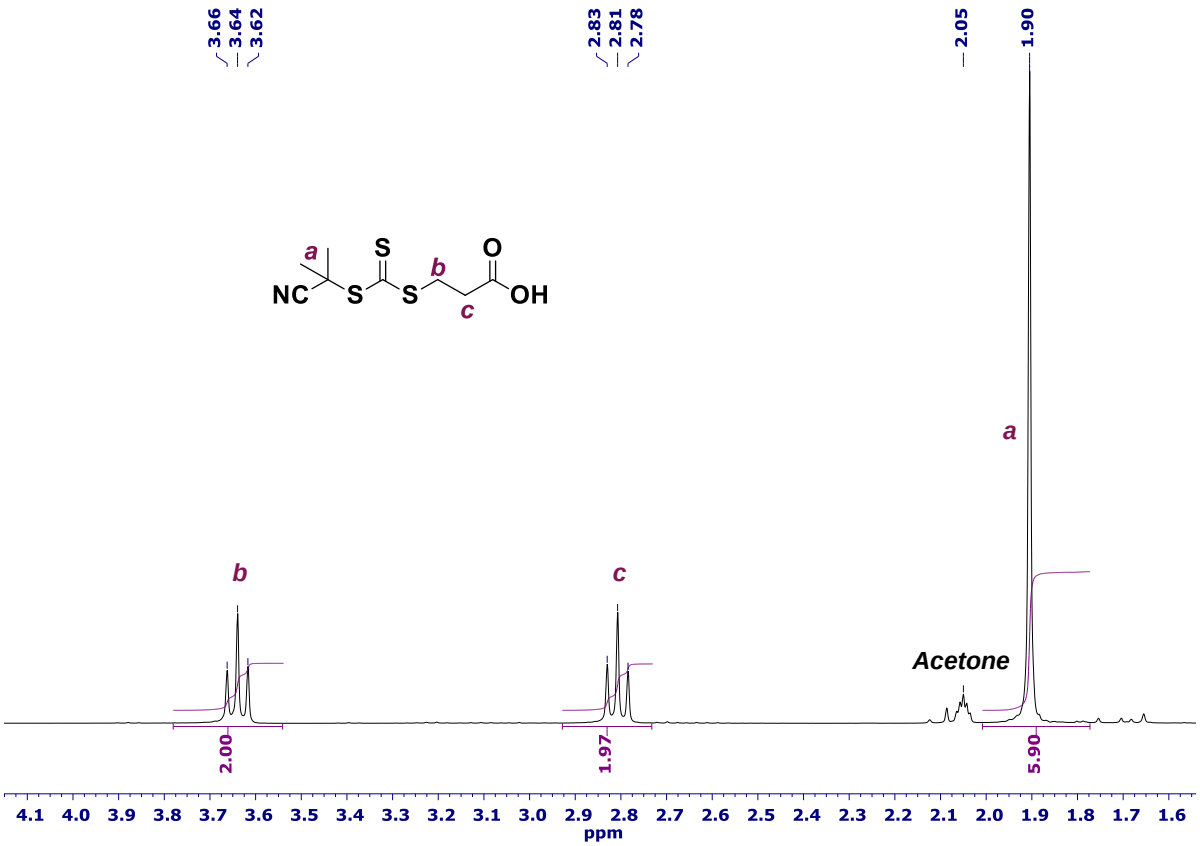


Figure 2. ^{1}H NMR spectrum of the RAFT agent TTC-0 recorded in acetone-d_6.

Synthesis of TTC-BOC – step 3

The carboxylic acid functional RAFT agent TTC-0 and the 6-(boc-amino)-1-hexanol were dried *via* azeotropic distillation with dry toluene (2 × 30 mL). In a 50 mL round bottomed flask a solution of 6-(boc-amino)-1-hexanol (2.36 g, 10.6 mmol), EDC.HCl (2.36 g, 12.3 mmol) and DMAP (0.28 g, 2.2 mmol) in 20 mL of dry DCM was prepared. In a 100 mL round bottomed flask a solution of TTC-0 (3.0 g, 12.2 mmol) in 30 mL of dry DCM was prepared. The first solution was then added dropwise at 0 °C to the second one, under argon atmosphere.

The reaction mixture was stirred vigorously during 17 h and the reaction was monitored by TLC (DCM/MeOH: 95/5). The organic phase was washed successively with different solutions: a dilute solution of HCl at pH = 3 (3 × 50 mL), deionized water (3 × 50 mL), aqueous solution of Na_2CO_3 at pH = 8 (3 × 50 mL) and brine (3 × 50 mL). The organic phase was dried with $MgSO_4$ and the solvent was evaporated to afford a crude product, which was purified over flash chromatography (DCM/acetone: 90/10). An orange oil was obtained, which was washed with pentane (4 × 50 mL) and then dried under vacuum before characterization by ^{1}H (**Figure 3**) and ^{13}C NMR (**Figure S3**) in $CDCl_3$ (1.3 g, 27% yield).

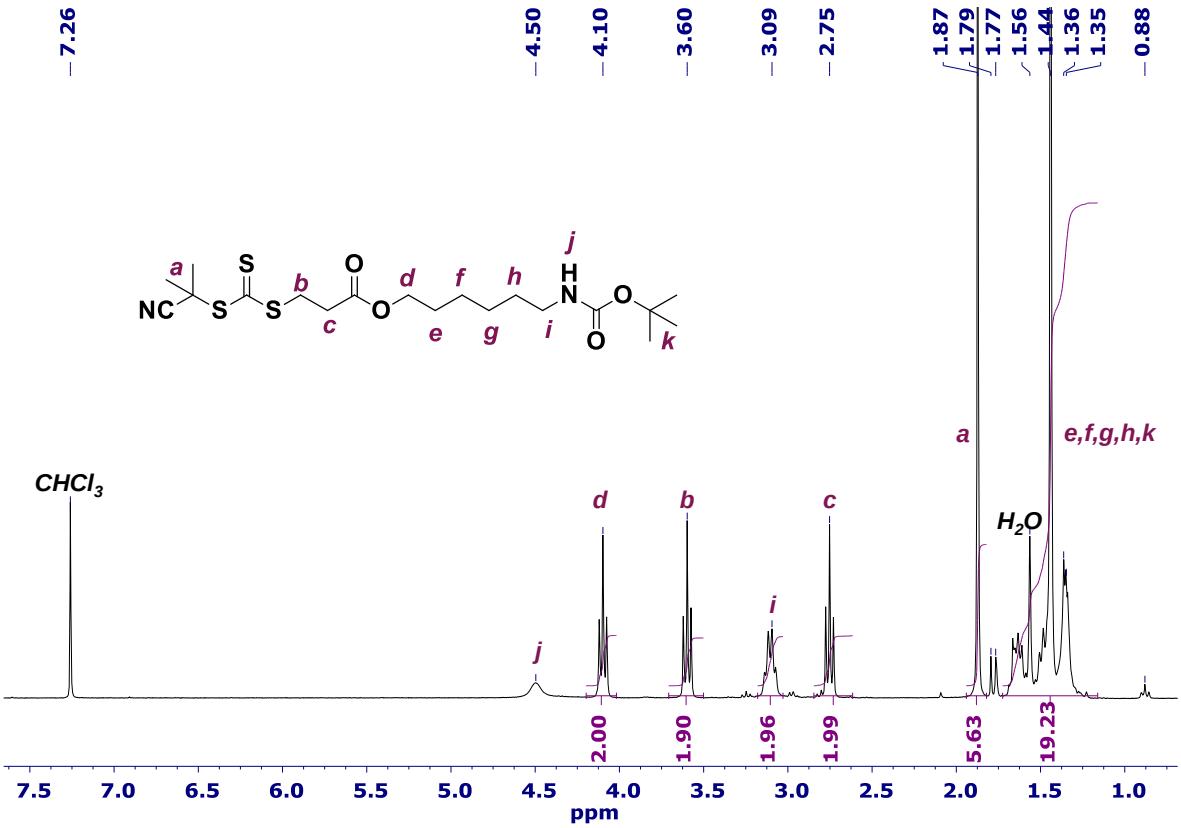


Figure 3. ^{1}H NMR spectrum of the RAFT agent TTC-BOC recorded in $CDCl_3$.

Synthesis of TTC-NH$_3^+$,Br$^-$ – step 4

The RAFT agent TTC-BOC was dried *via* azeotropic distillation with dry toluene (3 × 30 mL). Thereafter, a solution of TTC-BOC (1.0 g, 2.2 mmol) was prepared in dry DCM (10 mL), purged with argon for 25 minutes and put in an ice-water bath before the following addition. A dry solution of HCl in dioxane (4 mol L^{-1}) (22.3 mL, 89.1 mmol) was added dropwise at 0 °C and under argon and stirring. The reaction mixture was stirred vigorously at ambient temperature during 2 h and the reaction was monitored by TLC (DCM/acetone: 90/10). The remaining HCl/dioxane was evaporated under vacuum and the yellow oil obtained was

purified by column chromatography (silica modified with NaBr,[37] DCM:MeOH 95:5). The product was then characterized by ^{1}H (**Figure 4**) and ^{13}C NMR (**Figure S4**) in DMSO-d$_6$ (0.2 g, 23% yield).

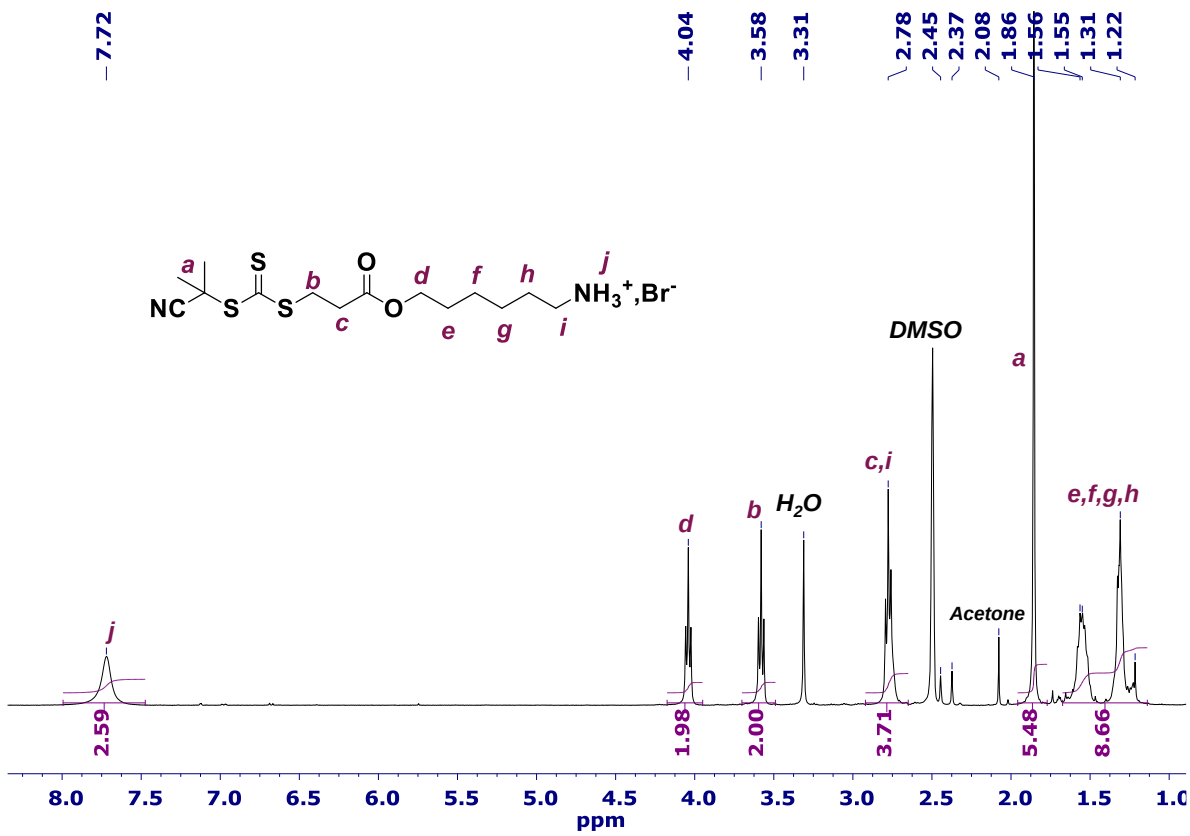


Figure 4. ^{1}H NMR spectrum of the RAFT agent TTC-NH$_3^+$,Br$^-$ recorded in DMSO-d$_6$.

Synthesis of TTC-U$_2$ – step 5

TTC-NH$_3^+$,Br$^-$ was dried *via* azeotropic distillation with toluene (3 × 10 mL). In a 25 mL round bottomed flask a solution of 1-hexyl-3-(6-isocyanato-hexyl)-urea (U$_1$-NCO) (0.104 g, 0.39 mmol) and triethylamine (0.07 mL, 46.9 mmol) in 3 mL of dry DCM was prepared. In a 50 mL round bottomed flask a solution of TTC-NH$_3^+$, Br$^-$ (0.2 g, 0.47 mmol) in 14 mL of dry DCM was prepared. The first solution was then added dropwise into the second, at 0 °C under argon, with strong stirring. After complete addition, the reaction mixture was stirred during 2 h. The reaction was followed by infrared spectroscopy until the disappearance of the NCO characteristic band at 2270 cm^{-1}. After precipitation in cold diethyl ether (400 mL), the product was washed with distilled water (3 × 100 mL) and dried under vacuum at 40 °C to obtain a yellow solid (0.200 g, 84% yield). The product was then characterized by ^{1}H (**Figure 5**) and ^{13}C NMR (**Figure S5**) in DMSO-d$_6$ at 60 °C.

