

Synthèse et caractérisation de nouveaux réseaux polymériques thermoréversibles à base d'acide poly-lactique grâce aux interactions dynamiques

Dalila Djidi

► To cite this version:

Dalila Djidi. Synthèse et caractérisation de nouveaux réseaux polymériques thermoréversibles à base d'acide poly-lactique grâce aux interactions dynamiques. Polymères. Université Jean Monnet - Saint-Etienne, 2015. Français. NNT: 2015STET4010. tel-01541686

HAL Id: tel-01541686 https://theses.hal.science/tel-01541686

Submitted on 19 Jun2017

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.

Ingénierie des Matériaux Polymères

THESE

Présentée en vue de l'obtention du grade de

Docteur de l'université Jean Monnet

Spécialité Chimie et Sciences des Matériaux

Par

Dalila DJIDI

SYNTHESE ET CARACTERISATION DE NOUVEAUX RESEAUX

POLYMERIQUES THERMOREVERSIBLES A BASE D'ACIDE POLY-

LACTIQUE GRACE AUX INTERACTIONS DYNAMIQUES

Soutenance prévue le 12 octobre 2015 devant le jury composé de :

Rapporteurs	Monsieur Vincent Roucoules	Professeur à l'Institut des Sciences et Matériaux de Mulhouse.
	Madame Valérie Nassiet	Professeur à l'Ecole Nationale d'Ingénieurs de Tarbes.
Examinatrice	Madame Jocelyne Galy	Directrice de recherches à l'INSA Lyon.
Membre invité	Madame Sandra Tholot	Ingénieur manager à la société BARD
Directeurs de thèse	Monsieur Mohamed Taha	Professeur à l'Université Jean Monnet de Saint-Etienne.
	Madame Nathalie Mignard	Maître de conférences à l'Université Jean Monnet de Saint-Etienne.

"When nature finishes producing its own species, man begins using natural things in harmony with this nature to create an infinity of species".

Leonardo da Vinci

REMERCIEMENTS

Cette thèse a été réalisée au laboratoire d'Ingénierie des Matériaux Polymères à l'université Jean Monnet de Saint Etienne (IMP@UJM).

Je tiens tout d'abord à remercier Christian Carrot directeur du laboratoire IMP@UJM qui m'a accueillie au sein de son équipe. Je remercie ensuite mon directeur de thèse Mohamed Taha d'avoir encadré ce travail doctoral et pour son suivi constant, ainsi que Nathalie Mignard, co-directrice de thèse, pour sa disponibilité et sa relecture méticuleuse de chacun des chapitres de cette thèse.

Un grand merci aussi à M. Vincent Roucoules et Mme. Valérie Nassiet d'avoir accepté de rapporter cette thèse, ainsi que Mme. Jocelyne Galy et Mme. Sandra Tholot d'avoir voulu participer à ce jury de thèse et d'avoir pris le temps pour lire et juger ce travail.

Merci, à tous les membres (permanents et non-permanents) du laboratoire IMP de Saint-Etienne, toutes les personnes que j'ai pu croiser durant mes quatre ans de thèse. Je remercie tout particulièrement Corinne Jegat qui m'a beaucoup aidé durant ma première année d'enseignement, Jean-Charles Majesté qui m'a aidé pour l'interprétation de mes résultats de rhéologie, Caroline Pillon pour les analyses SEC, Frédéric Prochazka et Melinda Desse pour leur joie et bonne humeur constante. Pour l'ambiance particulièrement cordiale et amicale, tous les doctorants de l'IMP@UJM et plus spécialement : Domenico, Basak, Céline, Rémi, Hang, Yiping, Olivier, Pierrick, Elodie, Anouar, Karama, Ked.

Durant cette thèse j'ai eu l'occasion de faire des rencontres qui ont marqué ma vie et enrichi cette expérience, j'ai eu la chance d'avoir de vraies amies à mes cotés aux moments les plus compliqués, mes deux super co-bureau et Marie. Un grand merci à toutes les trois pour le soutien, l'écoute et le partage. Fanny, je te remercie pour tous les moments qu'on a passé face au tableau blanc (et aux fenêtres !) en essayant de vérifier mes calculs super compliqués ! Je te remercie pour le temps que tu as consacré à la relecture de mes articles. Alix, je te remercie pour tes encouragements constants, ta bonne humeur et les chansons que tu nous mettais dans la tête. Marie, je te remercie pour tes conseils professionnels et personnels pour ton écoute, ta douceur et ta gentillesse. Je ne peux imaginer mes années de thèse sans vous trois. UN GRAND MERCI !

Aussi, grâce à cette thèse j'ai découvert une ville, que j'avoue, j'ai trouvé un peu hostile au début, mais qui s'est embellie au fur et à mesure des belles rencontres que je faisais, je pense ici à mes amis qui m'ont beaucoup soutenu durant ces années de thèses : Imane, Cédric, Domenico, Racim, François, Aly, Tarik, Basak, Amel, Théo, Christophe, Thomas et Loïc.

Enfin, mes remerciements vont à ma petite famille ; ma super-maman et mes trois mousquetaires sans qui rien n'aurait été possible. Vous avez toujours cru en moi. Vous m'avez toujours poussé pour aller jusqu'au bout de mes rêves. Vous avez su me donner les moyens d'y arriver. Vous avez su m'entourer et me soutenir dans chaque étape me permettant de mener à bien ce projet. Merci pour tout, merci pour votre amour, merci pour votre confiance, merci d'être ce que vous êtes.

NOTATIONS

Δ	Déplacement chimique
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
CHCl ₃	Chloroforme
DPn	Degré de polymérisation moyen en nombre
DSC	Differential scanning calorimetry
DMF	N,N-Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
H12MDI	4,4'-Méthylène dicyclohexyl diisocyanate
IR	Spectroscopie Infra-Rouge
MM	Masse Molaire
Mn	Masse molaire moyenne en nombre (g/mol)
Mw	Masse molaire moyenne en poids (g/mol)
PLA	L'acide PolyLactique
SEC	Chromatographie d'exclusion stérique
Sn(Oct) ₂	Tin(II)2-ethylhexanoate
Т	Température
Tcross-over	Température de croisement des modules G' et G''
Tg	Température de transition vitreuse
TrDA	Température de retro-Diels-Alder
Treversibility	Température de réversibilité
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0] dec-5-ene
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Tétraméthylsilane

TABLE DES MATIERES

Introduction générale		
Chapitı	e 1. Etude Bibliographique	17
А.	A. Réseaux dynamiques	
Ι	Réseaux covalents dynamiques : cas de la réaction de Diels-Alder	21
	1. Généralités sur les réactions de Diels-Alder	22
	a. Stéréosélectivité de la réaction de Diels-Alder	23
	b. Les couples diène/dienophile	24
	2. Les réseaux Diels-Alder furane/maléimide : les différentes approches	24
II	Réseaux supramoléculaires dynamiques : cas des liaisons hydrogène	33
	1. Généralités	34
	2. Catégories des interactions supramoléculaires	35
	a. La coordination métallique	35
	b. Les liaisons hydrogène	35
	3. Polymères et Réseaux de Polymères Supramoléculaires (par liaisons hydrogène) : Historique	39
	Vers des reseaux doublement dynamiques	46
IV	Applications des réseaux dynamiques	56
	1. Materiaux autoreparables	57
	a. Classement	57
	b. Quelques exemples	58
В.	B. La bioconjugaison	
Ι	Les stratégies de la bioconjugaison	60
	1. Bioconjugaison par couplage	61
	a. Couplage chimique standard	61
	b. Ligature chimique native	65
	c. Ligature de Staudinger	66
	d. Couplage orthogonal par « click chemistry »	67
	2. Approches de bio-conjugaison inverse	69
	3. Bioconjugaison non covalente	70
II	Polymères pour la bioconjugaison	72
Référen	ces	76
Chapitı Diels-A	e 2. Réseaux thermoréversibles à base d'acide polylactique : Réactions de lder	96
I.	Introduction	100
II.	Experimental	
1.	Reagents	101

2.	Synthesis	102
3.	Characterizations	104
III.	Results and discussion	106
1.	Synthesis of precursors	106
2.	Polymer networks' formation	100
3.	Thermomechanical characteristics	120
IV.	Conclusion	120
Referer	DCes	125
Chapit supran	re 3. Réseaux thermoréversibles à base d'acide polylactique : Interactions noléculaires et réseaux doublement dynamiques	132
I.	Introduction	136
II.	Experimental	138
1.	Reagents	138
2.	Synthesis	138
3.	Characterizations	143
111.	Results and discussion	144
1	PARTA – Network synthesis	145
1.	concentrations	145
2.	Synthesis and characterization of similar Diels-Alder and Supramolecular PLA networks	
PA1 net	RT B – Equivalence between dynamic covalent and supramolecular-based works	152
1.	Interpenetrated networks	153
2.	Hybrid networks	155
IV.	Conclusion	
Referer	nces	159
Chapit Biocon	re 4. Réseaux thermoréversibles à base d'acide polylactique : juguaison de l'acide polylactique avec le glutathion	162
I.	Introduction	166
II.	Experimental	167
1.	Reagents	167
2.	Synthesis	167
3.	Characterizations	170
111. 1	Kesuits and discussion	171
1. ว	Synthesis and characterization of supramolecular bioconjugated networks	176
∠. IV	Conclusion	180
Referer	nces	182
Conclu	ision générale	186

INTRODUCTION GENERALE

Pour répondre aux demandes croissantes du marché, l'industrie des thermoplastiques fait face à des exigences de plus en plus strictes afin d'améliorer les propriétés des polymères, telles que la résistance mécanique ou la stabilité thermique. En général, ces propriétés sont améliorées par l'augmentation de la masse molaire des polymères ou le degré de ramification des macromolécules ou même par réticulation. Toutefois, cette amélioration ne doit pas interférer avec la processabilité des polymères qui nécessite une fluidité importante et moins d'élasticité à l'état fondu. L'idéal serait un matériau qui allie les excellentes propriétés mécaniques des thermodurcissables à la malléabilité des thermoplastiques. Ces deux caractères incompatibles pourraient être réunis en formant des réseaux réversibles grâce à des interactions dynamiques. La réversibilité des réseaux dynamiques, apportée par des interactions qui peuvent être soit de type covalent soit supramoléculaire, permettrait donc d'atteindre un « idéal » de matériau polymère.

Dans cette thèse nous nous sommes intéressés à la synthèse de réseaux thermoréversibles grâce aux deux types d'interactions spécifiques faisant intervenir la réaction de Diels-Alder pour les systèmes covalents et les liaisons hydrogène pour les systèmes supramoléculaires.

Plusieurs études sont reportées dans la littérature concernant des réseaux de Diels-Alder. Différentes structures sont proposées, généralement, dans le but de former des réseaux réversibles, ou plus particulièrement des réseaux thermoréversibles. Les propriétés de ces réseaux sont analysées par les méthodes classiques de caractérisation des polymères. La plupart de ces études s'intéressent à la température nécessaire à la formation du réseau, mais très peu d'entre elles portent un intérêt aux conditions de réversibilité, notamment à la température de réversibilité en fonction de la structure du matériau et à son environnement. C'est un paramètre auquel nous nous sommes particulièrement intéressés.

Tout comme la réaction de Diels-Alder, la dynamicité des liaisons hydrogène permet la confection de réseaux polymériques réversibles. Durant cette thèse, nous avons essayé de

répondre à la question de savoir s'il était possible de créer un réseau dynamique en utilisant, en même temps, les deux interactions que l'on vient de citer.