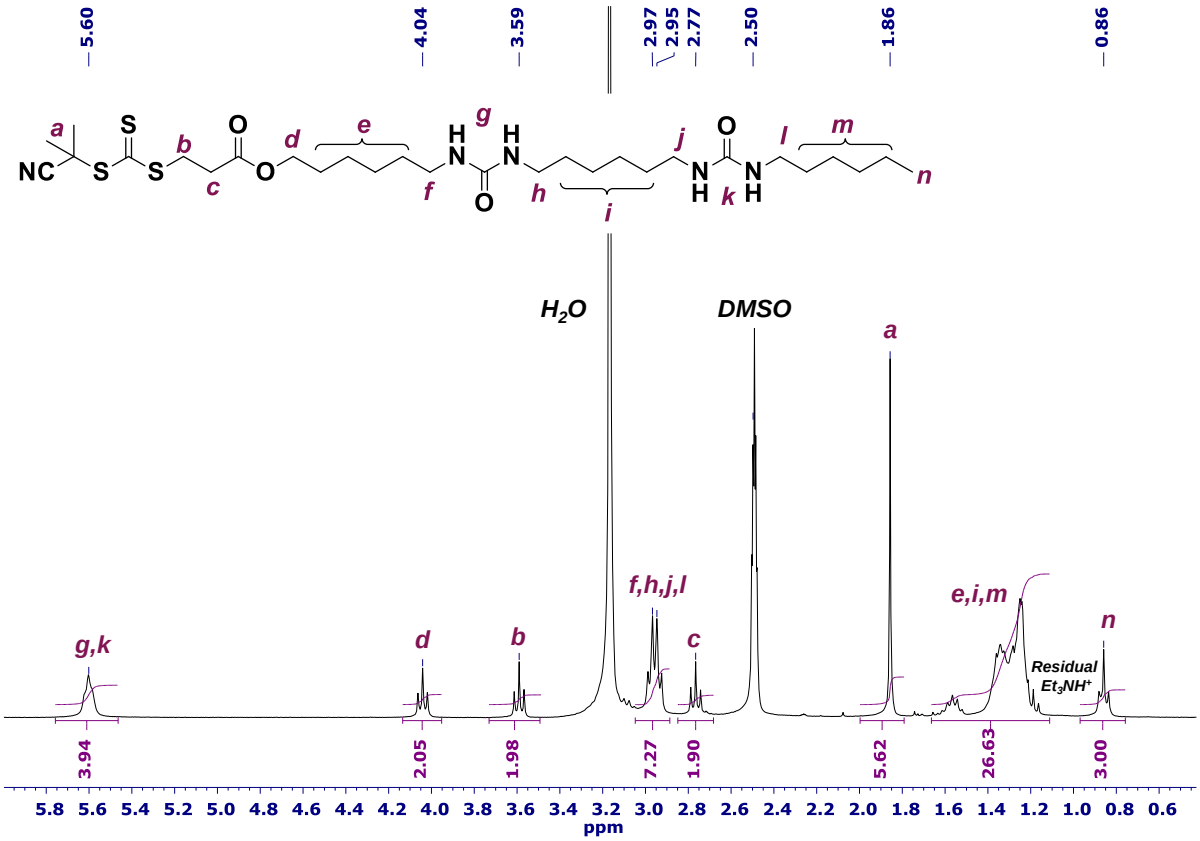


Figure 5. ^{1}H NMR spectrum of the RAFT agent TTC-U_2 recorded in DMSO-d_6 at 60 °C.

II. 2. Synthesis of the hydrophilic polymers

The solution polymerizations of MAA and DMAc were conducted at 70 °C in presence of either the RAFT agent TTC-U_2 or TTC-0 (see **Scheme 2**, **Scheme 3** and **Scheme S1**).

In a typical experiment (entry PMAA-TTC-U_2 2.9k in **Table 1**), the polymerization of MAA was conducted in DMF and initiated by ACPA at 70 °C in the presence of the RAFT agent TTC-U_2. Typically, 294 mg of MAA (3.42×10^{-3} mol) was dissolved in 0.47 mL of DMF with 4.8 mg of ACPA (1.63×10^{-5} mol) and 52 mg of TTC-U_2 (8.42×10^{-5} mol). A small amount (39 mg, 4.21×10^{-4} mol) of 1,3,5-trioxane was added as an internal reference for the determination of monomer consumption by ^{1}H NMR (by the relative integration of the protons of the 1,3,5-trioxane at 5.1 ppm and the vinylic protons of MAA at 6.0 and 5.6 ppm in DMSO-d_6). The solution was poured in a 2 mL septum-sealed flask and purged with argon for 25 min in an ice bath and heated up to 70 °C in a preheated oil bath under stirring. The kinetics of the polymerization was followed by ^{1}H NMR. After 99 min, the polymerization was stopped by immersion of the flask in iced water and exposure to air. After purification by precipitation

in cold diethyl ether and drying under reduced pressure, the yellow powder was characterized by ^{1}H NMR in DMSO-d_6 and size exclusion chromatography (SEC) in DMF (+ LiBr, 1 g L^{-1}).

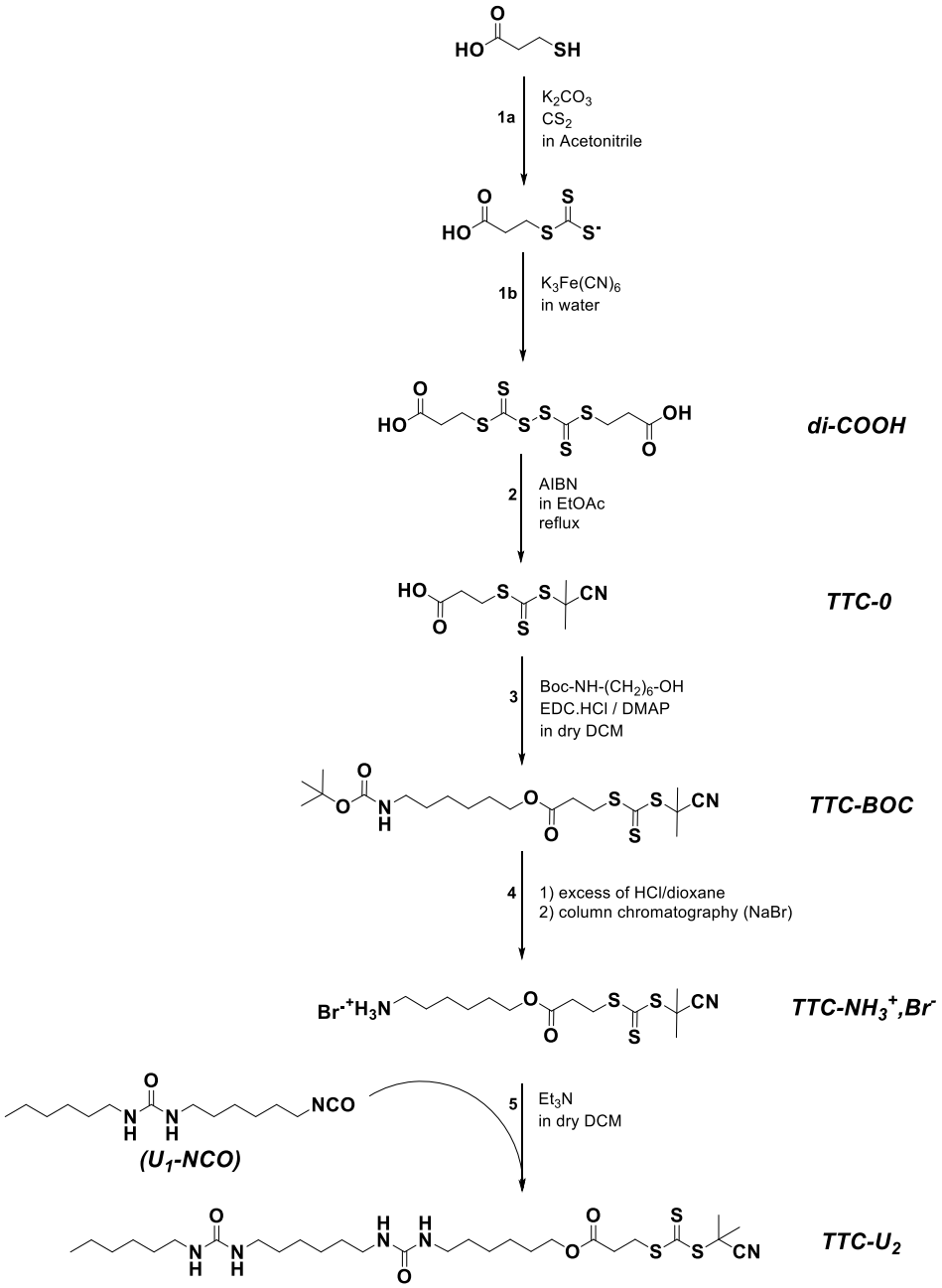
III. Results and discussion

III. 1. Synthesis of the RAFT agent TTC-U_2

The bisurea-functional RAFT agent (TTC-U_2) was synthesized in five steps according to the strategy in **Scheme 1** (see experimental details in SI, section V.3.). The two first steps (step 1a and 1b) consist in the synthesis of a carboxylic acid functional RAFT agent with a tertiary cyanoalkyl R group (TTC-0). The protocol was adapted from two published studies.[38,39] A dicarboxylic acid (di-COOH) was synthesized in a first step and treated with AIBN to form the RAFT agent TTC-0 with a tertiary cyanoalkyl leaving group R. The third and fourth steps consist in the synthesis of an amino-functional RAFT agent (TTC-NH_3^+,Br^-) obtained by esterification[40] of TTC-0 with 6-(boc-amino)-1-hexanol followed by the deprotection of the boc group with an excess of hydrochloric acid.[41] The targeted TTC-U_2 was finally obtained by reacting a small excess of the amino-functional RAFT agent (TTC-NH_3^+,Br^-) with 1-hexyl-3-(6-isocyanato-hexyl)-urea (U_1-NCO) in presence of triethylamine.[42]

As reported in the SI, the analytical data for the RAFT agent TTC-U_2 were consistent with the proposed structure (**Figure 5** and **Figure S5**). However, it must be mentioned that the overall strategy was quite sensitive due to low stability of the RAFT agent which led to the formation of side products and thus to a low overall yield. In particular, two side products have been identified and are briefly discussed. First, some dithiodipropionic acid side product was formed during the synthesis of the di-COOH and TTC-0 RAFT agents (see **Figure S6** and **Figure S7**). The formation of dithiodipropionic acid could be limited with the chosen experimental conditions and removed efficiently by filtration after dissolution of the crude product in DCM. Then, in the three following synthesis steps the cyano function present on the RAFT agent was subject to hydrolysis, leading to the formation of an amido side product.[43] It was observed that the cyano function was mainly hydrolyzed during the deprotection of the boc group since an excess of hydrochloric acid was used in presence of water (acid-catalyzed hydrolysis). As shown in the ^{1}H NMR spectrum of the crude product after deprotection (see **Figure S8**), the amido side product could clearly be identified thanks to the protons of the amide group and the signal shift of the adjacent methyl protons.[43] Even though the degradation could be limited under inert conditions and the major part of the side product was removed by column chromatography, residual traces of the amido RAFT agent TTC-$U_{2\text{-amide}}$ remained (6 mol% at best, see **Figure 5**). Nevertheless, after determination of the quantity of amido side product and

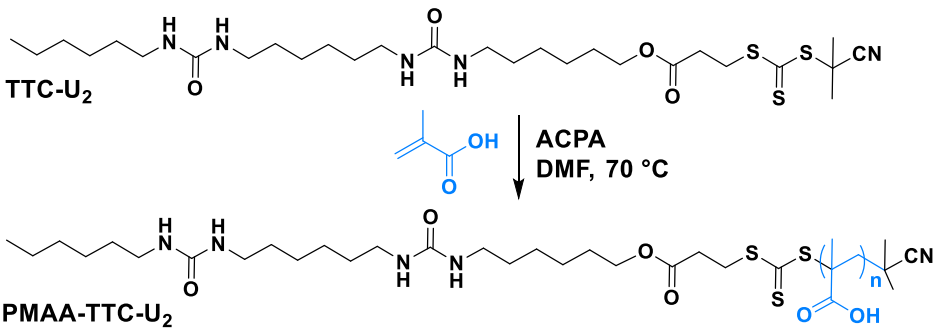
estimation of the purity of the different RAFT agents (see **Table S1**), the RAFT agents were used for the polymerizations of MAA and DMAc.



Scheme 1. Strategy for the synthesis of the bisurea-functionalized RAFT agent (TTC-U_2).

III. 2. Synthesis of the bisurea-functionalized PMAA

The bisurea-functionalized RAFT agent TTC-U_2 was used for the synthesis of bisurea-functionalized poly(methacrylic acid) (PMAA) (see **Scheme 2**). MAA, a commercial methacrylate, has already been successfully polymerized in presence of a cyanoalkyl trithiocarbonate RAFT agent in water[44,45] or with cyanoalkyl dithiobenzoate RAFT agents in organic solvents.[46]



Scheme 2. Reaction scheme for the synthesis of the PMAA polymers in DMF in presence of TTC-U_2 RAFT agent.

A PMAA with a number-average molar mass of 2.9 kg mol^{-1} was synthesized using the bisurea-functionalized RAFT agent TTC-U_2 (see entry PMAA-TTC-U_2 2.9k in **Table 1**). DMF – a good solvent for TTC-U_2 – was selected as a solvent for the polymerization. The polymerization was conducted at 70 °C using ACPA as an initiator at 35 wt% monomer content. The polymerization was quenched at 56% monomer conversion to limit the proportion of dead chains and to avoid a too important viscosity. ^{1}H NMR analysis in DMSO-d_6 of the polymer purified by precipitation in diethyl ether showed a well-defined signal characteristic at 5.7 ppm of the bisurea functions (see **Figure 6**), which was compared to the integration of the protons of the polymer backbone to calculate the $M_{n,NMR}$ of the polymer (**Table 1**). This characteristic signal might not only contain the bisurea functions of the RAFT agent TTC-U_2, but also the bisurea protons of its hydrolyzed counterpart, TTC-$U_{2\text{-amide}}$ (considering that the TTC-$U_{2\text{-amide}}$ is not soluble in diethyl ether and thus should not be removed during the precipitation step). The $M_{n,NMR}$, calculated by the relative integration of the bisurea protons at 5.7 ppm and the protons of the polymers backbone between 2.2-0.6 ppm was slightly higher than the theoretical value ($M_{n,th}$), which might be related to a – at least – partial removal of unreacted RAFT agent. The SEC analysis (recorded in DMF) revealed the presence of two mass distributions (see **Figure 7**). The majority distribution, attributed to the polymer, was accompanied by a second

minority population in the lower molar masses region. The UV absorbance at 309 nm – wavelength at which the RAFT agent absorbs – of this product indicates that both populations absorb at 309 nm and we can presume that the minority compound is also bearing a TTC end-group. Based on the UV detection chromatogram, the quantity of the second mass distribution was estimated to 17 mol% (see **Figure 7B**). In addition, the overlay of the SEC analyses of the polymer and the RAFT agent TTC-U_2 (see **Figure 7A**) indicates that the lower molar mass compound and the RAFT agent have similar elution volume. These observations suggest an incomplete consumption of the RAFT agent TTC-U_2. Such phenomenon could occur if the transfer constant (C_{tr}) was too low as it is assumed when the fragmentation of the R group is not favored compared to the polymer moiety.[35] However, in the case of a trithiocarbonate bearing a tertiary cyanoalkyl group, the transfer constant is high for methacrylate and the preferential fragmentation pathway is from the R group. Therefore, it is very unlikely that the extra peak observed on the SEC chromatogram comes from unreacted RAFT agent TTC-U_2 bearing a tertiary cyanoalkyl group. Moreover, as the RAFT agent used in the polymerization contained 6 mol% of amido side product (TTC-$U_{2\text{-amide}}$, see **Table S1**), we can presume that extra signal was due to unreacted TTC-$U_{2\text{-amide}}$ which has a much lower C_{tr} than the tertiary cyanoalkyl group in the polymerization of methacrylates.[43] It had actually been shown in the literature that the RAFT polymerization of methyl methacrylate in presence of a cyano-containing RAFT agent and its amido hydrolyzed counterpart led to increased molar mass dispersities due to the reduced chain transfer constant of the amido RAFT agent.[43]

Table 1. Polymerization conditions and characteristics of the poly(methacrylic acid) macroRAFT agents prepared by solution polymerization.[a]

Entry	RAFT agent	Solvent	Initiator	time (min)	conv.[b] (%)	$DP_{n,th}$[c]	$M_{n,th}$[c] (kg mol^{-1})	$M_{n,NMR}$[d] (kg mol^{-1})	$M_{n,PMMA}$[e] (kg mol^{-1})	$Đ$[e]
PMAA-TTC-0	TTC-0	DMSO	AIBN	156	74	21	2.1	*ND*	3.1	1.21
PMAA-TTC-U_2 2.9k *	TTC-U_2	DMF	ACPA	99	56	23	2.6	2.9	3.5	1.26
PMAA-TTC-U_2 3.3k *	TTC-U_2 *bis*	DMF	ACPA	103	55	22	2.5	3.3	3.9	1.34

[a] Polymerization conditions: T = 70 °C, $[MAA]_0$ ~ 4.5 mol L^{-1}, $[MAA]_0/[RAFT]_0$ ~ 22. [b] Monomer conversion determined by ^{1}H NMR. [c] Theoretical number-average molar mass, $M_{n,th}$, and number-average degree of polymerization, $DP_{n,th}$, calculated using the experimental conversion. [d] Number-average molar mass $M_{n,NMR}$, determined by ^{1}H NMR. [e] Number-average molar mass $M_{n,PMMA}$ recalculated for the non-methylated polymers and dispersity $Đ$ determined by SEC in DMF (+ LiBr 1 g L^{-1}) with a PMMA calibration. *ND*: not determined. See **Table S2** for more details. * The sample are named PMAA-TTC-U_2 #k, with #k corresponding to the molecular weight in kg mol^{-1}.