De plus, la diversité des fonctions chimiques des molécules biologiques (protéines, peptides, acides nucléiques, anticorps...) permet d'envisager de les coupler à des macromolécules biologiques ou synthétiques. Cette stratégie est communément appelée « bioconjugaison ». Dans le domaine des polymères, on parle alors de bio-conjugaison de polymère qui est par définition « l'attachement par liaison covalente d'un polymère synthétique à une entité biologique ou biologiquement active ». Les biomolécules liées au polymère, en plus d'apporter leurs caractéristiques biologiques au matériau, pourraient aussi participer à la création d'un réseau polymérique grâce aux interactions supramoléculaires présentes entre les biomolécules. C'est ce qui a été effectué dans ce travail.

Ainsi, cette thèse a pour but de mettre en place de nouveaux matériaux polymères ayant des propriétés uniques comme la thermoréversibilité et l'autoréparation grâce à la formation de réseaux dynamiques. Les travaux décrits dans cette thèse ont donné lieu à trois articles scientifiques, qui seront présentés comme les chapitres deux, trois et quatre de ce manuscrit.

Le **premier chapitre** est une étude bibliographique qui synthétise les articles parus sur les trois axes de recherche qui nous ont intéressés pour nos travaux de thèse, à savoir les réseaux polymériques dynamiques covalents (la réaction Diels-Alder) ou supramoléculaires (liaisons hydrogène) et la bioconjugaison.

Le **chapitre deux** fait état des réseaux dynamiques covalents réalisés à base d'acide polylactique et grâce à la réaction réversible de Diels-Alder entre le furane et la maléimide. En premier lieu, la synthèse du matériau sera exposée, puis nous en étudierons les propriétés thermiques et rhéologiques ainsi que l'effet de la concentration en nœuds sur ces propriétés.

Le **chapitre trois** concerne des réseaux dynamiques supramoléculaires à base d'acide polylactique obtenus cette fois par liaisons hydrogène. Une deuxième partie traite de la combinaison des deux systèmes dynamiques étudiés précédemment. Nous avons ainsi étudié la possibilité d'obtenir des systèmes doublement dynamiques en combinant les deux réseaux ensemble selon deux approches différentes.

Le **chapitre quatre** présente des réseaux doublement dynamiques réalisés par bioconjugaison du PLA. En effet le fait de greffer une biomolécule, sur nos systèmes à base de PLA, a permis la confection d'un réseau physique grâce aux liaisons hydrogène qui se sont créées entre ces biomolécules. Ce réseau a ensuite été renforcé par l'ajout d'un adduit Diels-Alder, qui a permis la réalisation d'un réseau doublement dynamique. La synthèse incluant la bioconjugaison sera présentée dans un premier temps, puis nous étudierons et les propriétés thermiques et rhéologiques des réseaux obtenus. CHAPITRE 1

Etude bibliographique

La première partie de ce manuscrit est une étude bibliographique qui résume tous les différents axes de recherche ciblés par cette thèse. Dans un premier temps on mettra le point sur les réseaux dynamiques, on étudiera plus dans le détail les deux types d'interactions dynamiques qui nous ont le plus intéressés pour la suite de ce projet ; les liaisons hydrogène pour les systèmes supramoléculaires et la réaction de Diels-Alder pour les systèmes dynamiques covalents. On résumera aussi les différentes méthodes de caractérisations et les éventuelles applications pour ce type de matériaux. Dans un deuxième temps, nous nous intéresserons à la bioconjugaison, les différentes stratégies de bioconjugaison et les polymères visés par cette méthode.

A. LES RESEAUX DYNAMIQUES

Dans les années 90, Jean Marie Lehn avait étendu l'utilisation de la chimie supramoléculaire aux polymères en synthétisant des molécules capables de s'autoassembler pour former des chaînes grâce aux liaisons hydrogènes. Des réseaux physiques dynamiques ont vu, dès lors, le jour. En effet, ces réseaux ont la capacité d'être réversibles sous certains stimuli, comme la température, le pH, etc. Étendre ce concept aux liaisons covalentes réversibles a permis de changer le point de vue sur les réactions réversibles souvent jugées trop instables pour être utilisées en chimie organique. L'équilibre thermodynamique des réactions dynamiques est régi par plusieurs facteurs, la température est l'un des facteurs qui peuvent facilement orienter l'équilibre d'une réaction chimique dans un sens comme dans un autre. La notion de la thermo-réversibilité est alors adoptée pour la réalisation de réseaux polymériques.

La chimie dynamique constitue un véritable atout pour l'élaboration de polymères et de réseaux polymériques dynamiques. Comparés aux réseaux conventionnels dont la réticulation chimique est irréversible, les réseaux dynamiques offrent la possibilité d'obtenir des propriétés spécifiques et prometteuses. En effet la réversibilité apportée grâce aux interactions dynamiques permet la modification et la réorganisation de la structure chimique de ce type de réseaux même après réticulation, ce qui permet, contrairement aux réseaux conventionnels, le recyclage, la re-formation (changement de la forme macroscopique initiale) et même l'obtention de propriétés plus intéressantes comme l'autoréparation après endommagement du matériau.

Il faut savoir que le comportement viscoélastique des polymères réticulés chimiquement a été observé dès les années 1940, quand Tobolsky rapporte que les contraintes appliquées sur des caoutchoucs réticulés (à haute température et sous flux d'oxygène) peuvent être totalement relaxées [1-4]. Il est le premier à attribuer ce comportement viscoélastique à un processus chimique qui consiste en la rupture de chaînes dues à une rupture des doubles liaisons par oxydation [5], suivi par la formation de nouvelles liaisons après un passage par un état radicalaire intermédiaire.

Tout comme pour les réactions réversibles en chimie organique, de telles propriétés ont été considérées pendant longtemps comme un « défaut », comme un « désavantage » ; en effet un matériau qui représente une déformation résiduelle après un test de fluage, donc un comportement défini comme « chemical stress relaxation » ne représentait pas grand intérêt. Ce n'est que très récemment que de tels comportements ont été recherchés et des études ont été faites dans ce sens. On peut dire qu'aujourd'hui le domaine des réseaux dynamiques est en pleine expansion. En moins de 20 ans, le nombre d'articles qui traitent de ce sujet n'a cessé d'augmenter, témoignant de l'intérêt grandissant porté à l'égard des polymères dynamiques. Aussi, les quinze dernières années ont vu l'apparition d'excellentes revues [6-8] sur les polymères dynamiques. Théoriquement, les réseaux dynamiques devraient présenter des propriétés uniques, alliant les hautes performances mécaniques et la stabilité thermique (jusqu'à une certaine température) des thermodurcissables à la malléabilité des thermoplastiques. En pratique, cela représente un réel défit. En effet, l'obtention de tels matériaux dépend de plusieurs facteurs différents, et la reformation et la réorganisation des liaisons dynamiques doit être contrôlée et « activée » par un seul stimulus pour garantir les bonnes propriétés du matériau. En outre, les réseaux polymériques restent des structures assez complexes et d'autant plus quand il s'agit de réseaux dynamiques. On verra plus loin comment cette complexité peut se traduire en irrégularité influençant complètement les propriétés de ces matériaux. Tout cela explique, finalement, le non-intérêt qu'on portait à ce type de matériaux, et ce n'est que très récemment que les comportements offerts par les réseaux dynamiques ont été recherchés.

Comme nous l'avons précisé plus haut, les interactions dynamiques peuvent être d'origine supramoléculaire [9, 10] comme : les liaisons hydrogène, les interactions métalligands, l'empilement π - π (schéma 1 a.), ou d'origine covalente [11-15] grâce à des réactions réversibles comme : la réaction de Diels-Alder, la formation d'une imine, la réaction de métathèse, la réaction de transthioestérification [16-19] d'échange de disulfure [20-25] d'échange d'imine, de formation de disulfure, de réaction d'aldolisation [26, 27] (schéma 1 b.) etc.

- a. Liaisons dynamiques non-covalentes Metal coordination $M^{m+} + nL \longrightarrow [ML_n]^{m+}$ Electrostatic interaction $R_1 - COO^{\odot} + H_3^{\odot} - R_2 \longrightarrow R_1 - \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} - - - H_3^{\odot} - R_2$ Hydrogen bonding $R_1 - COO^{\odot} + H_3^{R_3} \longrightarrow R_1 - \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} - - - H_3^{S} - R_2$
- b. Liaisons covalentes dynamiques



Schéma 1. Les différentes réactions réversibles covalentes et non-covalentes utilisées en chimie dynamique.

Pour cette thèse, nous nous sommes intéressés particulièrement aux liaisons hydrogène comme interactions supramoléculaires et à la réaction de Diels-Alder entre furane et maléimide comme interactions dynamiques covalentes. Les paragraphes qui suivront porteront essentiellement sur ces deux interactions dynamiques.

I. Réseaux covalents dynamiques : cas de la réaction de Diels-Alder

Différentes réactions covalentes dynamiques sont employées pour la réalisation de polymères réversibles mais la réaction de Diels-Alder est celle qui, de loin, est la plus étudiée et utilisée pour ce type de systèmes.

La réaction de Diels-Alder reste l'une des plus utilisées en chimie organique, dont la découverte (ou plus précisément la mise en évidence) a été récompensée par un prix Nobel de chimie en 1950. Cette réaction qui peut être réversible avec des cinétiques très variées et généralement lentes, peut aussi être non-réversible et assez stable chimiquement. Elle est d'ailleurs très utilisée pour la « *click chemistry* » et a vu son axe d'application s'étendre jusqu'à la chimie macromoléculaire pour la construction de différents types de polymères et de réseaux de polymère. Découverte en 1928 par Otto Diels et Kurt Alder elle a été ensuite étudiée par différents groupes de recherches et même si sa mise en évidence est arrivée un peu tardivement, cette réaction a vu son utilisation se développer à grande vitesse.

1. Généralités sur les réactions de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder est une cycloaddition de type [4+2] conduisant à la formation d'un cycle insaturé à 6 atomes (figure 1). La réaction de Diels-Alder repose sur un mécanisme réactionnel concerté où interviennent les 4 électrons π d'un diène conjugué et 2 électrons π d'un alcène (diènophile), d'où l'appellation de *cycloaddition* [4+2]. Le produit obtenu par cette réaction est communément appelé « *cycloadduit* » ou plus simplement « *adduit* ». La réversibilité et le caractère dynamique de cette réaction sont dus à l'équilibre chimique entre la réaction de Diels-Alder (DA) et sa réaction inverse : la retro-Diels-Alder (rDA). Comme tout équilibre chimique, la réaction de Diels-Alder est régie par plusieurs paramètres, et est très influençable par l'environnement externe. Dans le cas où tous les paramètres restent constants, cet équilibre peut être contrôlé par la température, c'est-àdire, à basse température, l'équilibre est déplacé vers la réaction de Diels-Alder, alors qu'au contraire une température plus élevée favoriserait la réaction inverse, donc la retro-Diels-Alder. Cette réversibilité permettrait donc la (re)mise en œuvre, le recyclage et même la réparation du matériau.



Figure 1. La réaction de Diels-Alder entre un diène et un diènophile

a. Stéréosélectivité de la réaction de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder est stéréospécifique (figure 2) grâce à la rétention de stéréochimie du diène et du diénophile. Lorsque les groupements électroattracteurs (GEA) du diénophile sont les plus proches du diène, l'adduit formé a une forme « endo ». En effet, sous contrôle cinétique, le produit issu de l'approche endo est majoritaire (règle de l'endo) [28], cependant l'encombrement stérique est important. Aussi, l'adduit issu de l'approche « exo », avec la majorité des groupements électroattracteurs (GEA) du diénophile pointant vers l'extérieur « ressent » moins l'encombrement stérique : il est donc le produit favorisé thermodynamiquement.



Figure 2. Formes endo et exo d'un adduit Diels-Alder

Aussi, la stéréoisomérie de l'adduit est dépendante de la température [29]. En effet il a été démontré par Jegat et Mignard que si la réaction DA est effectuée à une température inférieure à 113°C, un mélange d'adduit endo/exo est alors obtenu ; la forme endo étant majoritaire. Lorsque la DA est réalisée à une température comprise entre 118 et 150°C, l'adduit obtenu est 100% sous forme exo.

b. Les couples diène/dienophile

Différentes molécules sont utilisées comme couple diène/diénophile dans les réactions de Diels-Alder. Le choix du couple diène/diénophile est un paramètre très important ; en effet, cela peut influencer grandement les propriétés finales de l'adduit et celle du polymère ou du réseau final.

Parmi les molécules de diènes et diénophiles les plus étudiées, on peut citer :

- Diènes : Furane, buta-1,3-diène, anthracène, les cyclodiènes carbonés...
- Diénophiles : Maléimide, anhydride maléique, éthène, quinone...

Le couple furane/maléimide est de loin le couple le plus présent dans la littérature. En effet, le furane/maléimide est l'un des couples les plus appropriés quand on cherche une

cinétique de DA pas très lente et une réversibilité (rDA) à des températures raisonnables (~100°C) [30]. On verra par la suite que la température de la rDA ne dépend pas seulement du couple diène/diénophile choisi, mais aussi de plusieurs paramètres, de l'environnement externe (par exemple, il a été démontré que la température de rDA pour le couple furane/maléimide est moins élevée lorsque l'adduit est en solution ou incorporé dans une matrice polymérique que lorsqu'il est pur [29]) et notamment des substituants des fonctions diène et diénophile comme le stipule la règle d'Alder :

<u>Règle d'Alder</u> : La constante de vitesse d'une réaction de Diels-Alder croît si l'un des partenaires est enrichi en électrons (par la présence de groupement donneur d'électrons) et l'autre appauvri (par la présence de groupement attracteur d'électrons).

La réaction de Diels-Alder est généralement réalisée en appauvrissant le diénophile et en enrichissant le diène. On parle alors de Diels-Alder à demande électronique normale. L'inverse est théoriquement possible (« demande électronique inverse »).

Dans le paragraphe suivant on va s'intéresser aux réseaux polymériques réalisés grâce à la réaction de Diels-Alder entre le furane et la maléimide.

2. Les réseaux Diels-Alder furane/maléimide : les différentes approches

La réaction DA est utilisée depuis plusieurs années dans le monde des polymères afin de créer des polymères linéaires ou des réseaux polymériques thermoréversibles. Dans la partie qui suit nous nous intéresserons aux réseaux thermoréversibles seuls. Les premières études utilisant la réaction de Diels-Alder dans le but de former des réseaux polymériques datent de la fin des années 1990. Compte tenu du nombre important d'articles sur ce sujet cette partie ne sera pas une bibliographie exhaustive, un historique des travaux les plus marquants sera néanmoins réalisé.

L'un des travaux les plus notables qu'on peut citer sur ce sujet, est celui effectué par l'équipe de Fred Wudl en 2002 [31], où un réseau thermoréversible a été réalisé grâce aux réactions de DA/rDA entre des fonctions furane (diène) et des fonctions maléimide (diénophile) (figure 3).



Figure 3. Réactions de DA/rDA entre un dérivé furane (1) et un autre maléimide (2) pour former/déformer un adduit (polymer 3). La formation de l'adduit (DA) est favorisée à basses températures (température ambiante) et la déformation de l'adduit (rDA) est favorisée à hautes températures (au-dessus de 120°C). [31]

Les réseaux sont synthétisés à partir de molécules comportant 4 fonctions furane et d'autres comportant 3 fonctions maléimide à 75°C. Les propriétés mécaniques du matériau obtenu, à température ambiante, sont comparables à celles des résines époxy commerciales (E' ~ 5GPa). Il est important de noter que la transition vitreuse de ce matériau est de 80°C, bien au-dessus de la température ambiante ce qui permet justement de bloquer la dynamique des liaisons et d'obtenir de telles performances mécaniques. Grâce à la réaction de retro-Diels-Alder l'adduit peut être détruit à haute température (~150°C), puis se reformer en abaissant à nouveau la température ; cette réversibilité permet la réparation du matériau. En effet, après deux heures de traitement à 150°C sans stimulus autre que la température, le matériau avait recouvert 50% de l'élongation à la rupture initiale (figure 4).



Figure 4. Taux de la réparation obtenu par des tests de résistance à la rupture d'un matériau fracturé puis réparé (2 heures à 150°C sous azote), valeurs comparées à celles d'un matériau non-fracturé. [31]

Une étude par RMN ¹³C du solide avait permis de calculer le taux d'adduits dissociés à 145°C, qui était de 30%, un pourcentage suffisant pour éviter un gel chimique pendant la réparation. Afin d'améliorer le taux de réparation, une deuxième étude était réalisée en 2003 par la même équipe, en remplaçant le tri-maléimide par une molécule bifonctionnelle. Cela a en effet réduit la rigidité du matériau et a permis une recouvrance des propriétés initiales de 80%.

Depuis les travaux de Wudl et al., plusieurs réseaux dynamiques ont été réalisés grâce à la réaction de Diels-Alder [32-38] en utilisant différentes approches. La dynamique des liaisons permet le recyclage de ces réseaux. En utilisant des monomères de faibles fonctionnalités et faibles masses molaires, comme l'a démontré la seconde étude de Wudl et son équipe, les réseaux peuvent être transformés en liquide de haute fluidité à haute température, ce qui permettrait leur remise en forme même après la réticulation.

En 2006, Liu et Hsieh [34] ont réalisé un réseau époxy dense, en utilisant deux macromonomères trifonctionnels, l'un fonctionnalisé par la fonction maléimide et l'autre par la fonction furane. La réaction de polycondensation était suivie par FTIR et les propriétés d'autoréparation du matériau ont été clairement démontrées.

En 2007, Plaisted et Nemat-Nasser [39] se sont intéressés à l'étude quantitative de la réparation d'un matériau réversible similaire à celui réalisé par Wudl et al. en 2002. Ils avaient conclu qu'une recouvrance totale de la dureté initiale était atteinte en restaurant la structure réticulée.

À partir de 2008, l'équipe de Naoko Yoshie s'est beaucoup intéressée au caractère autoréparable de ces réseaux thermoréversibles. Plusieurs réseaux ont été étudiés : un prépolymère furyl-telechelic poly(1,4-butylene succinate-co-1,3-propylene succinate) polymérisé en masse avec une bi-maléimide (M₂) [37] et une tri-maléimide (M₃) [37, 40] grâce à la réaction de Diels-Alder. En 2010, c'est un prépolymère furyl-telechelic poly(ε-caprolactone) (PCL_nF₂) avec différents degrés de polymérisation qui était utilisé avec une tri-maléimide (M₃) (Figure 5) [41].



Figure 5. (a) Structures chimiques du prépolymère (PCLnF2) et de l'agent de réticulation (M3). (b) la réaction de Diels-Alder thermiquement réversible entre un furane et une maléimide. [41]

Dans ses premières études, l'équipe de Yoshie s'est beaucoup intéressée à la cristallinité du prépolymère. Il a été conclu que cette cristallinité jouait un rôle important sur les propriétés mécaniques du réseau. En effet, dans le cas du (PCLnF2) la réaction avec la (M3) était réalisée en solution dans le chloroforme. Après évaporation du solvant, des films ont été obtenus selon trois traitements thermiques différents ;

- (i) par une trempe de l'échantillon fondu de 145 à 25°C. L'échantillon a été ensuite gardé à 25°C sous atmosphère d'azote pendant 240h.
- (ii) en maintenant l'échantillon fondu à 70°C pendant 24-48h avant de descendre la température jusqu'à 25°C, puis en le conservant à cette température sous atmosphère d'azote pendant 240h.
- (iii) en maintenant (i) à 70°C pendant 10 minutes pour ensuite le conserver à 25°C pendant 240h.

Ces trois traitements thermiques ont donné des réseaux ayant des propriétés mécaniques différentes (Figure 6).



Figure 6. Courbes contrainte/déformation représentant les trois différents échantillons (i), (ii) et (iii). [41]

Les dernières études réalisées par l'équipe de Yoshie étaient plus axées sur des prépolymères biosourcés [42, 43], mais l'approche n'a pas beaucoup changé et l'intérêt était toujours porté sur l'autoréparation et la mémoire de forme de ces systèmes thermoréversibles.

En 2008, Adzima et al. [32] ont réalisé une étude rhéologique des propriétés viscoélastiques de réseaux obtenus grâce à la réaction de Diels-Alder à proximité de la température du gel entre une bis-maléimide et un tri-furane, un système assez similaire à celui de Wudl décrit précédemment. C'est l'une des premières -et des plus aboutiesétudes rhéologiques réalisées pour ce type de matériaux. Cette étude avait permis d'établir un diagnostic complet du matériau, en donnant d'importantes informations quantitatives, grâce à l'utilisation de différentes méthodes d'analyse. Premièrement, l'IR-TF avait permis le suivi de la réaction de Diels-Alder et de la retro-Diels-Alder, de calculer le rendement de la réaction et aussi de caractériser l'équilibre thermodynamique de la réaction à diverses températures. Le taux de conversion à l'équilibre entre le furane et la maléimide varie avec la température. Effectivement il a été démontré que ce taux passait de 74% à 85°C à seulement 24% à 155°C. Deuxièmement, les analyses rhéologiques avaient permis la détermination du point de gel en utilisant les critères de Winter-Chambon. Aussi, la relaxation du matériau à de basses fréquences a confirmé les réarrangements dynamiques qui se produisent grâce aux réactions de DA et rDA.

En 2009, Inoue et al. [44], ont étudié un système à base de PLA. C'est, par ailleurs, la seule étude décrite dans la littérature au moment où nous avons commencé cette thèse

concernant des réseaux de PLA réversibles par Diels-Alder. Leur approche consistait en la synthèse en 3 étapes d'un prépolymère PLA multi-branches avec des terminaisons furaniques. Dans un deuxième temps, la synthèse des « linkers » -une tri-maléimide (TMEA) et deux bi-maléimide (HDM et DDM)- était réalisée en une ou deux étapes selon le linker. La réaction de Diels-Alder était ensuite effectuée en masse entre le prépolymère et les linkers en mélangeant les deux composés à 160°C durant 10 minutes puis à 100°C pendant une heure (figure 7). Dans le but de comparer ces réseaux de Diels-Alder à des réseaux covalents non-réversibles, l'étude avait porté aussi sur la réalisation d'un réseau assez similaire non réversible. En effet, ce réseau a été réalisé grâce à des liaisons uréthane non-réversibles en utilisant un diisocyanate (figure 7) (les conditions réactionnelles étaient : une heure à 170°C pour les réseaux non-réversibles).