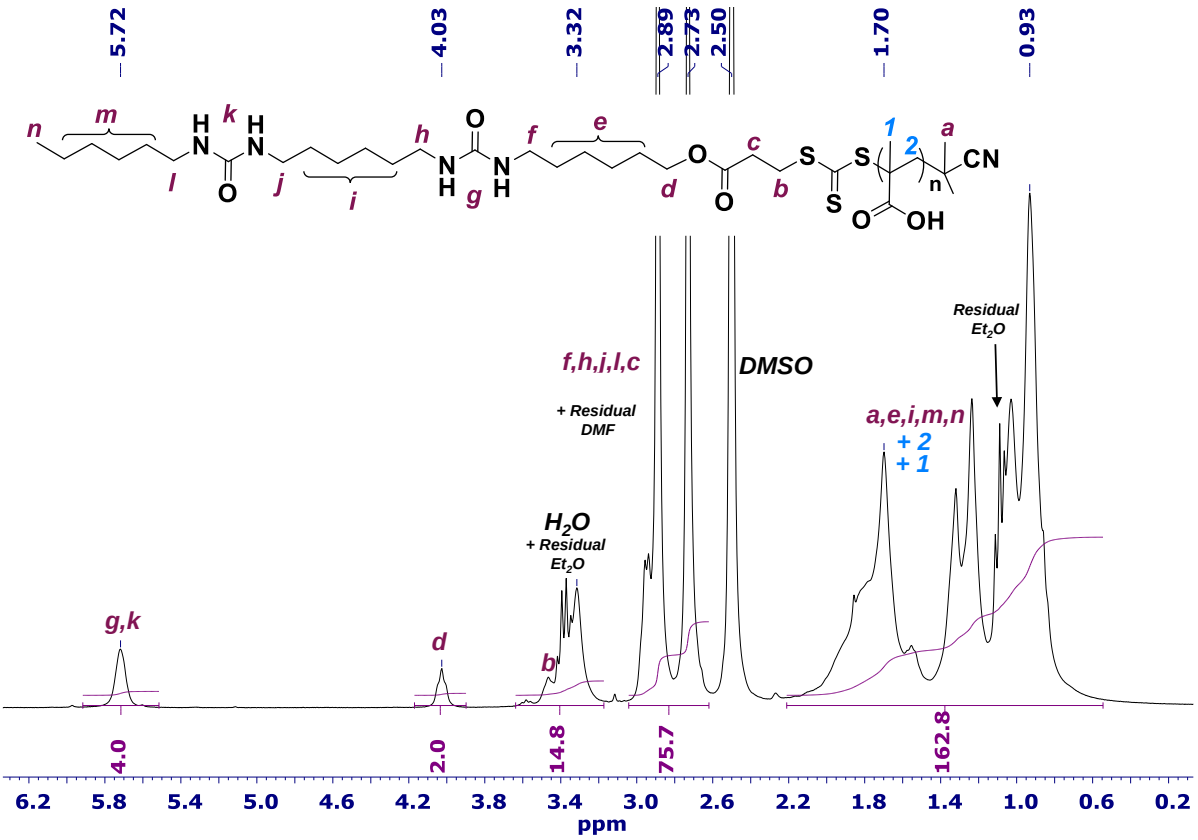


Figure 6. ^{1}H NMR spectrum of PMAA-TTC-U$_2$ 2.9k (see **Table 1** and **Table S2** for more details) recorded in DMSO-d$_6$.

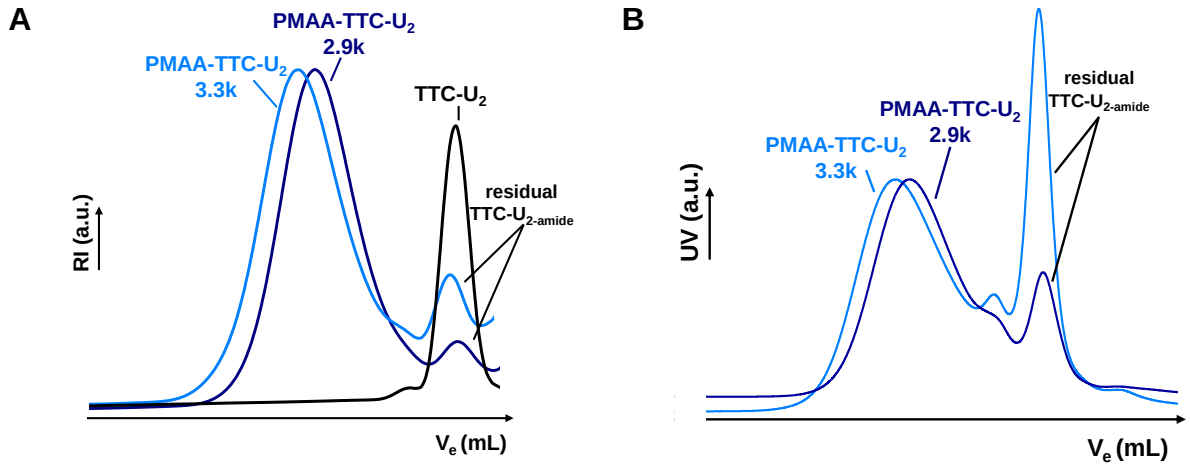


Figure 7. (**A**) RI signal of the SEC chromatograms in DMF of the PMAA-TTC-U$_2$ polymers and the RAFT agent TTC-U$_2$ and (**B**) the corresponding UV signals.

To confirm this hypothesis, a PMAA with a molar mass of 3.3 kg mol^{-1} was synthesized using a RAFT agent TTC-U$_2$ containing more residual TTC-U$_{2\text{-amide}}$ (33 mol%, see entry PMAA-TTC-U$_2$ 3.3k in **Table 1**). As previously observed, the $M_{n,NMR}$ was higher than the theoretical value and two populations were observed on the SEC chromatogram (**Figure 7A**). However, for sample PMAA-TTC-U$_2$ 3.3k the extra signal on the SEC chromatogram was more

intense (estimated to 34 mol% using the UV signal of the SEC chromatogram). This observation, and in particular the correspondence between estimated mol% by ^{1}H NMR and UV-SEC of the TTC-$U_{2\text{-amide}}$ content in the second sample, is the confirmation that the observed lower molar mass signal on the SEC chromatogram came from the residual TTC-$U_{2\text{-amide}}$ present in the RAFT agent.

For purification, sample PMAA-TTC-U_2 2.9k was then dialyzed against DMSO, a solvent in which compound TTC-$U_{2\text{-amide}}$ is partially soluble. As shown in **Figure 8**, the signal intensity of compound TTC-$U_{2\text{-amide}}$ in the SEC chromatogram of sample PMAA-TTC-U_2 2.9k was considerably reduced, which indicates that the residual TTC-$U_{2\text{-amide}}$ compound could be removed almost completely in these conditions.

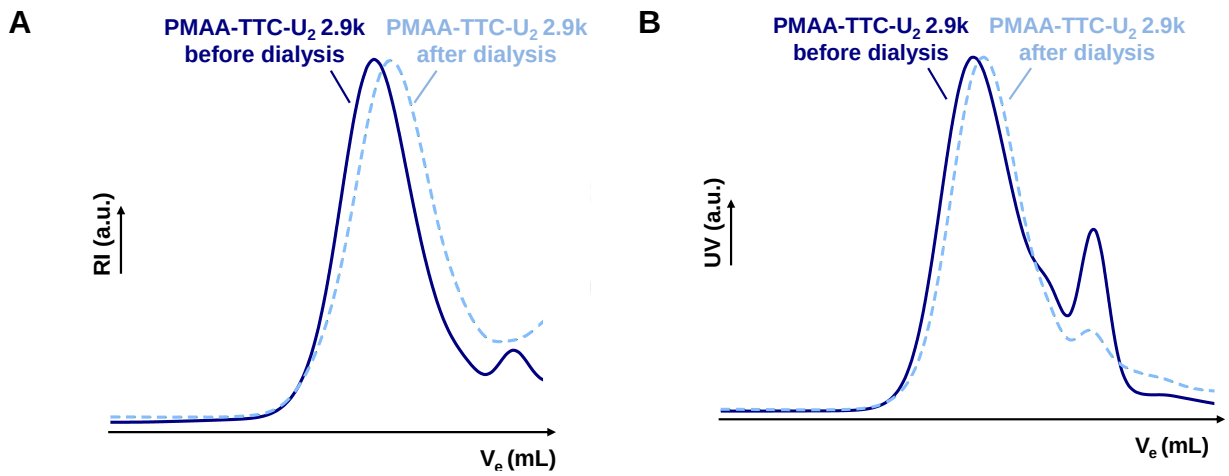


Figure 8. (**A**) RI signal of the SEC chromatograms in DMF of sample PMAA-TTC-U_2 2.9k before and after dialysis and the corresponding UV signals (**B**).

The water-solubility of sample PMAA-TTC-U_2 2.9k ($M_{n,NMR}$ = 2.9 kg mol^{-1}) before dialysis was then tested simply by adding water to the polymer powder to reach 1 wt% concentration at room temperature. At natural pH (solution pH ~ 3), the polymer powder dispersed slowly and a turbid solution was obtained (see insert in **Figure 9A**). Similar results were obtained for this sample after purification by dialysis and for the longer polymer PMAA-TTC-U_2 3.3k. DLS showed the presence of micrometer-sized aggregated in all samples. Cryo-TEM analyses of the sample PMAA-TTC-U_2 2.9k (respectively **Figure 9A** and **B**) indicated that the polymer assembled in these conditions into tiny spherical particles and large lamellae, but no isolated cylindrical micelles were observed. PMAA, which is a polyelectrolyte, is only partially ionized (α < 1%) at pH ~ 3, which may explain the formation of such large particles.[47,48] When the ionization degree was increased by increasing the pH of the 1 wt%

dilution to pH ~ 6, the dispersion became more transparent (see insert in **Figure 9A**), but DLS analyses still revealed the presence of some large aggregates in addition to the formation of smaller aggregates. Cryo-TEM analyses indicated the dissociation of the lamellae into small ribbon-like assemblies (see **Figure 9B**). Interestingly, when the assembly was prepared using the co-solvent method leading to a dispersion in water/DMSO (95/5) at 1 wt%, a slightly turbid solution was obtained and a mixture of long cylindrical micelles and long ribbon-like particles was formed, as shown in **Figure 9B**. Moreover, after complete removal of DMSO by dialyzing the sample against water, a mixture a ribbon-like particles, cylindrical micelles and worms was formed (see **Figure 9B)**.

Finally, for comparison, a PMAA of similar molar mass with no bisurea sticker was synthesized using the RAFT agent TTC-0 (see **Scheme S1** and entry PMAA-TTC-0 in **Table 1**). The SEC analysis indicated a good control over the polymerization with a dispersity of 1.2 (see **Figure S9A**). Contrary to sample PMAA-TTC-U_2, this sample dissolved spontaneously in water and led to a transparent solution, even at low pH (pH ~ 3) (see **Figure S9B**), and the DLS analysis indicated that no large aggregates were formed (light scattered intensity < 10 kcps at 1 wt%). This observation proves that the urea sticker in the RAFT agent TTC-U_2 is responsible for the polymer self-assembly, which is in accordance with what has been formerly observed in our group for bisurea-functionalized polyacrylates.[32]

In conclusion, the bisurea-functionalized RAFT agent TTC-U_2 allowed the controlled synthesis of well-defined bisurea-functionalized PMAA, but residual TTC-$U_{2\text{-amide}}$ – present in the RAFT agent – remained unreacted after the polymerization. The DLS and cryo-TEM analyses revealed that the morphology of the particles was highly dependent of the preparation method. Indeed, the obtained bisurea functionalized PMAA formed 1D nano-assemblies when dissolved in water using the co-solvent method, and a mixture of spheres and large lamellae when directly dissolved in water. In order to complete the understanding of this system, the bisurea RAFT agent TTC-U_2 was then used to polymerize *N*,*N*-dimethylacrylamide (DMAc).

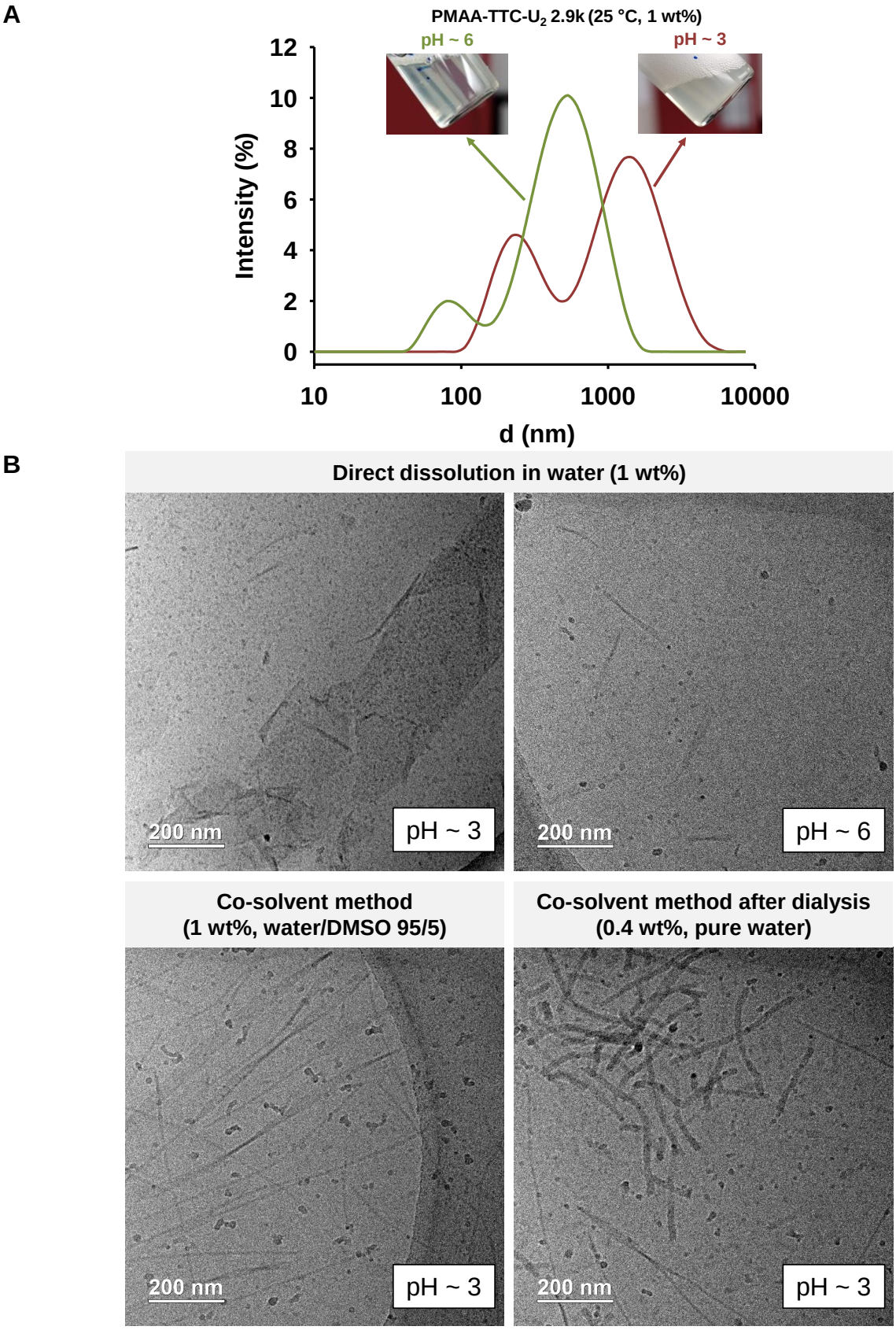
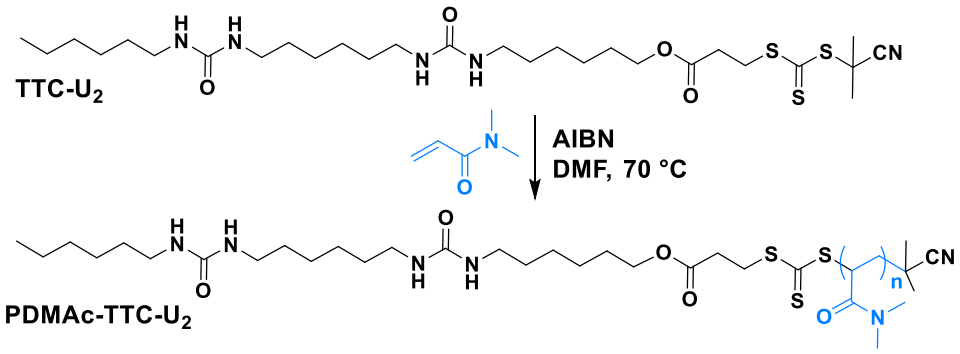


Figure 9. (**A**) Macroscopic aspect of sample PMAA-TTC-U_2 2.9k ($M_{n,NMR}$ = 2.9 kg mol^{-1}) after direct dissolution in water to 1 wt% and the DLS analysis at 25 °C. (**B**) Cryo-TEM images at 1 wt% of sample PMAA-TTC-U_2 2.9k prepared in different conditions (see characterization techniques in **SI**).

III. 3. Synthesis of the bisurea-functionalized PDMAc

Recently, our group demonstrated that bisurea-functionalized poly(*N*,*N*-dimethylacrylamide) (PDMAc) could be successfully synthesized using a bisurea-functionalized RAFT agent with an alkyl ester leaving group R.[32] This polymer dissolved spontaneously in water and formed long nanofibers as long as the molar mass was below 4 kg mol^{-1}. For comparison, we have decided to synthesize bisurea-functionalized PDMAc using our RAFT agent, which should also be suitable for controlling the polymerization of acrylamides in terms of reactivity.



Scheme 3. Reaction scheme for the synthesis of the PDMAc polymers in DMF in presence of TTC-U_2 RAFT agent.

DMAc was polymerized in DMF at 70 °C in presence of AIBN as an initiator (see **Scheme 3**).[32] Two polymers with molar mass $M_{n,NMR}$ of ~ 3.1 and 4.8 kg mol^{-1} were synthesized by stopping the polymerizations respectively at 53 and 83% monomer conversion (see entry PDMAc-TTC-U_2 3k and PDMAc-TTC-U_2 5k in **Table 2**). The determined $M_{n,NMR}$ were slightly higher than the theoretical value and long inhibition periods were observed (t > 70 min, see **Figure S10**). The inhibition periods were much longer than what was reported before for polymerizations of DMAc in presence of AIBN using a bisurea-functionalized RAFT agent with an *alkyl ester leaving group R* (t < 30 min).[32] The prolonged inhibition period might be explained by the different nature of the leaving group (R) of the RAFT agents. Despite the presence of residual TTC-$U_{2\text{-amide}}$ in the RAFT agents used in the polymerizations (**Table 2**), the molar mass dispersities determined by SEC analyses were about 1.15 and the SEC analysis (recorded in DMF) revealed symmetrical monomodal signals with no extra signal in the lower molecular masses accounting for the complete consumption of the RAFT agent (**Figure 10A**). This was expected considering that the hydrolyzed RAFT agent (TTC-$U_{2\text{-amide}}$) is also a suitable RAFT agent for the polymerization of acrylamides.

Table 2. Polymerization conditions and characteristics of the poly(*N*,*N*-dimethylacrylamide) macroRAFT agents prepared by solution polymerization in DMF.[a]

Entry	RAFT agent	$[DMAc]_0/[RAFT]_0$	time (min)	conv.[b] (%)	$DP_{n,th}$[c]	$M_{n,th}$[c] (kg mol^{-1})	$M_{n,NMR}$[d] (kg mol^{-1})	$M_{n,PMMA}$[e] (kg mol^{-1})	$Đ$[e]
PDMAc-TTC-U$_2$ 3k	TTC-U$_2$ *tris*	22	135	53	22	2.8	3.1	2.9	1.13
PDMAc-TTC-U$_2$ 5k	TTC-U$_2$	35	275	83	35	4.1	4.8	4.0	1.16

[a] Polymerization conditions: T = 70 °C, $[DMAc]_0$ = 2 mol L^{-1}, $[RAFT]_0$ = 50 mmol L^{-1}, $[RAFT]_0/[AIBN]_0$ = 20. [b] Monomer conversion determined by ^{1}H NMR. [c] Theoretical number-average molar mass, $M_{n,th}$, and number-average degree of polymerization, $DP_{n,th}$, calculated using the experimental conversion. [d] Number-average molar mass $M_{n,NMR}$, determined by ^{1}H NMR. [e] Number-average molar mass $M_{n,PMMA}$ and dispersity $Đ$ determined by SEC in DMF (+ LiBr 1 g L^{-1}) with a PMMA calibration. The sample are named PDMAc-TTC-U$_2$ #k, with #k corresponding to the molecular weight in kg mol^{-1}.

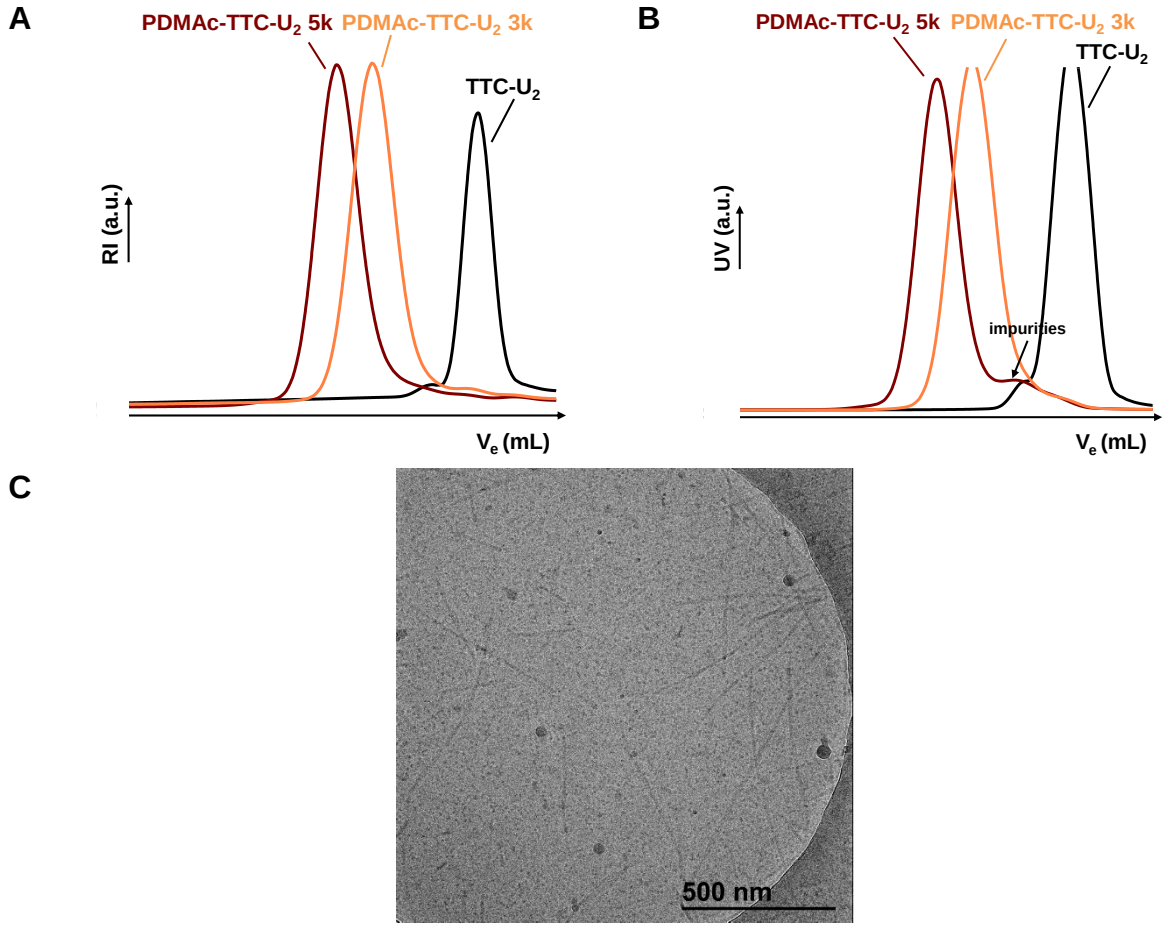


Figure 10. (**A**) RI signal of the SEC chromatograms in DMF of the PDMAc-TTC-U$_2$ polymers and the RAFT agent TTC-U$_2$ and (**B**) the corresponding UV signals. (**C**) Cryo-TEM images at 1 wt% of sample PDMAc-TTC-U$_2$ 3k ($M_{n,NMR}$ = 3.1 kg mol^{-1}).

Then, both samples were directly dissolved in water at 1 wt% concentration, at room temperature. As shown in **Figure S11**, slightly turbid solutions were obtained which turned even more turbid at high temperature (T > 80 °C). The cryo-TEM image of sample PDMAc-TTC-U$_2$ 3k at 25 °C and 1 wt% showed the formation of mainly spherical particles but also revealed the presence of long fibers (see **Figure 10C**). The water-solubility and the

thermoresponsive behavior of these samples were quite different from what has been reported before.[32,49] Indeed, it had been shown that bisurea-functionalized PDMAc of similar block length ($M_{n,NMR}$ = 2.8 kg mol^{-1}) could be easily dissolved in water, leading to a transparent solution with a cloud point of ~ 50 °C. It is very unlikely that the turbidity was caused by the structure of the RAFT agent, since they only differ from the R group, and might be due to some impurities, as revealed by the UV-SEC analysis of the polymers in **Figure 10B**.[†] Despite the presence of residual impurities – that might probably be removed by dialysis –, the associative behavior of the polymer was very similar to what has been reported.[32] This encouraging result shown that RAFT agent TTC-U_2 can effectively promote the self-assembly of hydrophilic polymers through direct dissolution of the polymer powder in water.

[†] As shown in **Figure 10B**, the elution volume of the second minority population in the lower molar masses region does not correspond to residual RAFT agent but probably to some remaining impurities. It should also be noted that these impurities might be hidden under the signal for sample PDMAc-TTC-U_2 3k.

IV. Conclusion

In summary, we designed a new universal RAFT agent functionalized by a bisurea sticker (U_2) which is suitable for the polymerization of acrylamides and methacrylates. The bisurea RAFT agent was successfully synthesized through a five-step strategy, unfortunately the yield was quite low and a purity ≤ 96% was obtained. A side product was formed in the three last synthesis steps and identified to be the amide formed through the hydrolysis of the cyano function. Then, the effectiveness of RAFT agent TTC-U_2 – as good control agent – was evaluated in the solution polymerization of MAA in DMF. The SEC analysis indicated a good control over the polymerization but also the presence of unreacted amido RAFT agent (TTC-$U_{2\text{-amide}}$). It was shown that the purification by dialysis is a good strategy to remove this compound. Turbid solutions were obtained after the direct dissolution in water of the bisurea-functionalized PMAA (PMAA-TTC-U_2) and the cryo-TEM analysis of the solution at natural pH revealed the formation of spherical nanoparticles and large lamellae. Upon pH increase, a less turbid solution was obtained with the presence of spherical micelles and small ribbon-like particles. The study also showed that a mixture of 1D nano-assemblies (worms, long cylindrical micelles and long ribbon-like particles) could be formed when the sample was dispersed in water using the co-solvent method. A comparative bisurea-free PMAA (PMAA-TTC-0) proved that the directional H-bonding (originating from the bisurea sticker) was responsible for the polymer self-assembly. A bisurea-functionalized PDMAc (PDMAc-TTC-U_2) was also synthesized in similar conditions and the cryo-TEM analysis revealed the formation of a mixture of spherical and cylindrical micelles, which confirmed the ability of the sticker to promote the formation of cylindrical micelles through direct dissolution of the sample in water, in case of this polymer. The possibility to obtain 1D assemblies through direct dissolution without the use of organic co-solvent assisted methods clearly depends on the chemical nature of the polymer (PMAA being much more hydrophobic then PDMAc due to the methyl groups in the polymer backbone.) These results are encouraging and in the future, other methacrylate monomers, less hydrophobic, should be tested to verify the possibility to form methacrylate based cylindrical micelles through direct dissolution in water. Care should also be taken to remove by dialysis any residual impurities contained in the RAFT agent TTC-U_2 before the polymerization.

V. Supporting information

V. 1. Materials

3-Mercaptopropionic acid (≥ 99%, Aldrich), potassium carbonate (K_2CO_3, 99%, Fischer Sci.), acetonitrile (99.9%, VWR, Normapur), carbon disulfide (anhydrous, ≥ 99%), potassium ferricyanide ($K_3Fe(CN)_6$, ≥ 99%, Aldrich), ethyl acetate (EtOAc, ≥ 99.9%, Carlo Erba), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC.HCl, ≥ 98%, TCI), 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP, > 99%, Fluka), triethylamine (≥ 99%, Aldrich) were used as received. 2,2′-azobis(isobutyronitrile) (AIBN, ≥ 98%, Aldrich) was recrystallized before use for the RAFT agent synthesis and used as received for the polymerizations. 6-(Boc-amino)-1-hexanol (≥ 98%, Aldrich) and 1-hexyl-3-(6-isocyanato-hexyl)-urea (U_1-NCO, synthesized in the lab) were dried by three successive azeotropic distillations with dry toluene before use. Hydrogen chloride (HCl, *ca.* 4 mol L^{-1} in dioxane, TCI Europe) was dried with molecular sieve (3 Å) before use. 1,3,5-trioxane (99%, Aldrich), 2,2′-azobis(2-methylpropionitrile) (AIBN, ≥ 98% Aldrich), 4,4’-azobis(4-cyanopentanoic acid) (ACPA, ≥ 98%, Aldrich), *N*,*N*-dimethylformamide (DMF, VWR, Normapur), and dimethyl sulfoxide (DMSO, ≥ 99.9%, Aldrich) were used as received. Methacrylic acid (MAA, 99.5%, Acros Organics) was filtered before use and *N*,*N*-dimethylacrylamide (DMAc, > 99%, Aldrich) was distillated under reduced pressure before use. All aqueous solutions were prepared with deionized water. All the polymerizations were conducted under an argon atmosphere. CH_2Cl_2 (DCM) and toluene were dried by a solvent purification system (MBraun).