Figure 7. Polymérisation des macromonomères d'après [44]

Comme on peut le constater, l'approche de l'équipe d'Inoue est peu intéressante. En effet, une longue synthèse avec différentes étapes rend peu probable l'industrialisation de ce protocole. Les résultats obtenus et les conclusions apportées ont subi la critique de Gandini [30]. En effet les essais de mémoire de forme montrent que le réseau ne contenant pas d'adduit de DA est également capable de recouvrir sa forme initiale, et ce à la même température que les réseaux thermoréversibles. Parmi les nombreuses études réalisées en 2013 [45-54] Scheltjens et al. [55] ont synthétisé un réseau autoréparable en utilisant de la Jeffamine, du FGE (FurfurylGlycidylEther) et une bis-maléimide (DPBM (1,1'-(methylenedi-1,4-phenylene) bismaleimide)). La cinétique de la réaction de DA a été établie par IR-TF, l'énergie d'activation pour les réactions de DA et rDA a été estimée à 55,7±2,3 kJ.mol⁻¹ pour E_{DA} et à 94,2±4,8 kJ.mol⁻¹ pour E_{rDA}. La température de gélification a été déterminée grâce à la rhéométrie dynamique. Aussi la capacité de réparation a été déterminée par microscopie à force atomique.

Comme en 2013, l'année 2014 a vu naitre un grand nombre d'articles concernant des réseaux réversibles par Diels-Alder [56, 57]. Yoshie et al.[58] se sont intéressés à leur tour au PLA. En effet, ils ont publié une étude qui portait sur la synthèse d'un réseau réversible grâce à la réaction de Diels-Alder entre un prépolymère PLLA portant deux fonctions furane aux extrémités de chaine et un agent de couplage tris-maléimide. Cette étude a montré l'influence que peut avoir la longueur de chaine du prépolymère d'une part et d'autre part, l'origine chimique des substituants du furane (amide ou ester) sur l'équilibre des réactions DA et rDA. Les résultats obtenus ont démontré qu'une faible masse molaire du prépolymère ainsi qu'une fonction amide comme substituant du furane permettaient d'augmenter la réactivité entre le PLLA fonctionnalisé et la tris-maléimide et d'obtenir ainsi un réseau avec une structure plus « parfaite » et de meilleures propriétés mécaniques.

L'équipe de Gaina et al. [59,60] étudient plus particulièrement les réseaux thermoréversibles de poly(ether-urethane). En 2012 [60], les auteurs, après avoir introduit des groupements uréthane dans la structure de pontage séparant ainsi les fonctions époxyde (figure 8), avaient synthétisé dans le DMSO un réseau thermoréversible grâce à la réaction de DA entre un poly(vinyl furfural) (PVF) et une bismaléimide-uréthane contenant des chaînes de polyéther de différentes longueurs.



Figure 8. Synthèse du réseau thermoréversible époxy-uréthane d'après Gaina et al. 2012 [60]

Une étude thermique complète était réalisée sur les systèmes obtenus. La thermoréversibilité du réseau a été montrée grâce aux analyses DSC (figure 9). L'angle de contact dynamique et les valeurs d'énergie de surface libre des réseaux étaient déterminés. Les mesures de l'hétérogénéité et de la rugosité des surfaces ont indiqué que les surfaces des films réalisés à base des réseaux DA étaient plus homogènes que la surface de PVF initial.



Figure 9. Thermogrammes de DSC : courbes de chauffage (h1) : premier chauffage, (h2) : deuxième chauffage, (h3) troisième chauffage et de refroidissement (c1) premier refroidissement d'après Gaina et al.

Comme nous avons pu le constater précédemment, trois principales stratégies sont généralement utilisées pour confectionner des réseaux grâce à la réaction de Diels-Alder ; (i) réaction entre un monomère multi-diène et un autre multi-diénophile, (ii) réaction entre un multi-diène/diénophile et un polymère fonctionnalisé diénophile/diène, (iii) réaction entre deux polymères l'un fonctionnalisé diène et l'autre diènophile (schéma 2). À celles-ci s'ajoute une stratégie relativement récente mise au point au Laboratoire IMP@UJM et étudiée pour la première fois par Magana et al. en 2010 [61]. Elle consiste en la synthèse d'un polymère greffé furane et maléimide en une seule étape par extrusion réactive à partir d'un adduit Diels-Alder téléchélique préalablement formé. En effet, l'adduit portant deux fonctions acides a été « rattaché » au polymère grâce à la réaction acide-époxy entre l'adduit et les fonctions époxy pendantes du polymère, cette réaction était réalisée à l'état fondu (figure 10).



Schéma 2. Différentes stratégies de synthèses des réseaux par la réaction DA.

Magana et al. ont pu réaliser à partir de ce polymère fonctionnalisé, un réseau de polyéthylène thermoréversible grâce aux réactions de Diels-Alder par extrusion réactive. La formation du réseau ainsi que la rupture ont été ensuite suivies par IR-TF. Le réseau obtenu a été sujet à des variations de températures, plusieurs balayages en températures

ont été effectués. L'étude montre la répétabilité de la réversibilité sans aucune dégradation significative du polymère, même au bout de 20 cycles.



Figure 10. Schéma descriptif des réactions de DA/rDA pour les systèmes de Magana et al. [61].

Différentes études ont été réalisées par la suite grâce à cette approche. En 2013, Nidhal Okhay, dans ses travaux de thèse [62] ainsi que Mallek et al. [63] ont réalisé des réseaux réversibles à base de PMMA et de PCL respectivement. Les synthèses étaient effectuées en masse, sans solvant. Ces études portent un intérêt spécifique aux températures de réversibilité. Cette température a été déterminée par spectroscopie dynamique mécanique. Les différents paramètres qui régissent la formation du réseau (comme la masse molaire du prépolymère) ont été modulés de manière à connaître leur impact sur la température de réversibilité des réseaux.

II. Réseaux supramoléculaires dynamiques : cas des liaisons hydrogène

La chimie supramoléculaire est une chimie qui repose sur des liaisons et assemblements non-covalents et spécifiques entre des petites molécules permettant l'auto-assemblage de celles-ci en une structure plus organisée, plus stable et plus « résistante ». C'est aussi la *chimie du vivant*, en effet les interactions supramoléculaires qui s'appuient sur les liaisons hydrogène sont à la base de tous les systèmes biologiques. C'est d'ailleurs en s'inspirant de la structure de l'ADN, que Jean-Marie Lehn [64], au début des années 90, a étendu le concept de l'auto-assemblage non-covalent pour développer le premier système polymérique supramoléculaire. Ce système était constitué de petites molécules associatives reliées entre elles par des liaisons non-covalentes et réversibles. Depuis cet essai réussi, les interactions supramoléculaires sont massivement étudiées et utilisées dans le monde des polymères et de la chimie macromoléculaire, donnant la possibilité d'obtenir des architectures contrôlées, de créer des structures polymériques complexes et d'obtenir des matériaux autoréparables grâce à la réversibilité qui caractérise ce type de liaisons.

La nature des interactions supramoléculaires peut être très variée. Les interactions noncovalentes peuvent être outre les liaisons hydrogène, des empilements π - π , des interactions de Van der Waals ou des interactions métal-ligands.

1. Généralités

Les polymères supramoléculaires représentent une agrégation de molécules qui s'autoassemblent en reliant les unités répétitives entre-elles grâce à des liens non-covalents. Les polymères supramoléculaires ne diffèrent pas énormément des polymères conventionnels. En effet, une fois assemblés, ils ont la même structure chimique que les chaînes polymériques obtenues par liaisons covalentes. Aussi on peut retrouver les mêmes propriétés physiques dans les deux types de polymères, comme la souplesse qui est due à la faible énergie de ces liaisons secondaires.

Les réseaux polymériques supramoléculaires sont constitués de macromolécules reliées entre-elles sur un plan tridimensionnel par des liens non-covalents. Ils trouvent leur utilité, grâce notamment à leurs propriétés mécaniques, dans différents domaines d'applications : comme matériaux sensibles [65] et/ou adaptatifs [66-69] et comme matériaux autoréparables [70-72].

2. Catégories des interactions supramoléculaires

Selon le type de l'interaction secondaire utilisée, les polymères ou réseaux polymériques supramoléculaires obtenus peuvent être différents. En effet, les énergies des liaisons varient selon le type d'interactions secondaires, impactant leurs propriétés.

Deux types d'interactions supramoléculaires rencontrés dans la formation de réseaux seront vus plus en détail : la coordination métallique et les liaisons hydrogène.

Un des points importants pour la formation d'un polymère ou d'un réseau supramoléculaire est la force des interactions. Cette force doit être assez élevée pour garantir la formation du réseau, et selon l'application visée, cette force doit être aussi modérée, dans le cas où la réversibilité du réseau est souhaitée.

a. La coordination métallique

La coordination métallique est une interaction utile pour la construction de polymères linéaires supramoléculaires [73], de gels supramoléculaires [74] et aussi de réseaux supramoléculaires [75]. Pour ces derniers, une variété de différents ligands a été développée (figure 10).


Figure 10. Les motifs de coordination métallique les plus utilisés pour la formation de réseaux supramoléculaires [76]. [py : pyridine, bpy : bipyridine, tpy : tripyridine, BTP : 2,6-bis(1,2,3-triazol-4yl)pyridine, BIP : 2,6-bis(1-méthylbenzimidazoly)pyridine, DOPA : dihydroxy-phenylalanine, PAA : acide polyacrylique].

b. Les liaisons hydrogène



Figure 11. Liaisons hydrogène entre molécules d'eau.

La liaison hydrogène (figure 11) est une interaction impliquant un atome Donneur d'hydrogène (D) et un autre atome électronégatif Accepteur d'hydrogène (A). Cette interaction peut être symbolisée comme le suivant : D-H^{...}A. Les liaisons hydrogène sont probablement les interactions supramoléculaires les plus étudiées, et cela grâce à leur énergie de liaison qui est très intéressante (12-40 kJ.mol-1 pour des interactions type OH…O et NH…O) [NB : les plus fortes liaisons hydrogène ont des énergies de l'ordre de 120 *kJ.mol*⁻¹], cette valeur est bien sûr bien plus basse comparée à celle d'une liaison covalente (entre 200-500 kJ.mol⁻¹ et en moyenne 345 kJ.mol⁻¹ pour une liaison C-C), mais elle est beaucoup plus importante que l'énergie des empilements π - π et des interactions de Van der Waals par exemple (figure 12). En plus de cela, l'énergie des liaisons hydrogène peut être augmentée en combinant plusieurs liaisons hydrogène dans le même groupe associatif (sticker). En effet, l'énergie de l'association de deux ou plusieurs liaisons hydrogène, peut dans ce cas augmenter pour atteindre celle d'une liaison covalente. La force des liaisons hydrogène peut être quantifiée par la constante d'association (K ass). La force d'une liaison hydrogène dépend de la nature des atomes D et A, aussi de leur radius, de leur électronégativité tout comme l'environnement externe comme par exemple : l'effet du solvant. Pour ce qui est des liaisons hydrogène multiples, l'énergie dépendra, en plus des facteurs cités, du nombre de liaisons hydrogène et de l'agencement des groupes donneur et accepteur dans chaque sticker.

Comme on a pu le constater, l'énergie d'association des liaisons hydrogène n'est pas des plus importantes, mais les liaisons hydrogène couvrent un important intervalle de constantes d'association allant de <100 jusqu'à 10⁹ M⁻¹, ce qui confère à ces systèmes des caractéristiques très variées qui vont du très dynamique au quasi-covalent [77]. Les liaisons hydrogène sont les interactions non-covalentes les plus étudiées et utilisées dans le domaine des polymères. Cela revient aussi au caractère *versatile* et *directionnel* de ces interactions, ce qui évite l'agrégation et permet de contrôler la structuration des polymères.



Figure 12. Les interactions supramoléculaires classiques et leurs énergies de liaison en comparaison avec celles des liaisons covalentes [78].