V. 2. Characterization techniques

NMR spectroscopy

The analyses were recorded with a Bruker 300 or 400 MHz spectrometer in 5-mm diameter tubes. The bisurea-functionalized RAFT agent (TTC-U_2) was characterized by ^{1}H NMR and ^{13}C NMR in DMSO-d_6 at 60 °C. Monomer conversions were followed by ^{1}H NMR in DMSO-d_6 by the relative integration of the internal reference (1,3,5-trioxane) peak at 5.1 ppm and the vinylic proton peaks of the monomers MAA and DMAc.

FTIR spectroscopy

The Fourier transformed infrared (FTIR) spectroscopy was used to monitor RAFT agent synthesis (step 5 in **Scheme 1**). Reaction medium was deposited on CaF_2 pellet. After solvent evaporation, the samples were analyzed using a Nicolet iS10 spectrometer. For each measurement, 32 scans with a resolution of 4 cm^{-1} were performed.

SEC

Size exclusion chromatography (SEC) analyses of the polymers and RAFT agent TTC-U_2 were carried out with two PSS GRAM 1000 Å columns (8 × 300 mm; separation limits: 1 to 1000 kg mol^{-1}) and one PSS GRAM 30 Å column (8 × 300 mm; separation limits: 0.1 to 10 kg mol^{-1}) coupled with a differential refractive index (RI) detector and a UV detector. DMF (+ LiBr, 1 g L^{-1}) at 60 °C was used as the mobile phase with a flow rate of 0.8 mL min^{-1}. Samples were filtrated on 0.2 µm pore-size membrane before injection. Polymers containing MAA units have been modified by methylation of the carboxylic acidic groups using trimethylsilyldiazomethane before SEC analysis.[50] The dispersity ($Đ = M_w/M_n$), the number-average molar mass (M_n), and the weight-average molar mass (M_w) were calculated from the RI signals by a calibration curve based on PMMA standards with OmniSEC 5.11 software.

DLS analyses

Dynamic light scattering (DLS) measurements were performed at 25 °C to determine the *z*-average particle diameter (D_z) of 1 wt% diluted aqueous dispersions with a Zetasizer Nano S90 from Malvern (90 ° angle, 5mW He-Ne laser at 633 nm).

Cryo-TEM

Cryogenic transmission electron microscopy (cryo-TEM) was used to determine the morphology and size of the polymer nanoparticles. Samples PMAA-TTC-U_2 2.9k and PDMAc-TTC-U_2 3k were both analyzed after direct dissolution in water at 1 wt%. Sample PMAA-TTC-U_2 2.9k was also assembled at 1 wt% using DMSO as a co-solvent. The polymer powder PMAA-TTC-U_2 2.9k was dissolved in DMSO at 15.4 wt% (10 mg in 50 µL of DMSO) followed by the addition of 950 µL of pure water at natural pH and room temperature (0.5 mL/h) until a water/DMSO proportion of 95/5 (v/v) and a polymer concentration of 1 wt% were reached. This sample was also analyzed after removal of DMSO by dialysis at 0.4 wt% (using membrane with MCWO: 100-500 Da). According to protocols reported elsewhere,[51,52] thin liquid films of particle dispersions were prepared at room temperature by depositing 4 µL of the diluted sample and successive blotting. They were flash frozen in liquid ethane and observed at -180 °C on a JEOL JEM-2100 LaB_6 microscope operating at 200 kV under low-dose

conditions (10 electrons Å^{-2} s^{-1}). Digital images were recorded on a Gatan Ultrascan 1000, 2k × 2k CCD camera (Gatan, USA).

V. 3. RAFT agent synthesis and characterization

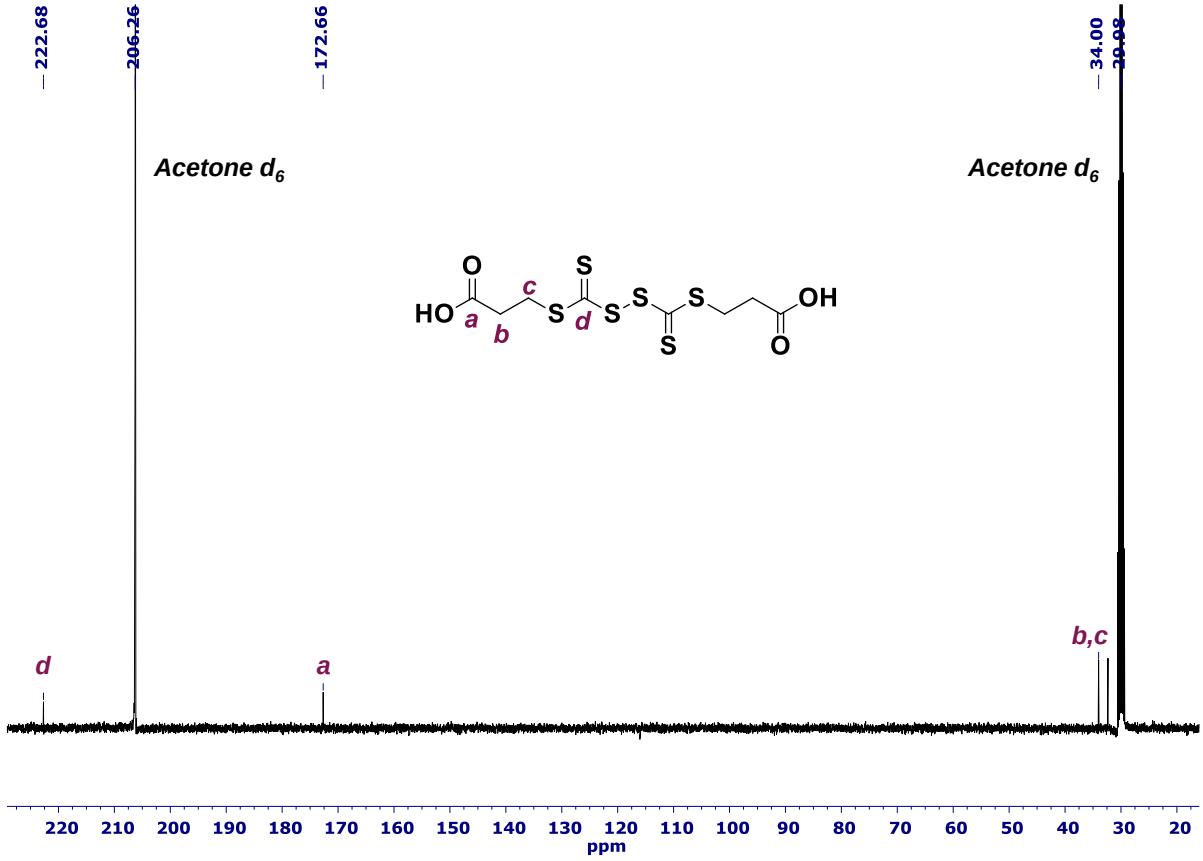


Figure S1. ^{13}C NMR spectrum of the RAFT agent di-COOH recorded in acetone-d$_6$.

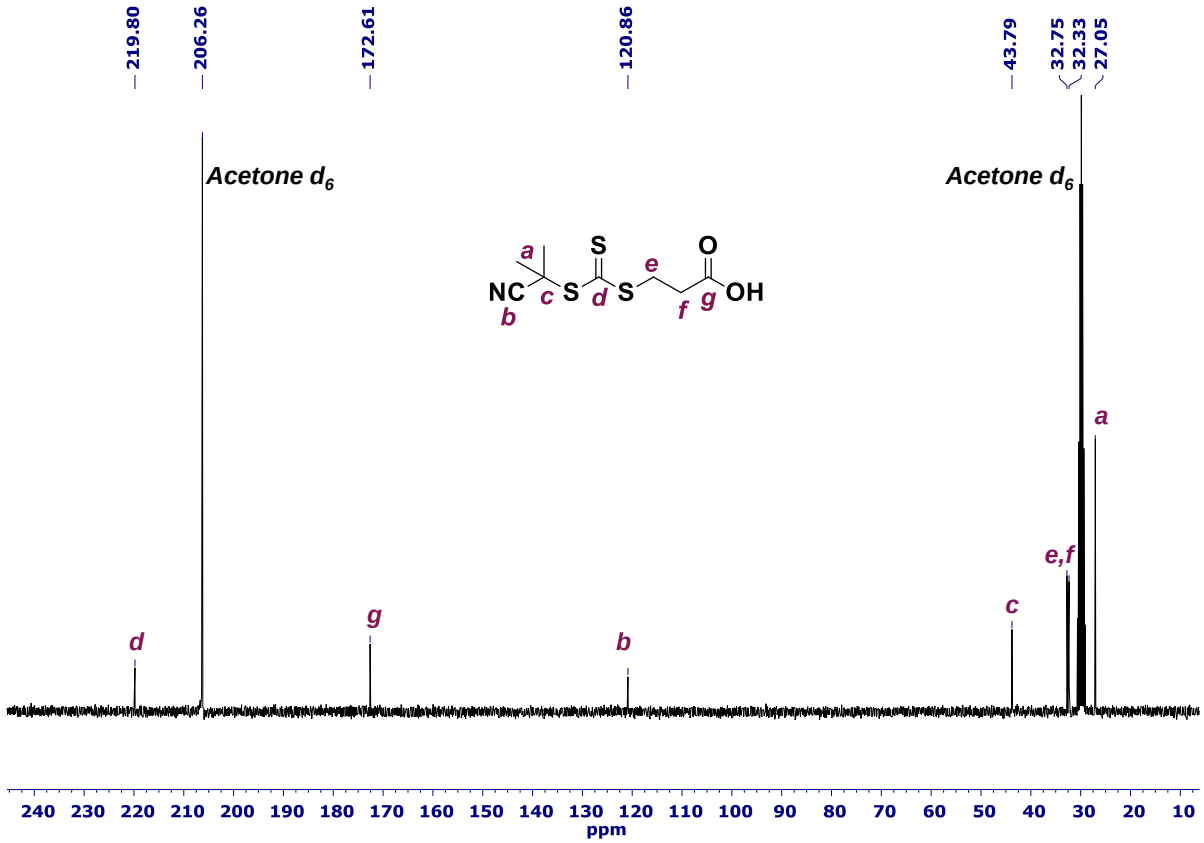


Figure S2. ^{13}C NMR spectrum of the RAFT agent TTC-0 recorded in acetone-d_6.

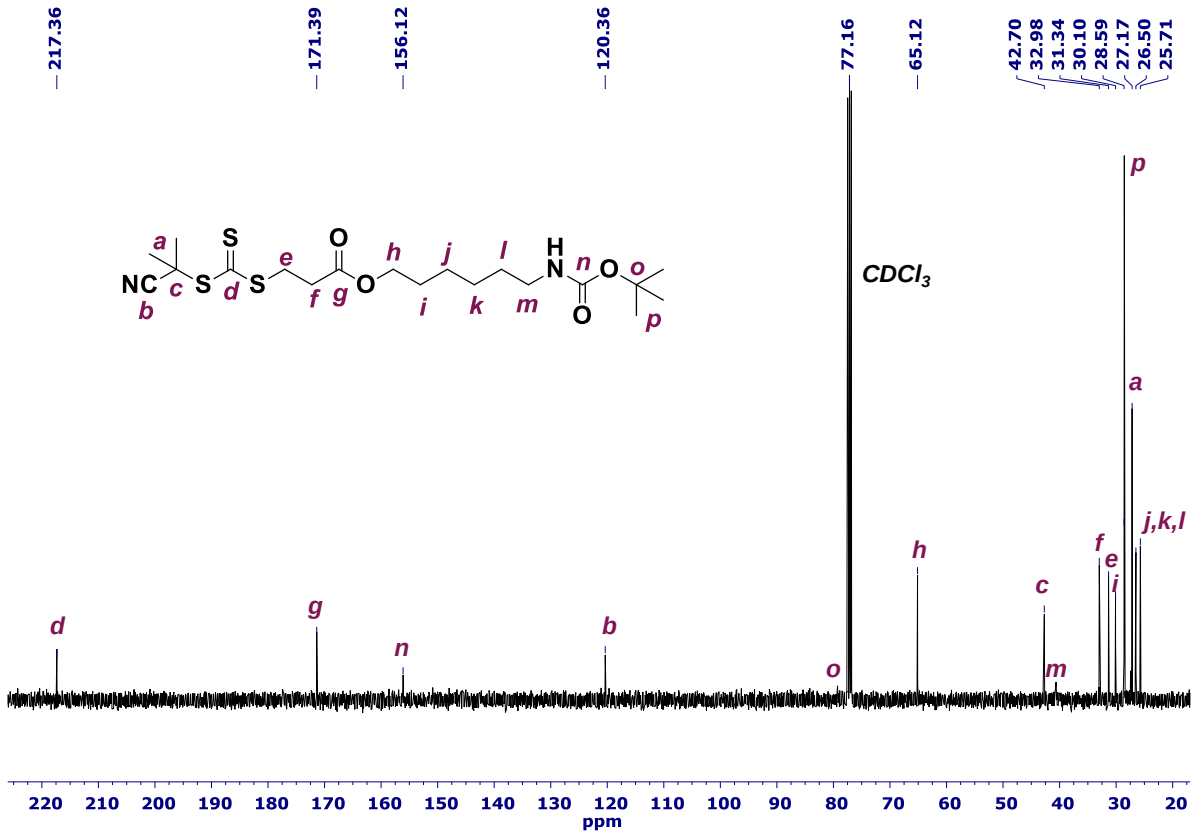


Figure S3. ^{13}C NMR spectrum of the RAFT agent TTC-BOC recorded in $CDCl_3$.

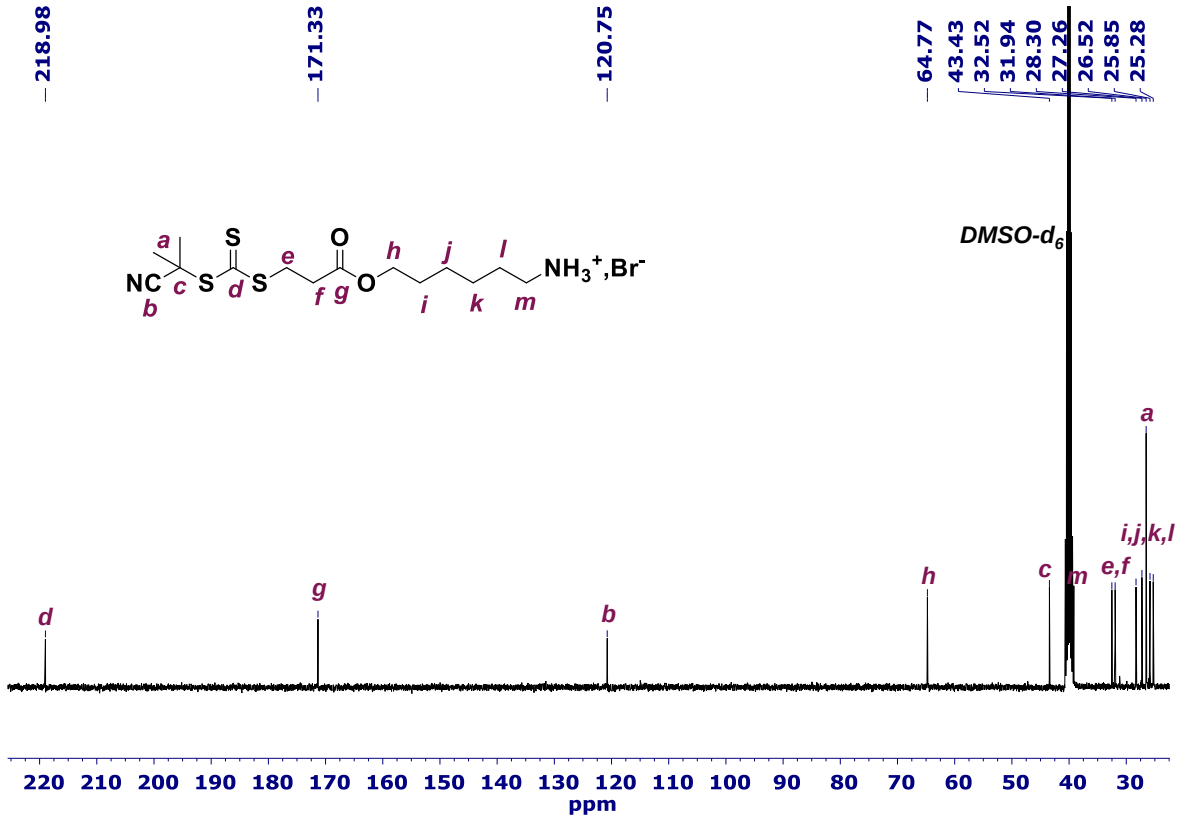


Figure S4. ^{13}C NMR spectrum of the RAFT agent TTC-NH_3^+,Br^- recorded in DMSO-d_6.

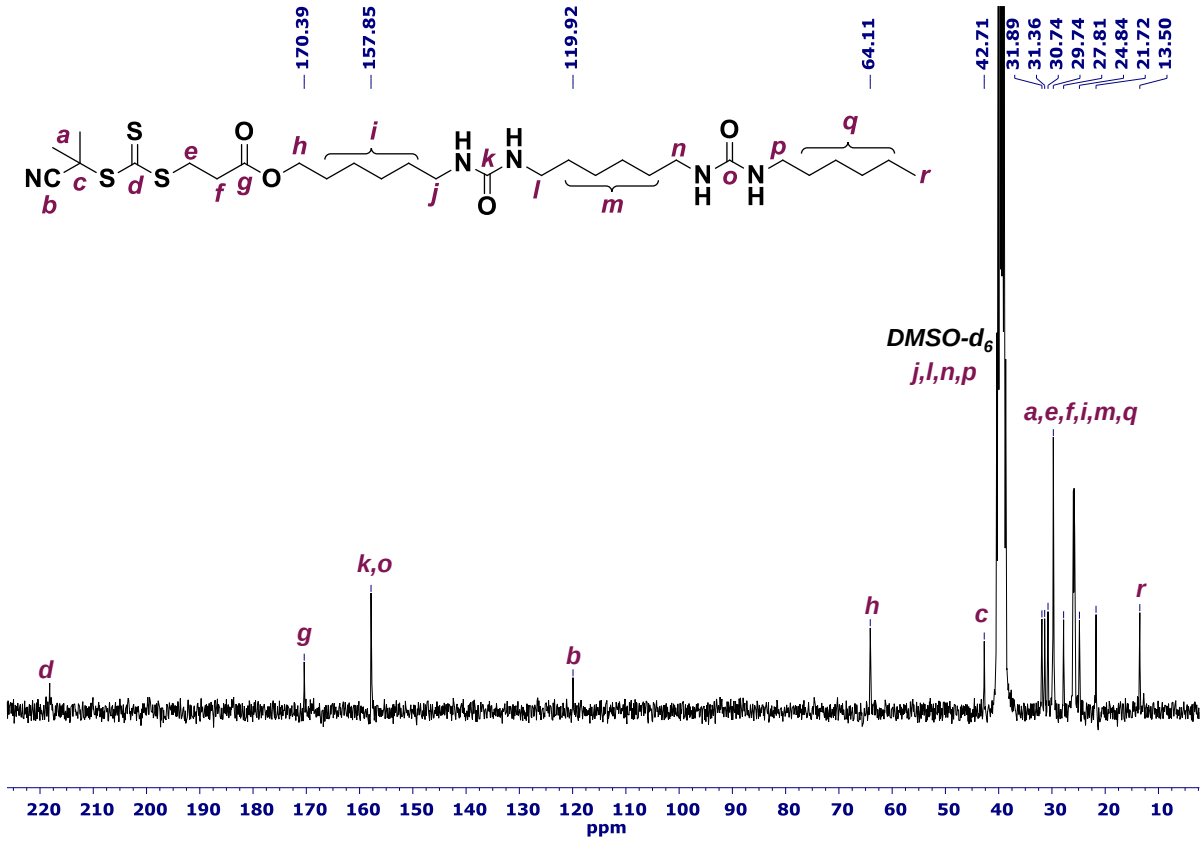


Figure S5. ^{13}C NMR spectrum of the RAFT agent TTC-U_2 recorded in DMSO-d_6 at 60 °C.

V. 4. Additional data

V. 4. 1. Synthesis of the RAFT agent TTC-U_2

Table S1. Purity of the RAFT agents used for solution polymerizations of MAA and DMAc.

RAFT agent	Experiment n°	Molar mass (g mol^{-1})	Purity (%)[a]
TTC-0	PB145	249	98
TTC-U_2	PB153	618	94
TTC-U_2 *bis*	PB151	618	67
TTC-U_2 *tris*	PB171	618	90

[a] The RAFT agent purity was determined by ^{1}H NMR in DMSO-d_6 by comparing the obtained integral value of signal a with its theoretical value of 6 (see for example **Figure 5**).

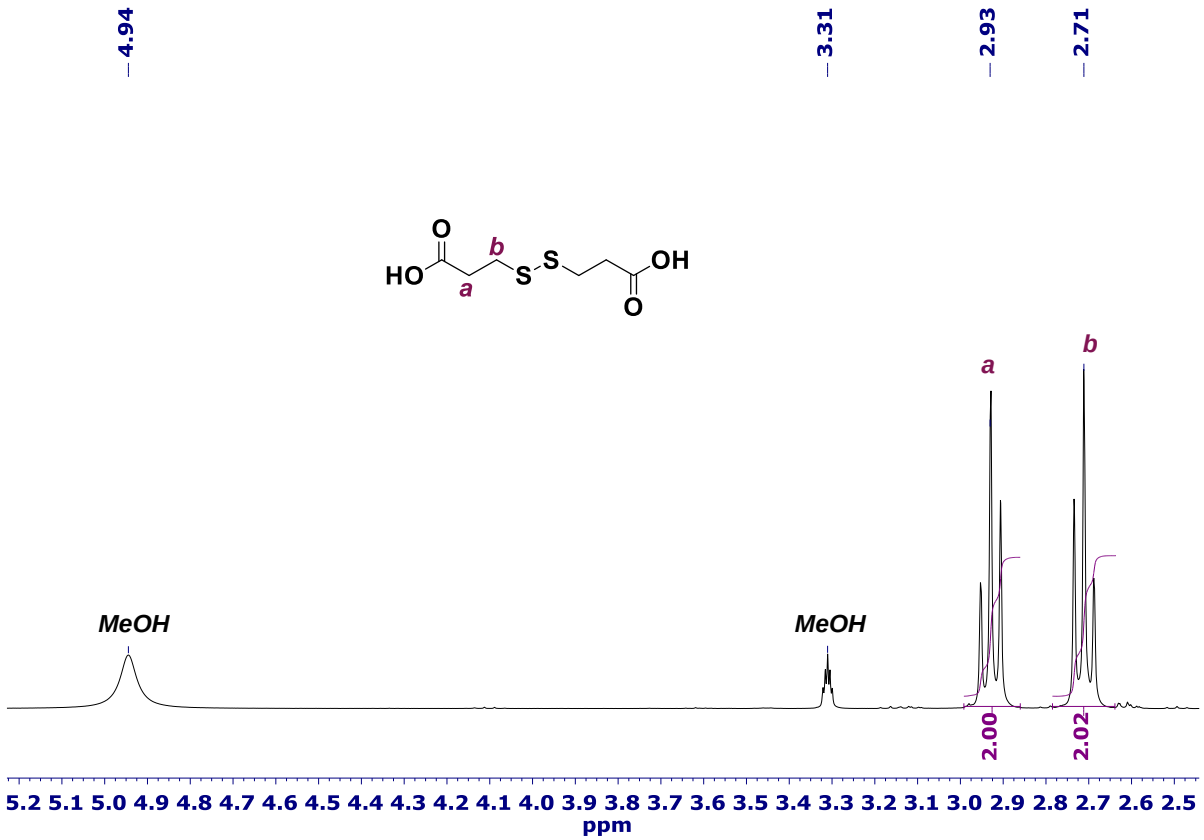


Figure S6. ^{1}H NMR spectrum of the side product dithiodipropionic acid recorded in CD_3OD.

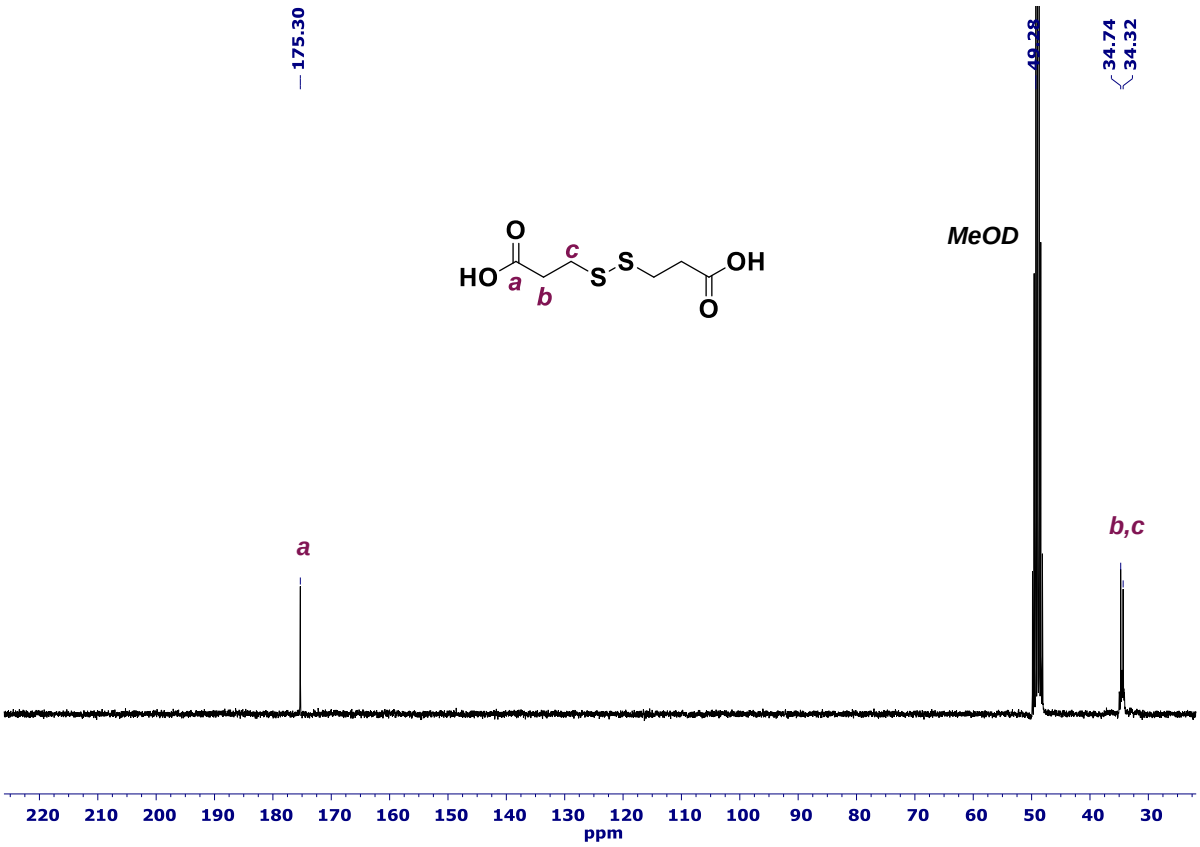


Figure S7. ^{13}C NMR spectrum of the side product dithiodipropionic acid recorded in CD_3OD.

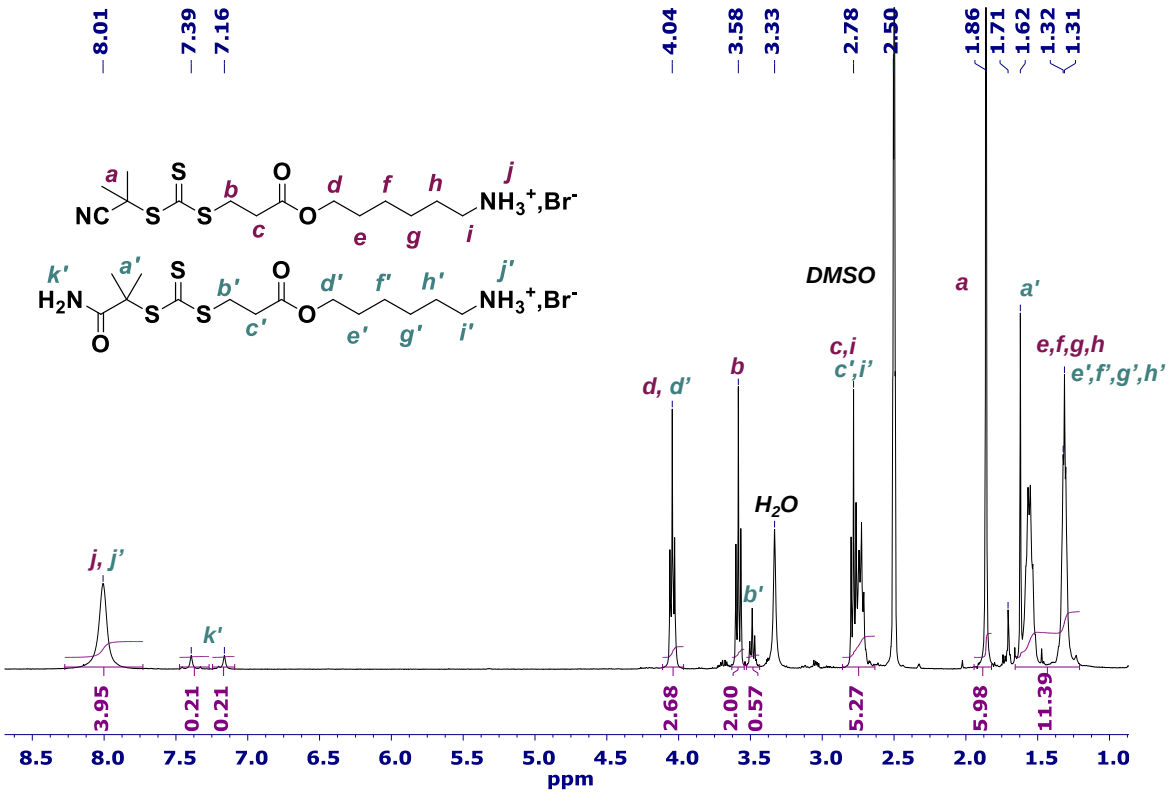


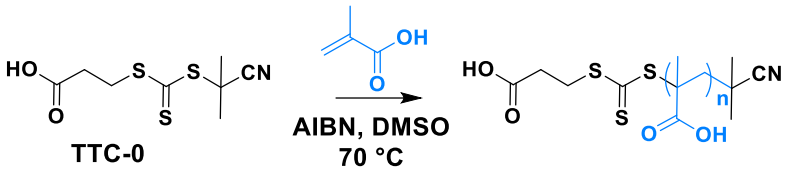
Figure S8. ^{1}H NMR spectrum of the RAFT agent TTC-NH_3^+, Br^- and its amido side product recorded in CD_3OD.