Liaisons hydrogène multiples

L'une des premières études qui s'est intéressée à l'influence des différentes structures des stickers à liaisons hydrogène multiple, a été réalisée en 1991 par Pranata et al. [79]. Les différentes constantes d'association ont été déterminées pour chacun des assemblages. Par exemple, dans l'assemblage DAD-ADA (fig.13 triple), les quatre interactions secondaires répulsives conduisent à une constante d'association K_{ass} de 10² M⁻¹ alors que la valeur de K_{ass} est de 10⁵ M⁻¹ pour l'assemblage AAA-DDD. Pour ce qui est de l'assemblage intermédiaire DAA-ADD (deux interactions secondaires répulsives et deux interactions attractives), la valeur de la constante d'association est autour de 10³-10⁵ M⁻¹.



Figure 13. Exemples typiques d'assemblage de multiple liaisons hydrogène et leur constantes d'association

En général, les études concernant les polymères supramoléculaires incluent toujours des groupements ayant une énergie d'interaction suffisamment forte pour permettre la formation d'un polymère stable, d'où l'intérêt des liaisons hydrogène multiples. Comme nous le montre la figure 13, la constante d'association peut atteindre 10⁷ M⁻¹ pour des systèmes quadruples et 10⁹ M⁻¹ pour des sextuples.

3. Polymères et Réseaux de Polymères Supramoléculaires (par liaisons hydrogène) : Historique

Comme nous l'avons vu dans l'introduction sur les réseaux dynamiques ; les liaisons hydrogène représentent les premières interactions utilisées pour la confection d'un polymère dynamique. En 1990, Lehn et al. [80] étaient les premiers à reporter ce type de macromolécules. En effet, un polymère linéaire a été synthétisé grâce à des triples liaisons hydrogène entre une di-amido-pyridine bifonctionnelle et des dérivés d'uracile (figure 14 a.). Cependant, le polymère obtenu montrait un comportement d'un cristal liquide à l'état solide. Dans le but d'obtenir des polymères avec un degré de polymérisation plus important, des liaisons hydrogène multiples avec des constantes d'association plus grandes, comme les liaisons hydrogène quadruple, étaient dès lors recherchées. En 1997, Meijer et al. synthétisent un monomère bifonctionnel de type AA portant deux molécules de 2-ureido-4-pyrimidone (UPy) montrant une forte dimérisation, avec une Kass de 5,7. 107 M⁻¹ [81] dans le chloroforme, formant ainsi un polymère linéaire [71] (figure 14 b.). Meijer et al. avaient attaché ces motifs UPy à des extrémités de chaines de Polyéthylène, afin de former des solutions visqueuses dans le chloroforme ; l'effet de la concentration sur la viscosité était étudié et décrit par le modèle de Cates. Pour s'assurer que la viscosité observée était exclusivement due à la formation du polymère linéaire, un motif UPy monofonctionnel agissant comme bloqueur de chaine a été ajouté à la solution. Une chute dramatique de la viscosité était alors observée, confirmant que l'augmentation de la viscosité était bien reliée à la formation du polymère linéaire. Pour aller plus loin dans cette étude, un réseau réversible a été ensuite réalisé en attachant trois motifs UPy à un copolymère, le poly(éthylène oxyde-co-propylène oxyde) [71, 82]. L'étude rhéologique avait permis de voir que ce matériau montrait une transition de l'état visqueux à un état visco-élastique en augmentant les fréquences. Les valeurs du module élastique (G') étaient de 5. 10⁵ Pa, valeur six fois plus importante que dans un même polymère réticulé par liaisons covalentes. Cet écart de valeurs a été attribué au caractère réversible des liaisons hydrogène, réversibilité qui permettrait aux chaines polymériques de s'assembler pour former un réseau plus dense. Une réticulation covalente non dynamique et irréversible ne permet pas ce réarrangement structural.



Figure 14. Auto-assemblage de polymères supramoléculaires. Différents exemples.

Depuis, le UPy est devenu un motif quadruple très « populaire », notamment parce qu'il représente une grande force de liaison mais aussi pour son accessibilité synthétique [83]. Il a été étudié par plusieurs équipes de recherche plus particulièrement par Meijer et al. [84-86].

La Figure 15 montre les différentes interactions dans les dimères UPys. Les deux tautomères de UPy ont des conformations de type DADA et DDAA et sont capables de s'auto-assembler. Cependant, la dimérisation DADA a six interactions secondaires répulsives, tandis que le dimère DDAA n'en a que deux. Ce qui résulte en une K_{ass} plus faible pour les formes DADA comparé à celle des DDAA [81].



Figure 15. Les différents interactions dans les dimères UPys DADA et DDAA [81].

En 2001, Rieth et al. [87] avaient utilisé le motif UPy comme agent de réticulation réversible dans des élastomères polyoléfine. La synthèse consistait en l'ajout de dérivés de 2-ureido-4[1*H*]-pyrimidinone oléfiniques (UP) aux chaînes de polyoléfines (Figure 16). Les groupements pendants UP, après dimérisation, forment un réseau réversible. La réversibilité de ce réseau a été montrée grâce à des tests de viscosité.



Figure 16. Synthèse du polyhexène fonctionnalisé par la 2-ureido-4[1*H*]-pyrimidinone et la schématisation du réseau obtenu [87].

Un autre motif qui a été largement étudié est l'urée. En effet, les interactions hydrogène sont assurées grâce à l'existence de deux donneurs d'hydrogène et un accepteur dans la molécule d'urée. Cette molécule est capable, d'une part, de s'associer avec d'autres motifs type DA pour former des dimères DA-AD. Il a été reporté que lorsque l'urée réagit avec un acide carboxylique (qui représente un motif DA aussi) fort, la dimérisation peut être réalisée, outre les liaisons hydrogène doubles DA-AD (Figure 17 .a) [88], par des interactions ioniques (Figure 17 .b) [89].



Figure 17. Interactions entre un acide carboxylique et une molécule d'urée.a. liaisons hydrogène [88]. b. interaction ionique [89].

D'autre part, l'auto-assemblage des molécules d'urée entre-elles est aussi envisageable et conduirait à une réticulation réversible entre des chaînes linéaires de PolyUrée.

L'équipe de Meijer est la première équipe à s'être intéressée aux motifs urée, et précisément de polyurées en tant que « charges supramoléculaires » [90]. Comme le montre la figure 18, les segments bi-urée (« molecular filler ») étaient préparés et mélangés avec un copolymère Poly(Urée-*co*-PCL) (PCLU₄U). Ceci a donné lieu à des matériaux plus rigides, et à un module de Young qui double de valeur en utilisant 23 mol% de charges. Aucune diminution de résistance à la traction ni de l'allongement à la rupture n'a été remarqué.



Figure 18. Charges supramoléculaires (rouge) incorporées au polymère (PCLU₄U) (bleu) via des liaisons hydrogène bi-urée [90].

En 2008, un renforcement similaire des propriétés mécaniques a été observé dans les travaux réalisés par Kuo et al. [91]. Ces travaux portaient sur un système complètement différent que celui réalisé par Meijer et al. En effet, Kuo et al. ont synthétisé un polymère supramoléculaire à trois « pseudo » blocks (hard-soft-hard) (figure 19). Cette étude s'est aussi intéressée au caractère thermoréversible de ces matériaux. Des tests de FT-IR à températures variées ainsi que des analyses par DSC sur plusieurs cycles de chauffage et refroidissement entre 25 et 180°C, ont montré la thermoréversibilité de ces systèmes (rupture des liaisons hydrogène à 180°C et reformation de ces liaisons à 25°C).



Figure 19. Synthèse du polymère supramoléculaire à trois « pseudo » blocks (hard-soft-hard) [91].

En 2011, Kim et al. [92] se sont intéressés aux interactions supramoléculaires dans le but de former des polyurées avec des structures bien ordonnées. Pour cela, ils avaient préparé des bi-acylurées portant différents groupes fonctionnels qui permettraient après assemblage de former un réseau de liaisons hydrogène intermoléculaires bi-axial (figure 20. a). Des microsphères ou des nano-feuilles en multicouches peuvent être assemblées grâce aux fortes interactions intermoléculaires qui existent dans le bi-acylurée (figure 20. b).



Figure 20. Illustration schématique de l'auto-assemblage des molécules de bi-acylurée. **(a)** liaisons hydrogène bi-axiales. **(b)** formation de multicouches de nano-feuilles par auto-assemblage bidimensionnel [92].

En 2012, Patel et al. [93] réalisent un polyuréthane-urée à base d'acide gras autoréticulable par oxidation. Les acides gras produisent des sites réactifs pour une polymérisation auto-oxydative (figure 21). L'influence du taux d'urée utilisé dans ces systèmes a été évaluée, en augmentant la fraction massique en urée. Il a été démontré qu'un pourcentage massique d'urée élevé se traduisait par des liaisons hydrogène plus fortes entre les molécules d'urée améliorant ainsi l'inter-connectivité des segments durs.



Figure 21. Schéma de synthèse du polyuréthane-urée à base d'acide gras [93].

Chen et al. [94] avaient synthétisé un polyuréthane comportant des fonctions Pyridine (PUPy) (figure 23) en utilisant différents taux de N,N-bis(2-hydroxylethyl)isonicotinamine (BINA). Les auteurs ont observé que de fortes liaisons hydrogène se formaient entre les groupements uréthane et aussi à l'intérieur des hétérocycles de pyridine. Aussi, l'influence du taux de BINA sur les liaisons hydrogène a été évaluée. Ainsi, la diminution du taux de BINA se traduit par une augmentation de la fraction des liaisons hydrogène dans les groupements uréthane et à l'inverse, une diminution de la fraction des liaisons hydrogène dans les cycles de pyridine. Les liaisons hydrogène observées dans les groupements uréthane agissent comme des nœuds physiques ce qui permettrait l'utilisation des PUPys comme matériaux à mémoire de forme.



Figure 22. Synthèse des PUPys par Chen et al. [94]

Même si les propriétés mécaniques n'égalent pas toujours celles d'un réseau covalent, nous avons vu que la réversibilité des réseaux supramoléculaires (après la rupture des liens supramoléculaire) permettait aux chaînes polymériques de se réassembler et de reformer un réseau plus stable et plus dense, réorganisation qui ne peut pas se produire avec des réseaux covalents non-dynamiques. Cette réversibilité permet l'autoréparation du matériau après endommagement, par une simple application d'un stimulus (température, solvant, changement du pH du milieu...), ce qui permet de déplacer l'équilibre chimique vers la rupture des liaisons non-covalentes. Un retour aux conditions initiales permettra ensuite de reformer les liens supramoléculaires et de réparer le matériau. C'est aussi le cas des réseaux covalents dynamiques comme nous l'avons vu dans la première partie.

III. Vers des réseaux doublement dynamiques

En théorie, un système dynamique pourrait être réalisé en utilisant des séquences de plusieurs réactions réversibles, qu'elles soient du même type ou non. Dans le cas où plusieurs types de réactions réversibles sont utilisés pour la confection d'un seul système dynamique, on s'attend à ce que chaque type participe avec ses propres dimensions dans l'espace structural [11]. Cependant, quand plusieurs chimies sont combinées ensemble, cela résulte en des complications additionnelles. A ce jour très peu d'exemples de systèmes dynamiques impliquant plus d'un seul procédé d'échange dynamique sont reportés dans la littérature [11]. Le tout premier exemple de système « couplé » a été exposé par Benjamin Miller [95, 96]. Cette structure diversifiée a été réalisée via une formation d'imine réversible suivie d'une réaction de complexation en présence d'un métal de transition (Zinc) (Figure 23 a.).

Quelques années plus tard, Alexey Eliseev et Jean-Marie Lehn [97] reportent un exemple de systèmes dynamiques « orthogonaux » à double niveau (Figure 23 b.).