Table S2. Polymerization conditions and characteristics of the poly(methacrylic acid) and poly(*N*,*N*-dimethylacrylamide) macroRAFT agents prepared by solution polymerization.[a]

Entry	Mono.	RAFT agent	Solvent	Initiator	$[mono]_0$ (mol L^{-1})	$[RAFT]_0$ (mmol L^{-1})	$[mono]_0/[RAFT]_0$	$[RAFT]_0/[initiator]_0$	time (min)	conv.[b] (%)	$DP_{n,th}$[c]	$M_{n,th}$[c] (kg mol^{-1})	$M_{n,NMR}$[d] (kg mol^{-1})	$M_{n,PMMA}$[e] (kg mol^{-1})	$Đ$[e]
PMAA-TTC-0	MAA	TTC-0	DMSO	AIBN	4.4	154	21	10	156	74	21	2.1	*ND*	3.1[f]	1.21
PMAA-TTC-U_2 2.9k	MAA	TTC-U_2	DMF	ACPA	4.5	110	23	5.5	99	56	23	2.6	2.9	3.5[f]	1.26
PMAA-TTC-U_2 3.3k	MAA	TTC-U_2 *bis*	DMF	ACPA	4.5	110	22	5.5	103	55	22	2.5	3.3	3.9[f]	1.34
PDMAc-TTC-U_2 3k	DMAc	TTC-U_2 *tris*	DMF	AIBN	2.0	50	22	20	135	53	22	2.8	3.1	2.9	1.13
PDMAc-TTC-U_2 5k	DMAc	TTC-U_2	DMF	AIBN	2.0	50	35	20	275	83	35	4.1	4.8	4.0	1.16

[a] Polymerization conditions: T = 70 °C. [b] Monomer conversion determined by ^{1}H NMR. [c] Theoretical number-average molar mass, $M_{n,th}$, and number-average degree of polymerization, $DP_{n,th}$, calculated using the experimental conversion. [d] Number-average molar mass $M_{n,NMR}$, determined by ^{1}H NMR. [e] Number-average molar mass $M_{n,PMMA}$ and dispersity $Đ$ determined by SEC in DMF (+ LiBr 1 g L^{-1}) with a PMMA calibration. [f] Molar mass recalculated for the non-methylated polymers. *ND*: not determined.

V. 4. 2. Synthesis of the bisurea-functionalized PMAA polymers



Scheme S1. Reaction scheme for the synthesis of PMAA polymer in presence of RAFT agent TTC-0.

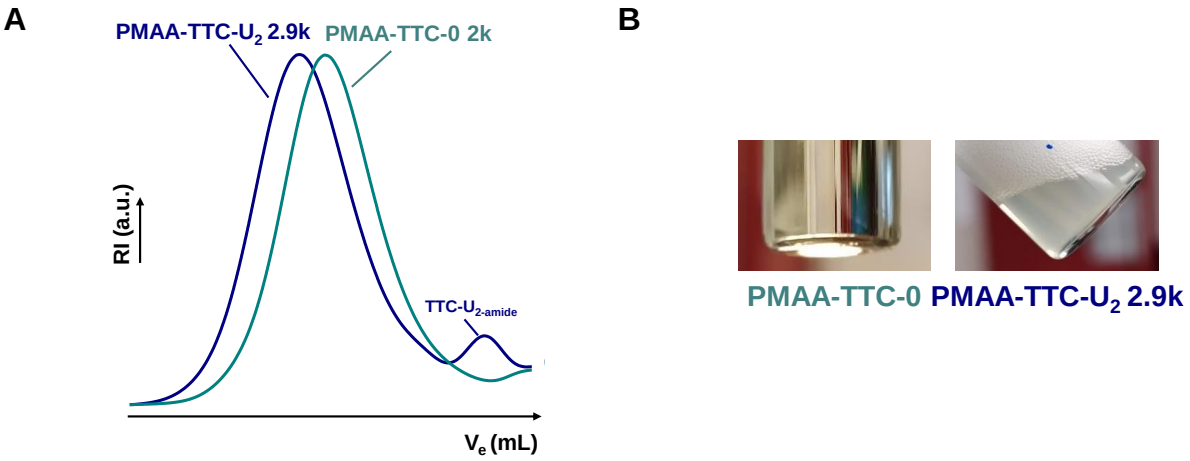


Figure S9. (**A**) RI signal of the SEC chromatograms in DMF of the PMAA polymers synthesized in presence of RAFT agents TTC-0 and TTC-U_2. (**B**) Macroscopic aspect of sample PMAA-TTC-0 and PMAA-TTC-U_2 2.9k diluted at 1 wt% at natural pH and 25 °C.

V. 4. 3. Synthesis of the bisurea-functionalized PDMAc polymers

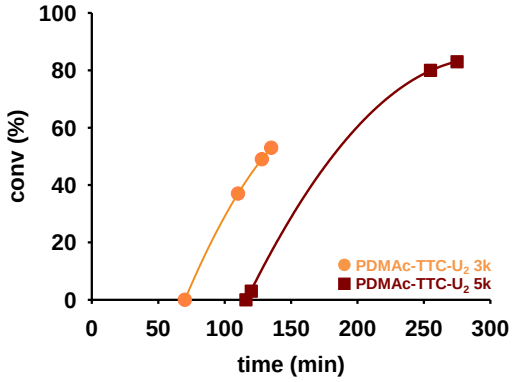


Figure S10. Evolution of DMAc conversion versus time in presence of the RAFT agent TTC-U_2.

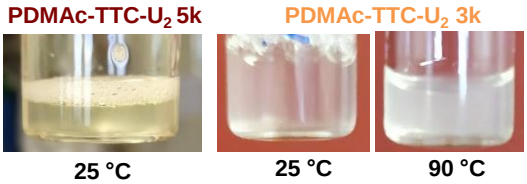


Figure S11. Macroscopic aspect of sample PDMAc-TTC-U_2 diluted at 1 wt%.

References

(1) Blanazs, A.; Verber, R.; Mykhaylyk, O. O.; Ryan, A. J.; Heath, J. Z.; Douglas, C. W. I.; Armes, S. P. J. Am. Chem. Soc. **2012**, *134*, 9741.

(2) Albigès, R.; Klein, P.; Roi, S.; Stoffelbach, F.; Creton, C.; Bouteiller, L.; Rieger, J. Polym. Chem. **2017**, *8*, 4992.

(3) Khalily, M. A.; Ustahuseyin, O.; Garifullin, R.; Genc, R.; Guler, M. O. Chem. Commun. **2012**, *48*, 11358.

(4) Mable, C. J.; Thompson, K. L.; Derry, M. J.; Mykhaylyk, O. O.; Binks, B. P.; Armes, S. P. Macromolecules **2016**, *49*, 7897.

(5) Gruschwitz, F. V.; Klein, T.; Catrouillet, S.; Brendel, J. C. Chem. Commun. **2020**, *56*, 5079.

(6) Chebotareva, N.; Bomans, P. H. H.; Frederik, P. M.; Sommerdijk, N. A. J. M.; Sijbesma, R. P. Chem. Commun. **2005**, 4967.

(7) Pal, A.; Karthikeyan, S.; Sijbesma, R. P. J. Am. Chem. Soc. **2010**, *132*, 7842.

(8) Koenigs, M. M. E.; Pal, A.; Mortazavi, H.; Pawar, G. M.; Storm, C.; Sijbesma, R. P. Macromolecules **2014**, *47*, 2712.

(9) Obert, E.; Bellot, M.; Bouteiller, L.; Andrioletti, F.; Lehen-Ferrenbach, C.; Boué, F. J. Am. Chem. Soc. **2007**, *129*, 15601.

(10) Dankers, P. Y. W.; Hermans, T. M.; Baughman, T. W.; Kamikawa, Y.; Kieltyka, R. E.; Bastings, M. M. C.; Janssen, H. M.; Sommerdijk, N. A. J. M.; Larsen, A.; van Luyn, M. J. A.; Bosman, A. W.; Popa, E. R.; Fytas, G.; Meijer, E. W. Adv. Mater. **2012**, *24*, 2703.

(11) Catrouillet, S.; Brendel, J. C.; Larnaudie, S.; Barlow, T.; Jolliffe, K. A.; Perrier, S. ACS Macro Lett. **2016**, *5*, 1119.

(12) Mansfield, E. D. H.; Hartlieb, M.; Catrouillet, S.; Rho, J. Y.; Larnaudie, S. C.; Rogers, S. E.; Sanchis, J.; Brendel, J. C.; Perrier, S. Soft Matter **2018**, *14*, 6320.

(13) Larnaudie, S. C.; Brendel, J. C.; Romero-Canelón, I.; Sanchez-Cano, C.; Catrouillet, S.; Sanchis, J.; Coverdale, J. P. C.; Song, J.-I.; Habtemariam, A.; Sadler, P. J.; Jolliffe, K. A.; Perrier, S. Biomacromolecules **2018**, *19*, 239.

(14) Yoon, S.; Nichols, W. T. Appl. Surf. Sci. **2013**, *285*, 517.

(15) Garzoni, M.; Baker, M. B.; Leenders, C. M. A.; Voets, I. K.; Albertazzi, L.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W.; Pavan, G. M. J. Am. Chem. Soc. **2016**, *138*, 13985.

(16) Leenders, C. M. A.; Albertazzi, L.; Mes, T.; Koenigs, M. M. E.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. Chem. Commun. **2013**, *49*, 1963.

(17) Chiefari, J.; Chong, Y. K. (Bill); Ercole, F.; Krstina, J.; Jeffery, J.; Le, T. P. T.; Mayadunne, R. T. A.; Meijs, G. F.; Moad, C. L.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. Macromolecules **1998**, *31*, 5559.

(18) Celiz, A. D.; Lee, T.-C.; Scherman, O. A. Adv. Mater. **2009**, *21*, 3937.

(19) Celiz, A. D.; Scherman, O. A. J. Polym. Sci. Part Polym. Chem. **2010**, *48*, 5833.

(20) Chen, S.; Deng, Y.; Chang, X.; Barqawi, H.; Schulz, M.; Binder, W. H. Polym. Chem. **2014**, *5*, 2891.

(21) Bertrand, A.; Lortie, F.; Bernard, J. Macromol. Rapid Commun. **2012**, *33*, 2062.

(22) Chen, S.; Bertrand, A.; Chang, X.; Alcouffe, P.; Ladavière, C.; Gérard, J.-F.; Lortie, F.; Bernard, J. Macromolecules **2010**, *43*, 5981.

(23) Bernard, J.; Lortie, F.; Fenet, B. Macromol. Rapid Commun. **2009**, *30*, 83.

(24) Xu, J.; Tao, L.; Boyer, C.; Lowe, A. B.; Davis, T. P. Macromolecules **2011**, *44*, 299.

(25) Chen, M.; Ghiggino, K. P.; Launikonis, A.; Mau, A. W. H.; Rizzardo, E.; Sasse, W. H. F.; Thang, S. H.; Wilson, G. J. J Mater Chem **2003**, *13*, 2696.

(26) Zhou, G.; Harruna, I. I. Macromolecules **2004**, *37*, 7132.

(27) Boyer, C.; Bulmus, V.; Liu, J.; Davis, T. P.; Stenzel, M. H.; Barner-Kowollik, C. J. Am. Chem. Soc. **2007**, *129*, 7145.

(28) Pramanik, P.; Ray, D.; Aswal, V. K.; Ghosh, S. Angew. Chem. **2017**, *129*, 3570.

(29) Dey, P.; Rajdev, P.; Pramanik, P.; Ghosh, S. Macromolecules **2018**, *51*, 5182.

(30) Israelachvili, J. N. *Intermolecular and Surface Forces*; 3. ed.; Elsevier, Acad. Press: Amsterdam, **2011**.

(31) Blanazs, A.; Armes, S. P.; Ryan, A. J. Macromol. Rapid Commun. **2009**, *30*, 267.

(32) Mellot, G.; Guigner, J.-M.; Jestin, J.; Bouteiller, L.; Stoffelbach, F.; Rieger, J. Macromolecules **2018**, *51*, 10214.

(33) Mellot, G.; Guigner, J.-M.; Bouteiller, L.; Stoffelbach, F.; Rieger, J. Angew. Chem. Int. Ed. **2019**, *58*, 3173.

(34) Rizzardo, E.; Chen, M.; Chong, B.; Moad, G.; Skidmore, M.; Thang, S. H. Macromol. Symp. **2007**, *248*, 104.

(35) Chong, Y. K.; Krstina, J.; Le, T. P. T.; Moad, G.; Postma, A.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. Macromolecules **2003**, *36*, 2256.

(36) Destarac, M.; Matioszek, D.; Vila, X.; Ruchmann-Sternchuss, J.; Zard, S. Z. In *ACS Symposium Series*; Matyjaszewski, K.; Gao, H.; Sumerlin, B. S.; Tsarevsky, N. V., Eds.; American Chemical Society: Washington, DC, **2018**; Vol. 1284, 291.

(37) Bluhm, L. H.; Li, T. Tetrahedron Lett. **1998**, *39*, 3623.

(38) Francis, C. L.; Gardiner, J.; Martinez Botella, I.; Tsanaktsidis, J. WO 2017/035570 A1.

(39) Boursier, T.; Chaduc, I.; Rieger, J.; D'Agosto, F.; Lansalot, M.; Charleux, B. Polym. Chem. **2011**, *2*, 355.

(40) Paek, K.; Chung, S.; Cho, C.-H.; Kim, B. J. Chem. Commun. **2011**, *47*, 10272.

(41) Han, G.; Tamaki, M.; Hruby, V. J. J. Pept. Res. **2001**, *58*, 338.

(42) Fonteneau, C.; Pensec, S.; Bouteiller, L. Polym. Chem. **2014**, *5*, 2496.

(43) Fuchs, A. V.; Thurecht, K. J. ACS Macro Lett. **2017**, *6*, 287.