Figure 23. Les premiers systèmes dynamiques doubles. a) par Miller et al. b) Lehn et al.

Lehn et al. décrivent le système comme orthogonal [97], un système où les deux réactions d'échange peuvent être traitées indépendamment à l'inverse d'un système où les différentes réactions d'échange peuvent se produire simultanément et « communiquent » entre elles. On parle alors de système non-orthogonal. Ce système a été synthétisé pour la première fois par Sijbren Otto et al. [98] en 2005 (Figure 24). Les molécules portant une fonction thiol et une fonction thioester ont été exposées à l'oxygène atmosphérique, ce qui a provoqué l'oxydation du sulfure et, par la suite, l'échange de disulfure. Ainsi, les deux

processus d'échange peuvent être activés consécutivement mais procèdent simultanément.



Figure 24. Réaction d'échange simultanée de a) thioester et b) disulfure.

Un des premiers exemples de polymère doublement dynamique est reporté par Lehn et al. en 2005 [99]. Les auteurs effectuent la synthèse d'un polymère doublement dynamique supramoléculaire (*double dynamic supramolecular polymers (DDSPs*)). Ce système a été réalisé grâce à 1) des liaisons hydrogène sextuples entre un récepteur DAD-DAD et un groupement d'acide cyanurique ; et 2) une liaison réversible acylhydrazone formée par une réaction de condensation d'hydrazides et d'aldéhydes.

Pour ce qui est des réseaux, il faudra attendre 2011 pour voir le premier article concernant des réseaux doublements dynamiques. En effet, dans le but de créer une famille de réseaux polymériques « multi-réversibles » ayant des propriétés mécaniques allant des liquides à écoulement libre aux gels viscoélastiques stables, Nair et al. [100] ont réticulé des polymères en utilisant simultanément deux types d'interactions supramoléculaires: les liaisons hydrogène et la coordination métallique (figure 25).



Figure 25. Schématisation des réseaux supramoléculaires doublements dynamiques réalisés par Nair et al. [100]

Une étude de deux réseaux réalisés séparément était préalablement effectuée, le premier exclusivement grâce aux liaisons hydrogène entre l'acide cyanurique et le 2,4diaminotriazine (Figure 26), et le deuxième grâce à des motifs de coordination métallique : soufre-carbone-soufre/Palladium et une bis-pyridine (Figure 27). Dans un deuxième temps, un réseau a été réalisé en utilisant les deux interactions supramoléculaires simultanément (Figure 28).



Figure 26. Réticulation non-covalente du prépolymère (Poly-123) utilisant un agent de réticulation (4). Résultant en la formation d'un réseau (Poly-123-4) grâce à des liaisons hydrogène [100].



Figure 27. Réticulation non-covalente du prépolymère (Poly-123) via la coordination métallique en utilisant une bis-pyridine(5) résultant en la formation d'un réseau (Poly-123-5) [100].



Figure 28. Réticulation non-covalente du prépolymère (Poly-123) en utilisant simultanément la coordination métallique et les liaisons hydrogène [100].

Les propriétés des trois réseaux ont été ensuite étudiées et comparées. En contrôlant la stratégie de réticulation, Nair et al. étaient capables de moduler les propriétés rhéologiques des réseaux obtenus, d'un liquide à écoulement libre à un gel viscoélastique et vice versa ce qui se traduit par une variation des modules G' et G'' d'un facteur 10. La dépendance thermique des trois différents réseaux a été pareillement démontrée (Figure 29). Aussi, la réactivité des réseaux à des stimuli externes tels que la température et les agents ligand de déplacement a été prouvée. En effet, si les réseaux réalisés grâce aux liaisons hydrogène sont thermoréversibles et ceux réalisés par coordination métallique montrent une chimio-réactivité, il a été démontré que les réseaux doublement réticulés montraient à la fois une thermoréversibilité et une chimio-réactivité. Aussi, une déréticulation sélective a été réalisée.



Figure 29. Profils de balayage en température des trois réseaux : Poly-123-4 (carrés), Poly-123-5 (triangles) et poly-123-45 (losanges). Points remplis (G'), points vides (G'') [100].

En 2014, Lehn et al. [101] reportent pour la première fois la synthèse de polymères autoréparables doublement dynamiques (Figure 30) faisant intervenir des interactions dynamiques covalentes et non covalentes. Les polymères ont été réalisés par polycondensation entre des dialdéhydes PDMS et des carbohydrazides.



Figure 30. Des polymères à base de PDMS comportant des linkages dynamiques covalents et non-covalents

Les liaisons covalentes dynamiques participent uniquement à la réalisation de la chaîne polymérique. Les interactions supramoléculaires se produiraient plutôt entre les chaînes polymériques pour former un réseau supramoléculaire. Mais cela n'a pas été commenté dans cet article. Des tests d'autoréparation ont été réalisés ainsi que des mesures de traction (Figure 31).





Figure 31. Des tests d'autoréparation et de traction réalisés par Lehn et al. [101] (a) film polymère natif (b) le même film que (a) après scission et réparation.

En 2014, Picchioni et al. [102] reportent la construction d'un réseau réversible contenant à la fois des liaisons covalentes et des liaisons hydrogène. Dans le but de réaliser un matériau thermodurcissable avec des températures de transition vitreuse modulables, Picchioni et al. synthétisent des polycétones (PK) contenant des fonctions furane (PK-FA) et/ou des fonctions amine (PK-FA-DAP)/(PK-DAP). Les fonctions furane permettent la

réticulation du polymère grâce à la réaction de Diels-Alder avec une bis-maléimide. Tandis que les groupements amine assurent une réticulation physique par des liaisons hydrogène, réticulation qui augmente la densité du réseau et permet d'obtenir des Tg plus élevés (Figure 32).

> PK-FA-DAP $\begin{array}{c} & \xrightarrow{R} \\ & \xrightarrow{\Gamma} \\ & \xrightarrow$

Figure 32. Schématisation de la structure obtenue par Picchioni et al. montrant les réactions de DA/rDA ainsi que les interactions supramoléculaires [102].

La réaction de Diels-Alder a été suivie par IR-TF ; différents taux de furane/maléimide ont été utilisés (Figure 33).



Figure 33. Spectres IR-TF de PK-FA réticulé à différents taux de Furane/maléimide [102].

Les propriétés thermiques du polymère, même avant la réticulation par Diels-Alder, témoignent de l'apport des liaisons hydrogène. En effet il a été démontré que les températures de transition vitreuse obtenues pour PK-FA-DAP étaient plus élevées que celles mesurées pour PK-FA. De plus, après réticulation par l'ajout de la bis-maléimide les Tg mesurées étaient nettement plus importantes (185°C comparé à 100°C mesurée habituellement pour ces matériaux). Par ailleurs, il a été démontré par DMA sur trois cycles (Figure 34) que cette amélioration n'affectait en aucun cas les propriétés mécaniques des polycétones de départ.



Figure 34. Le comportement thermique du PK-FA-DAP/Maléimide testé sur trois cycles de chauffage par DMA [102].

Comme on a pu le constater, très peu d'études sont reportées en littérature sur des réseaux polymériques doublements dynamiques. Une seule étude [102] concerne l'utilisation simultanée de la réaction de Diels-Alder et des liaisons hydrogène.

Après avoir fait le tour des différents réseaux polymériques dynamiques, dans le paragraphe suivant, nous allons nous intéresser aux applications de ces réseaux.

IV. Applications des réseaux dynamiques

Les matériaux dynamiques sont largement utilisés dans différents domaines et pour différentes applications. Grâce notamment à leur caractère réversible qui, en plus de faciliter le processus et permettre le recyclage, confère à ces matériaux des propriétés plus spécifiques, comme l'autoréparation (self-healing) et la mémoire de forme. Ce qui rend leur utilisation dans des domaines comme l'aéronautique et la médecine particulièrement intéressante. Nous n'allons pas citer toutes les applications possibles pour ce type de réseau, mais nous allons néanmoins consacrer un paragraphe aux matériaux autoréparables.

1. Matériaux autoréparables

Inspirés des systèmes biologiques, les matériaux autoréparables ont la capacité de réparer partiellement ou complètement les dommages subis et recouvrir ainsi les propriétés initiales partielles ou complètes. Ce type de matériau reçoit une attention particulière depuis quelques années, puisqu'ils offrent d'importantes possibilités d'applications, grâce notamment à cette caractéristique en permettant d'augmenter le temps de vie du matériau. Les matériaux autoréparables ont un grand avenir devant eux. On s'attend à ce qu'ils soient employés dans de nombreux domaines industriels dans le futur proche. Ils touchent déjà quelques domaines, et les applications développées à ce jour sont principalement dédiées à l'industrie de l'aéronautique.

a. Classement

Les matériaux autoréparables peuvent être divisés en plusieurs classes différentes en fonction du type de stimulus utilisé (tableau 1).

Stimulus	Système	Exemples	Références
Mécanique	Systèmes microvasculaires		[103,104]
	Supramoléculaire	√ Liaisons hydrogène	[72, 105]
		✓ Coordination métallique	[106]
	Micro-encapsulation	✓ DCP/catalyseur de Grubbs	[107-118]
		✓ PDMS/catalyseur d'étain	[119-122]
		✓ Epoxy/durcisseur	[123-128]
		√ Solvant	[129-133]
		√ Isocyanates	[134]
Thermique	• Diels-Alder	√ Furane/Maléimide	[31, 33, 39, 135,136]
		√ Dicyclopentadiène	[137]
	Particules solides		[138-141]
Electrique	Fibre de carbone		[142,143]

Tableau 1. Les différents types de matériaux autoréparables.

	Polymères organométalliques	[144]
Electromagnétique	Particules de ferrites	[145-146]
Ballistic	• Ionomères	[147-149]
Photo	Cycloaddition [2+2]	[150]

b. Quelques exemples

Deux exemples sont donnés ici sur des systèmes autoréparables grâce à la réaction de Diels-Alder et aux liaisons hydrogène.

Les premiers polymères dynamiques autoréparables ont été réalisés en 2002 grâce à la réaction de Diels-Alder entre le furane et la maléimide [31]. Plusieurs systèmes Diels-Alder autoréparables sont reportés dans la littérature [31, 33, 34, 39, 151-157]. Par exemple, en 2013, Yoshie et al. [158] obtiennent un réseau réversible grâce à la réaction de Diels-Alder entre le poly(2,5-furanediméthylène succinate) et une bis-maléimide (Figure 35).



Figure 35. Schématisation du réseau à base de polymère biossourcé et obtenu par Diels-Alder et de son autoréparation [158].

Le matériau obtenu montre des capacités à s'auto-réparer sans aucun stimulus externe. Cependant l'efficacité de la réparation était nettement améliorée avec l'ajout d'un solvant (chloroforme) ou une solution de bis-maléimide. Cette l'étude est la première à reporter dans la littérature une réparation (qui était de 74%) à température ambiante d'un système à base de furane/maléimide.

Pour ce qui est des liaisons hydrogène, ce n'est qu'en 2008, quand la capacité d'autoréparation d'un réseau polymérique à base de liaisons hydrogène a été reportée par Leibler et al. [72] que l'idée a été exploitée.

Leibler et al. avaient réalisé un élastomère autoréparable profitant de la réversibilité des liaisons hydrogène mais aussi de la directionnalité de ces interactions, ce qui avait permis l'auto-association des chaines pour former un réseau. Le matériau obtenu avait besoin d'un stimulus mécanique pour initier la réparation, effectivement, les deux surfaces endommagées ont été mises en contact permettant ainsi aux liaisons hydrogène de reformer le réseau. Les liaisons hydrogène impliquées dans ce système étaient des amido-imidazolidones et des urées (Figure 36).