(44) Chaduc, I.; Lansalot, M.; D'Agosto, F.; Charleux, B. Macromolecules **2012**, *45*, 1241.

(45) Chaduc, I.; Girod, M.; Antoine, R.; Charleux, B.; D'Agosto, F.; Lansalot, M. Macromolecules **2012**, *45*, 5881.

(46) North, S. M.; Armes, S. P. Polym. Chem. **2020**, 10.1039.D0PY00061B.

(47) Robin, C. Structure et rhéologie du poly(acide méthacrylique) en régime semi-dilué: organisation sous cisaillement et en température, Université Paris-Est, **2017**.

(48) Dobrynin, A.; Rubinstein, M. Prog. Polym. Sci. **2005**, *30*, 1049.

(49) Mellot, G.; Guigner, J.-M.; Jestin, J.; Bouteiller, L.; Stoffelbach, F.; Rieger, J. J. Colloid Interface Sci. **2021**, *581*, 874.

(50) Couvreur, L.; Lefay, C.; Belleney, J.; Charleux, B.; Guerret, O.; Magnet, S. Macromolecules **2003**, *36*, 8260.

(51) Lesage de La Haye, J.; Guigner, J.-M.; Marceau, E.; Ruhlmann, L.; Hasenknopf, B.; Lacôte, E.; Rieger, J. Chem. – Eur. J. **2015**, *21*, 2948.

(52) Dubochet, J.; Adrian, M.; Chang, J.-J.; Homo, J.-C.; Lepault, J.; McDowall, A. W.; Schultz, P. Q. Rev. Biophys. **1988**, *21*, 129.

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'essentiel de ce travail de thèse a porté sur l'étude de copolymères amphiphiles triblocs BAB (dans lesquels A = bloc hydrophile et B = bloc hydrophobe) synthétisés par PISA-RAFT dans l'eau.

Depuis une quinzaine d'années, la méthode PISA a été utilisée pour synthétiser une multitude de copolymères à blocs. L'étude bibliographique a mis en évidence que la grande majorité des travaux en PISA a été réalisée sur des copolymères diblocs AB. Récemment, plusieurs groupes de recherche ont étudié l'influence de l'architecture macromoléculaire sur la morphologie des particules formées en synthétisant notamment des copolymères triblocs ABA ou en étoile $(AB)_n$ (avec n = 3 ou 4). Cependant, au démarrage de ce travail de thèse, la synthèse des copolymères triblocs BAB avait très peu été étudiée en PISA, et uniquement réalisée en solvant organique. Nous avons donc essayé d'obtenir ces copolymères BAB, notamment intéressants pour leur assemblage sous forme de micelles fleurs ou de réseau, par un procédé PISA dans l'eau, ce qui n'avait pas été fait auparavant.

Afin de mener cette étude, deux monomères largement étudiés en PISA-RAFT, le DMAc et le DAAm, ont été choisis pour synthétiser respectivement les blocs hydrophiles et hydrophobes des copolymères BAB. L'utilisation de ce couple de monomères est d'autant plus justifiée que les précédents travaux réalisés sur les copolymères AB, ABA et $(AB)_3$ à base de DMAc et DAAm ont montré que des particules de morphologies variées pouvaient être formées (sphères, fibres et vésicules).

Dans un premier temps, une stratégie a été développée pour synthétiser les copolymères BAB par PISA-RAFT dans l'eau. A cet égard, deux agents RAFT symétriques ayant le groupement R situé au centre et deux groupements Z aux extrémités (avec R = groupe partant et Z = groupe stabilisant) ont été utilisés. Les agents RAFT possèdent un groupement R identique, dérivé de l'acide benzoïque (BA), mais diffèrent par la longueur des chaînes alkyles des groupements Z (C_{12} ou C_4). A partir de ces agents RAFT, différents copolymères PDAAm-*b*-PDMAc-*b*-PDAAm ont été synthétisés de manière contrôlée. L'influence de la longueur du bloc PDAAm et du degré d'ionisation du motif BA (situé au centre de la boucle stabilisante de PDMAc) sur les dispersions obtenues a été étudiée. Cette étude a tout d'abord montré qu'il était possible de synthétiser les copolymères BAB par un procédé PISA dans l'eau, sous réserve que l'acide benzoïque du groupement R soit suffisamment ionisé pour assurer la stabilité colloïdale de la dispersion et permettre un bon

contrôle de la polymérisation. Cette étude a mis en évidence qu'à fort degré d'ionisation (α = 72%), uniquement des particules de morphologie sphérique étaient formées et qu'à un degré d'ionisation plus faible (α = 28%), des particules de morphologie d'ordre supérieur (fibres et vésicules) pouvaient être obtenues. En effet, à faible degré d'ionisation les répulsions électrostatiques entre particules étant réduites, celles-ci peuvent alors fusionner entre elles. Enfin, nous avons observé des différences de stabilité colloïdale et de contrôle lors de la synthèse de copolymères ayant une masse molaire moyenne en nombre proche mais des longueurs de chaînes alkyles différentes (C_4 ou C_{12}).

Dans l'étude qui a suivi, la formation des copolymères PDAAm-*b*-PDMAc-*b*-PDAAm au cours d'un procédé PISA a été étudiée plus en détails par diffusion de la lumière et par observations macroscopiques. Les analyses par diffusion de la lumière ont montré qu'au démarrage de la PISA, le macro-agent RAFT $(C_{12}\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA était préassemblé sous la forme d'un réseau dynamique de micelles fleurs connectées et qu'au cours de son extension avec du DAAm, la dynamique d'échange des chaînes diminuait jusqu'à devenir complètement figée. A l'échelle macroscopique, ceci s'est traduit par l'obtention d'un gel ou bien d'une dispersion liquide lorsque les polymérisations ont été réalisées respectivement en l'absence d'agitation ou avec agitation. A l'échelle nanométrique, un réseau non-dynamique tridimensionnel de micelles fleurs a été formé en l'absence d'agitation, alors qu'avec agitation des agrégats non-dynamiques de taille nanométrique ont été obtenus. De plus, cette étude a montré que dans certaines conditions (faible degré d'ionisation, longs blocs de PDAAm et faible concentration en macro-agent RAFT) une séparation de phase pouvait avoir lieu. L'étude a également montré qu'en utilisant le macro-agent RAFT $(C_4\text{-TTC-PDMAc})_2$-BA – non associé au début de la polymérisation – un réseau non-dynamique était également formé au cours de la polymérisation et que la séparation de phase était favorisée avec ce macro-agent RAFT.

Au vu de ces résultats, nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse de réseaux dynamiques de copolymères BAB. Pour cela, nous avons suivi une stratégie qui consiste à incorporer un comonomère hydrophile dans les blocs hydrophobes B. Ainsi, des copolymères P(DAAm-*co*-DMAc)-*b*-PDMAc-*b*-P(DAAm-*co*-DMAc) ayant des longueurs de blocs et des taux de DMAc variés ont été synthétisés de manière contrôlée. Par ailleurs, une stratégie *one-pot* réalisée entièrement dans l'eau a été développée pour synthétiser ces copolymères. Cette étude a montré que la viscosité des échantillons dépendait du taux d'unités DMAc contenu

dans les blocs PDAAm et de la longueur de chaque bloc. De plus, les mesures de rhéologie ont montré que ces copolymères possédaient un caractère thermosensible inattendu avec une évolution de la viscosité passant par un maximum (en fonction de la température). Une analyse par RMN ^{1}H en température a montré que ce phénomène était probablement lié à un changement de mobilité des blocs B avec la température, qui suit une évolution similaire à la viscosité avec la température.

De manière générale, l'ensemble de ce travail a permis d'élargir les connaissances de la PISA en étudiant pour la première fois la synthèse dans l'eau de copolymères triblocs associatifs BAB. Nous avons montré que ces copolymères pouvaient être synthétisés de manière contrôlée et qu'en présence d'agitation, des nanoparticules de morphologies variées pouvaient être formées. De plus, cette étude a également mis en avant que les conditions expérimentales (concentration, degré d'ionisation, agitation, etc…) pour obtenir des dispersions stables et des polymérisations contrôlées étaient plus complexes que dans le cas de simples diblocs AB ou triblocs ABA (non-associatifs). La polyvalence du système a également été étudiée en faisant varier la nature chimique des monomères (résultats non décrits dans le manuscrit). Cette étude a montré que des copolymères ayant un bloc B thermosensible de poly(acrylamide de *N*,*N*-diéthyle) pouvaient être synthétisés de manière contrôlée ainsi que des particules stabilisées par des chaînes polyélectrolytes de poly(acide acrylique). La préparation de particules BAB par un procédé en émulsion a aussi été testée en étendant un macro-agent RAFT PDMAc par un bloc de poly(acrylate de *n*-butyle) ou de polystyrène. Cette étude de polyvalence a notamment confirmé la complexité des copolymères associatifs BAB qui donnent lieu à des systèmes figés et dont la stabilité colloïdale dépend fortement des conditions expérimentales (agitation de la polymérisation, degré d'ionisation, longueur de la chaîne alkyle, etc…).

Nous avons également montré qu'en l'absence d'agitation, les chaînes polymères BAB PDAAm-*b*-PDMAc-*b*-PDAAm formaient un réseau de micelle fleurs non-dynamique, menant à l'obtention d'un hydrogel. Ainsi, dans ces conditions, la méthode PISA permet de former des hydrogels à base de copolymères BAB au cours de la polymérisation. D'un point de vue environnemental, de sécurité et de coût, cette synthèse directement effectuée dans l'eau peut être une alternative intéressante aux méthodes classiques de préparation d'hydrogels. De plus, ces réseaux peuvent être rendus dynamiques en incorporant des unités DMAc dans les blocs PDAAm et leurs propriétés viscoélastiques peuvent être facilement modulées en faisant varier le taux d'unités DMAc dans les blocs B et la longueur de chaque

bloc. Ces réseaux sont également thermosensibles, ce qui d'un point de vue applicatif les rend potentiellement intéressants en tant que rhéomodifiant ou gel stimulable pour des applications biomédicales. De la même manière, nous pouvons anticiper la possibilité de former des réseaux de copolymères BAB pH-sensibles grâce à l'incorporation d'un comonomère ionique dans les blocs hydrophobes.

La dernière partie de ce travail de thèse a été consacrée à un deuxième projet qui visait à fonctionnaliser de polymères méthacryliques hydrosolubles par un motif bisurée, afin de permettre leur assemblage dans l'eau sous forme de nano-cylindres. Dans un premier temps, nous avons synthétisé un agent RAFT possédant à la fois un motif bisurée et un groupement R tertiaire contenant une fonction carbonitrile, adapté à la polymérisation des méthacrylates. La principale difficulté de cette synthèse a été l'hydrolyse de la fonction carbonitrile donnant lieu à la formation d'un sous-produit amide, qui, malgré les différentes étapes de purification n'a pas pu être complètement éliminé de l'agent RAFT final TTC-U_2 (pureté $\leq$ 96%). Malgré la présence du sous-produit amide, un homopolymère PMAA-TTC-U_2 a pu être synthétisé de manière contrôlée. Des analyses par cryo-TEM et DLS ont montré que l'assemblage dans l'eau du polymère était très dépendant des conditions de préparation. Notamment, des micelles cylindriques de différentes longueurs et de longs rubans ont pu être obtenus à partir de la méthode des co-solvants. Un homopolymère PDMAc-TTC-U_2 a également été synthétisé et a mené à un mélange de sphères et de micelles cylindriques, cette fois-ci par dissolution directe dans l'eau,. Ainsi, l'ensemble de ces résultats ont confirmé que le motif bisurée présent dans l'agent RAFT favorisait bien la formation de nanoparticules anisotropes. Dans le futur, d'autres monomères méthacrylates et méthacrylamides, certainement moins hydrophobes que le MAA, devront être testés.

Synthèse de copolymères triblocs amphiphiles BAB par PISA-RAFT dans l'eau

Depuis une dizaine d'années, l'auto-assemblage induit par polymérisation (PISA) s'est révélé être un outil efficace pour la préparation de nanoparticules à base de copolymères amphiphiles à des taux de solide élevés, aussi bien dans des solvants organiques que dans l'eau. Jusqu'à présent, la plupart des systèmes étudiés concernaient les copolymères diblocs AB (dans lesquels A = bloc solvophile stabilisant, et B = bloc solvophobe). Un autre type de copolymères à blocs intéressant est le tribloc associatif BAB. Peu d'études décrivent leur synthèse par PISA et les polymérisations sont réalisées dans des mélanges alcool/eau. Dans ce travail de thèse, et pour la première fois, la synthèse par voie radicalaire contrôlée de copolymères triblocs BAB par PISA a été réalisée dans l'eau pure et une étude approfondie du système a été menée. Un macro-agent RAFT hydrophile symétrique à base de poly(acrylamide de *N*,*N*-diméthyle) possédant une unité acide benzoïque au centre, et le diacétone acrylamide (blocs B) ont été sélectionnés pour étudier ce système. Des particules de différentes morphologies (sphères, fibres et vésicules) ont pu être obtenues avec de bons contrôles des polymérisations. Nous avons montré que le degré d'ionisation de l'unité centrale acide benzoïque du bloc stabilisant jouait un rôle crucial dans la stabilité du système et la morphologie obtenue. Le mécanisme de formation de ces copolymères triblocs au cours de la PISA a également été étudié. Enfin, nous avons montré qu'il était possible de former des réseaux dynamiques de copolymères BAB – *via* un procédé *one-pot* entièrement dans l'eau – menant à la formation de systèmes thermosensibles avec une viscosité modulable.

Mots-clés : PISA, polymérisation radicalaire contrôlée, RAFT, copolymères amphiphiles, triblocs BAB, nanoparticules, micelles fleurs, assemblage, réseau tridimensionnel, polymères thermosensibles

---

Synthesis of amphiphilic BAB triblock copolymers by PISA-RAFT in water

Over the past decade, the polymerization-induced self-assembly (PISA) has become an efficient tool for the preparation of block-copolymer nanoparticles at high solid contents, in both organic solvents and water. Nonetheless, most of the studied systems are currently based on simple AB diblock copolymers (where A = solvophilic, stabilizer block and B = solvophobic block). Another interesting class of block copolymers are associative BAB triblocks. To the best of our knowledge, very few studies report their synthesis by PISA and the polymerizations are performed in mixtures of alcohol and water. In this work, for the first time, a straightforward strategy to synthesize, in pure water, BAB triblock copolymers through the use of reversible deactivation radical polymerization is developed and studied in details. To this end, an hydrophilic, bifunctional macroRAFT agent of poly(*N*,*N*-dimethylacrylamide) with a central benzoic acid group was used in the aqueous dispersion polymerization of diacetone acrylamide. Various morphologies (spheres, fibers and vesicles) could be obtained with good polymerization controls. Moreover, we showed that the particle morphology and colloidal stability strongly depend on the degree of ionization of the central charge in the stabilizer loop. Then, the mechanism of formation of these triblock copolymers during PISA was investigated. Finally, we showed the possibility to form dynamic networks of BAB copolymers – using a one-pot process entirely in water – leading to the formation of thermoresponsive copolymer networks with tunable viscosity.

Keywords: PISA, RAFT polymerization, amphiphilic copolymers, BAB triblocks, nanoparticles, flower-like micelles, assembly, tridimensional network, thermoresponsive polymers