Figure 36. a. Schématisation de l'élastomère synthétisé par Leibler et al. en utilisant des amidoimidazolidones et des urées [72]. b. Photographies de la réparation du matériau.

B. LA BIO-CONJUGAISON

Le terme bioconjugaison désigne une stratégie chimique qui consiste à relier par une liaison covalente stable deux biomolécules (molécules présentes dans les organismes vivants). Dans le domaine des polymères, on parle alors de bio-conjugaison de polymère qui est par définition « l'attachement par liaison covalente d'un polymère synthétique à une entité biologique ou biologiquement active », comme les acides nucléiques, les oligopeptides, les protéines, les peptides, les enzymes, les glucides ou même des virus et aussi différentes cellules biologiques.

La bioconjugaison a beaucoup évolué durant les dernières décennies, grâce notamment aux avancées réalisées sur la connaissance et la compréhension des différentes biomolécules. Initialement, les polymères bioconjugués étaient développés par des biochimistes et étudiés pour des fins exclusivement biomédicales. Aussi, la conjugaison de peptides, protéines et enzymes avec des polymères synthétiques est devenue un sujet essentiel de la chimie pharmaceutique [159-162] durant la dernière décennie. Cependant, au cours des toutes dernières années, cette nouvelle classe de macromolécules a commencé à voir son champ d'utilisation s'élargir [163-165] grâce notamment au développement des nanotechnologies et des biotechnologies. De ce fait, la synthèse de polymères bioconjugués fonctionnels avec des structures bien définies est très rapidement devenue un sujet central de l'ingénierie macromoléculaire de nos jours.

I. Les stratégies de la bioconjugaison

Les différentes stratégies suivies pour la synthèse de polymères bioconjugués avec des structures bien définies sont décrites dans cette partie. Compte tenu du nombre élevé des publications dans ce domaine, cette partie ne sera pas exhaustive, seules les publications les plus importantes et les plus récentes seront rapportées ici.

Le schéma 3, proposé par Lutz et Börner [166], résume les différentes voies de préparation de polymères bioconjugués retrouvés dans la littérature. Elles peuvent être classées selon quatre approches différentes, quelques-unes d'entre-elles seront traitées plus en détail par la suite : (*i*) bioconjugaison par couplage, où les polymères sont attachés par liaison covalente à des biomolécules utilisant un ou plusieurs sites réactifs ; (*ii*) la stratégie des

macro-initiateurs, où des segments de polymères sont directement polymérisés *in situ* à partir de la biomolécule elle-même ; (*iii*) les approches inverses, où ce sont les biomolécules qui sont greffées cette fois sur le polymère synthétisé au préalable et (*iv*) les approches (macro)monomères, qui intègrent des courts bio-segments polymérisables. Pour compléter l'image, même si la bioconjugaison par définition repose sur l'attachement par liaisons covalentes, il est aussi important de parler du (*v*) couplage non-covalent qui est une approche de bioconjugaison alternative et qui a vu son utilisation s'accroître durant les dernières années.



Schéma 3. Les différentes stratégies de bioconjugaison des polymères [166]

1. Bioconjugaison par couplage

a. Couplage chimique standard

Cette approche est probablement la méthode la plus employée, pour greffer un polymère synthétique à une séquence peptidique ou protéinique prédéfinie. La stratégie consiste en l'attachement d'un polymère grâce à une terminaison fonctionnelle bien définie qui soit complémentaire aux fonctions peptidiques et/ou protéiniques. Le schéma 4 résume les stratégies de couplage chimique les plus utilisées.



Schéma 4. les différentes stratégies de couplage chimique généralement utilisées pour conjuguer un polymère à terminaison fonctionnelle (R1) à des peptides ou protéines (R2). [166]

Une de ces stratégies de couplage chimique repose sur la réaction thiol-ène entre un polymère fonctionnalisé maléimide et une fonction thiol résiduelles de la cystéine par exemple. Dans ce cas on parle plus précisément d'une réaction thiol-maléimide qui est probablement la réaction la plus utilisée en littérature pour conjuguer des polymères à des peptides/protéines. L'avantage de cette réaction d'addition nucléophile est qu'elle ne requiert ni catalyseur ni chauffage : une simple agitation à température ambiante des deux réactifs est suffisante pour atteindre une conversion totale. En plus de cela, elle permet d'effectuer un attachement sur un site spécifique. Pour cela il suffit d'une seule unité cystéine non appariée dans le peptide (ou dans la protéine) mais qui soit accessible au polymère. Les méthodes modernes de l'ingénierie des protéines, permettent d'implémenter des ancrages de cystéine appropriés sur la protéine, ce qui rend possible la conjugaison ciblée à des positions bien définies. Cette réaction était employée pour conjuguer des polymères à des peptides [167], des protéines [168-171], des séquences d'ADN [172] et même à des anticorps [173]. Le seul problème qui peut limiter cette stratégie reste la fonctionnalisation du polymère par la fonction maléimide. En effet, la fonction maléimide nécessite, en cas de polymérisation radicalaire ultérieure, une protection pour éviter sa réticulation [174, 175].



Schéma 5. Les différents types de réactions basées sur la chimie des thiols [176].

Même si la réaction thiol-ène reste la réaction qui domine la chimie des thiols, il existe d'autres réactions impliquant la fonction thiol comme : thiol-halogène, thiol-parafluoro, thiol-yne et bien d'autres réactions (schéma 5). Stenzel, dans son article [176], discute de ces différentes réactions et de leurs applications dans la bioconjugaison où elle explique comment la chimie des thiols peut être « redécouverte » et utilisée pour connecter des polymères à des biomolécules comme les glucides, les protéines, les peptides, les anticorps, l'ADN et autres molécules naturelles.

Une autre approche consiste à utiliser un polymère avec une terminaison aldéhyde et un groupement amine d'une protéine comprenant de la lysine). La conjugaison du polymère à la protéine se réalise via une étape intermédiaire qui est la formation d'une base de Schiff, suivie par une étape de réduction (schéma 4). Cependant, un ajustement des conditions réactionnelles (pH) est nécessaire pour permettre une conjugaison sélective et pour prévenir des conjugaisons multiples sur les ε -amines des lysines résiduelles de la protéine [166].

Alors que la plupart des stratégies de couplage chimique décrites auparavant ne permettent pas une vraie conjugaison ciblée, d'autres approches offrent un degré de sélectivité bien plus important. Cette sélectivité importante était inspirée des réactions de ligation peptidique, et consiste en la formation, par exemple, de thiolesters, d'oximes, de thiazolidines, de thiothers (comme dans le cas de la réaction thiol-maléimide) ou de disulfures [177-179].

Des polymères hydrosolubles ayant une pertinence biomédicale, autre que le POE, ont été conjugués à des peptides ou des protéines, en utilisant des approches de couplage chimique en solution, parmi ces polymères hydrosolubles on cite : le poly(N-isopropylacrylamide) (pNIPAM) testé en 1999 par Hoffman et al. [180], le poly(N-methacryloxy-succinimide) par Müller et al. en 2001 [181], le poly(oligo(ethylene glycol)-methacrylate) (pEGMA) étudié par Haddelton et al. en 2004 [182] et 2005 [183] ou encore les pNIPAM, pEGMA et poly(hydroxyethyl methacrylate) (pHEMA) étudiés par Maynard et al. en 2007 [184].

Börner et al. [185] ont élargi les approches de couplage à des systèmes organo-solubles. Comme modèle, le poly(n-butylacrylate) fonctionnalisé en α -carboxyle (pnBA) (**2**) était synthétisé par polymérisation radicalaire contrôlée et conjugué en solution au (D-*alt*-L)cyclopeptide (**1**), en utilisant une activation chimique standard (schéma 6). Le couplage sur le peptide était sélectif grâce notamment à la limitation des fonctionnalités du cyclopeptide à deux lysines résiduelles. Un excès de pnBA était nécessaire pour l'obtention d'un rendement de réaction quantitatif [179].



Schéma 6. Synthèse du poly(*n*-butylacrylate)-co-cyclic (D-*alt*-L)-α-octapeptide conjugué. *Avec i* = *EDC*, *DIPEA*, *HCL*, *DMF* [174]

b. Ligature chimique native

La stratégie de la ligature chimique native a été introduite en 1994 par Dawson et al. Elle consiste en la formation d'une liaison amide stable entre deux segments peptidiques non-protégés (schéma 7) [186].



Schéma 7. Ligature chimique native de deux segments peptidiques non-protégés [186].

Van Baal et al. [187] ont démontré que la ligature chimique native pouvait être utilisée pour attacher des oligopeptides ou recombiner des protéines pour former des dendrimères. Pour cela, les auteurs ont fonctionnalisé des dendrimères de première, seconde et troisième génération à base de poly(propylèneimine) avec 4, 8 et 16 cystéines respectivement (schéma 8). Ces dendrimères ont ensuite été couplés avec deux oligopeptides différents (LYRAG ou GRGDSGG) en utilisant la ligature chimique native. Cette approche surligne le fait que la ligature chimique native permet une conjugaison chimio-sélective de dendrimères à des terminaisons de protéines, ouvrant la porte à la réalisation de scaffolds polyvalents avec des architectures contrôlées.



Schéma 8. Ligature chimique native pour la conjugaison de peptides et protéines aux dendrimères à base de poly(propyleneimine) [187].

c. Ligature de Staudinger

La plupart des techniques de ligature reposent sur les réactions des électrophiles et nucléophiles spécifiquement positionnés. Cependant, comme les deux groupes électrophiles et nucléophiles sont intrinsèquement abondants dans les biomacromolécules, l'utilisation d'une ligature chimio-sélective s'avère nécessaire. Le couplage par ligature de Staudinger était développé en se basant sur un rapport d'Hermann Staudinger, où il décrivait la réaction entre des organo-azotures et des triphénylphosphines [188]. Cette réaction peut être très précieuse en biochimie, car elle permet un taux de sélectivité très élevé, et cela est dû notamment au fait que les azotures (*i*) ne sont pas présents naturellement dans les macromolécules biologiques, (*ii*) montrent une bonne réactivité même avec très peu de composants et (*iii*) peuvent facilement être introduits dans des structures peptidiques ou protéiniques [189, 190]. Par exemple, Kiick et al. [191] ont utilisé la ligature de Staudinger pour coupler un enzyme portant une fonction azoture à un « FLAG » peptide (Schéma 9).



Schéma 9. Ligature de Staudinger entre une protéine contenant une fonction azoture et un réactif de phosphine. [191]

d. Couplage orthogonal par « click chemistry »

Le concept de la « click chemistry » est relativement récent. Il fut introduit par Sharpless et al. [192] en 2001. La « click chemistry » a été inspiré de la simplicité et l'efficacité de la chimie de la Nature. En effet les molécules biologiques les plus complexes découlent de réactions de chimie organique simples et efficaces. De ce fait, l'objectif de la « click chemistry » est de donner à la chimie synthétique cette efficacité et cette simplicité qu'on trouve dans les molécules naturelles. Un des exemples qu'on retrouve souvent en « click chemistry » est la cycloaddition de Huisgen (ou la cycloaddition 1,3-dipolaire) d'azotures-alcynes terminaux catalysée par le cuivre [193-195]. La cycloaddition azotures-alcynes « click » est probablement l'exemple le plus utilisé de la « click chemistry » et a été prouvé comme outil de bioconjugaison régiosélectif et très efficace [196]. La cycloaddition de

Huisgen catalysée par le cuivre peut être réalisée à température ambiante dans divers solvants dont l'eau. C'est aussi une réaction qui tolère la présence de différents groupes fonctionnels [197], ce qui la rend particulièrement attractive pour la modification de peptides et de protéines multifonctionnels [197-203].

Des revues parues en 2007 [198] et 2008 [203] reportent d'autres réactions de « click » utilisées dans le but précis de construire des matériaux bioconjugués pour des applications dans les domaines des nanotechnologies et de la médecine. On parle ici des réactions thiol-ène, de « click chemistry » sans cuivre ou de Diels-Alder qui sont des réactions très favorables pour la synthèse de bionconjugués [204-208].

En 2001, la réaction de Diels-Alder s'est révélée à la bioconjugaison comme réaction « click » [209], notamment grâce au fait que le taux de conversion de cette réaction soit augmenté dans des milieux aqueux [210]. En effet, c'est un paramètre très important qui lui a permis de devenir attractive dans le domaine de la bioconjugaison [211-213]. La réaction de Diels-Alder offre une grande sélectivité ; elle est aussi, compatible avec la plupart des groupements fonctionnels qu'on peut retrouver dans une protéine. Le 2,4-hexadiène est un diène très stable en milieu physiologique en plus d'être facilement incorporable aux biomolécules [214]. Les diénophiles utilisés sont généralement des dérivés de la maléimide. La compatibilité de la réaction de Diels-Alder avec les biomolécules a conduit à son application dans la bioconjugaison et/ou l'immobilisation de glucides, de protéines et d'autres biomolécules [213, 215-219].

Des cycloadditions séquentielles Diels-Alder et azotures-alcynes ont été employées en 2006 par Sun et al. [215] pour l'immobilisation de glucides et de protéines sur des surfaces solides (Schéma 10).





2. Approches de bio-conjugaison inverse

A la différence des stratégies de bioconjugaison citées auparavant, qui consiste à coupler ou à greffer un polymère synthétique avec ou sur un bio-segment, la bioconjugaison inverse repose sur la synthèse par étapes du bio-segment lui-même sur un polymère synthétisé au préalable. Cette stratégie remonte à 1965, quand Kozhevnikova et al. [220] avaient utilisé des polymères synthétiques comme support soluble lors de la synthèse en phase liquide d'oligopeptides. Cependant, le support soluble était éliminé après la fin de la synthèse séquentielle de l'oligopeptide. Ce procédé a été désigné par le terme « bioconjugaison inverse ».

Les groupes de recherche de Mutter et Bayer [221-223] étaient les premiers à lancer la stratégie de bioconjugaison inverse en synthétisant des conjugués POE-peptide. Pour cela une résine de polystyrène classique était chargée de POE fonctionnalisé α -hydroxyl- ω -amine, formant ce qui est connu de nos jours sous le nom de « PAP-résine » [224].

3. Bioconjugaison non covalente

Même si la bionconjugaison est définie comme rattachement covalent, il est important de décrire brièvement une alternative qui implique des méthodes de couplage non-covalent. Beaucoup d'approches de bioconjugaison supramoléculaire s'appuient sur des motifs biologiques qui forment de parfaits couples donneur/accepteur. L'approche de couplage biotine-avidine/biotine-streptavidine reste l'exemple classique d'une bioconjugaison noncovalente [225-227]. Cette approche s'appuie sur l'efficacité de la reconnaissance des sites supramoléculaires des molécules de biotine de faible masse molaire par des glycoprotéines de masse molaire plus élevée comme l'avidine (67.000 g.mol-1) ou la streptavidine (60.000 g.mol⁻¹) [227]. La conjugaison biotine-(strept)avidine est parmi les plus fortes affinités supramoléculaires connues avec une constante de dissociation de 1,3*10⁻¹⁵ M. Ainsi ce système de liaison relativement simple a été largement utilisé dans les domaines de la biotechnologie pour le développement de matériaux innovants tel que les puces à ADN ou à protéines, les dispositifs de bio-séparation ou de dosage immunologique [227]. Les études récentes concernant le système avidine-biotine le désigne comme l'interface entre la chimie des polymères modernes et la biologie. Des entités de biotine modifiées ont été utilisées comme amorceurs de polymérisation ou comme agents de transfert de chaînes [228-233]. Les polymères biotinylés résultants peuvent potentiellement être couplés à des entités d'adivine modifiées. Ces systèmes requièrent cependant une double bioconjugaison, la première -la synthèse des polymères biotinylés- est covalente et se fait par couplage ; on ne retrouve la bioconjugaison noncovalente qu'en deuxième étape qui relie les polymères biotinylés aux entités d'avidine modifiées. Quelques exemples peuvent être donnés pour illustrer cette double conjugaison : D'Agosto et al. [229] ainsi que Hong et al. [230] ont rapporté indépendamment la synthèse d'agents de transfert de chaînes biotinylées. Ces produits ont permis par la suite la synthèse par polymérisation RAFT de polymères (par exemple : le poly(N-acryloylmorpholine) ou le poly(NIPAM-b-N-(2-hydroxypropyl) méthacrylamide)) avec des structures bien définies et des terminaisons biotinylées ; ces terminaisons vont permettre par la suite le couplage supramoléculaire. Müller, Stayton et Hoffman [234] rapportent eux aussi un exemple de post-modification du pNIPAM avec une dérivée biotine. Le polymère est préparé par polymérisation RAFT, sa terminaison

dithiocarbamate hydrolysée pour former une fonction thiol. Cette dernière réagit avec la fonction maléimide du (1-biotianamido-4-[4'-(maleimidomethyl)) cyclohexanecarboxamido] butane pour former un thiolether stable. Le polymère biotinylé résultant est ensuite couplé avec la streptavidine. Le caractère thermosensible du pNIPAM a permis de contrôler l'agrégation de la protéine en milieu aqueux [234]. Dans une étude postérieure, les mêmes auteurs ont démontré que l'agrégation de la protéine pouvait être encore mieux contrôlée en utilisant un copolymère dibloc (pNIPAM-bpoly(acide acrylique)) [231]. Un peu plus récemment, en 2010, Xiong et al. [235] ont synthétisé des copolymères à bloc pluronic-b-PLA biotinylés en deux étapes. Les poloxamères (pluronic) étaient d'abord modifiés pour obtenir des biotine-pluronic-OH, utilisés ensuite comme amorceur de la polymérisation par ouverture du cycle du L-lactide pour obtenir le copolymère à bloc biotine-pluronic-b-PLA. Les nanoparticules obtenues étaient ensuite couplées avec du Paclitaxel, anti cancéreux puissant, grâce aux interactions biotine-avidine. Leurs propriétés d'anticancéreux ont été étudiées [236].

A côté des systèmes biotine-(strept)avidine, on retrouve d'autres systèmes biologiques « donneur-accepteur » qui peuvent être utilisés pour réaliser des polymères bioconjugués. Les glucides et lectines correspondantes constituent un outil de bioconjugaison très intéressant. Par exemple, la concanavaline A qui est une glycoprotéine de la famille des lectines, et des glycopolymères ont été déjà explorés pour la confection de matériaux biohybrides très intéressants [237, 238].

En plus des systèmes donneur-accepteur biologiques, des interactions non-covalentes moins spécifiques peuvent être employées pour la réalisation de polymères bioconjugués. Etant donné qu'une bonne partie des biomolécules montre des surfaces chargées, la complexation ionique peut représenter une approche de bioconjugaison intéressante. Par exemple, les squelettes de l'ADN chargés négativement peuvent être complexés avec différents polycations ou copolymères à bloc contenant des segments polycationiques, cette complexation permet la formation de matériaux bio-hybrides connus sous le nom de polyplexes [239-241]. Ceci peut s'appliquer aussi sur les surfaces chargées de protéines, d'enzymes ou de glucides qui peuvent être modifiés en utilisant les polyélectrolytes appropriés. Kataoka et al. ont démontré que le copolymère à bloc doublement
hydrophile : PEO-*b*-poly(acide aspartique) pouvait être complexé avec la surface cationique du lysozyme ou de la trypsine [242-244].

II. Polymères pour la bioconjugaison

Plusieurs polymères ont été étudiés surtout en tant que support pour la libération de principes actifs qu'ils soient naturels ou synthétiques. En général, un polymère idéal pour la libération de médicaments doit avoir quelques caractéristiques; comme la *biodégradabilité* ou à défaut avoir une taille moléculaire qui permettra son élimination par voie naturelle et qui évitera donc son accumulation progressive dans le corps humain ; une *faible polydispersité* pour une meilleure homogénéité du bioconjugué final ; et comme le but principal d'employer des polymères dans la libération des médicaments est soit d'obtenir une libération prolongée dans le temps, soit d'obtenir une libération ciblée, le polymère utilisé doit avoir un temps de résidence plus long dans le corps humain. Une caractéristique aussi très importante est la fonctionnalité du polymère qui dépend beaucoup de la biomolécule. En ce qui concerne la conjugaison des protéines, le polymère utilisé doit comporter un seul groupement réactif pour éviter la réticulation, alors que dans le cas des petites biomolécules, plusieurs groupes réactifs sont préférables pour assurer un meilleur attachement des biomolécules au polymère. Malgré la longue liste des polymères utilisés et étudiés dans la littérature, très peu d'entre eux, malheureusement, réunissent toutes les caractéristiques citées auparavant. Nous allons néanmoins aborder dans la partie suivante les polymères les plus utilisés dans le domaine de la bioconjugaison et énumérer quelques-unes de leurs caractéristiques, en s'attardant un peu plus sur Poly(éthylèneglycol) (PEG/POE), compte-tenu de sa grande présence dans la littérature.

Les polymères utilisés pour la bioconjugaison peuvent être d'origines différentes: synthétiques, naturelles ou pseudosynthétiques.

Origines	Polymères			
	PEG			
	poly(N-(2-hydroxypropyl)-méthacrylamide) (HPMA)			
	poly(éthylèneimine) (PEI)			
	poly(acryloylmorpholine) (PAcM)			
	poly(vinylpyrrolidone) (PVP)			
r orymeres synthetiques	Polyamidoamine			
	copolymère d'acide et d'anhydride divinyléther			
	maléique(DIVEMA)			
	poly(styrene-co-maleic acid/anhydride) (SMA)			
	Alcool polyvinylique (PVA).			
	Dextrane			
	Pullulane			
	Mannane			
Polymères naturels	Dextrine			
	Chitosane			
	L'acide hyaluronique			
	Protéines			
Polymères pseudosynthétiques	Acide poly(glutamique) (PGA)			
	poly(L-lisine)			
	poly (acide malique)			
	poly(aspartamides)			
	poly((N-hydroxyethyl)-L-glutamine) (PHEG)			

Tableau 2. Les différents polymères utilisés pour la bioconjugaison

Les polymères synthétiques

Depuis 1973, le HPMA est le polymère vinylique le plus étudié et le plus utilisé pour créer des conjugués avec des agents anticancéreux [245-247]. En effet, ses dérivés (PK1 et PK2) conjugués à l'agent anticancéreux le plus utilisé pour le traitement des tumeurs, une anthracycline, la doxorubicine, sont les premiers conjugués synthétiques polymèremédicament à avoir été testés en phase I et II des essais cliniques [248]. Le HPMA était étudié aussi pour la conjugaison du camptothécine [249], du paclitaxel [250] tous deux agents anticancéreux très peu solubles dans l'eau, un problème facilement contourné grâce à la conjugaison. Les conjugués polymère-anticancéreux démontrent un potentiel élevé de ciblage qui vise seulement les tumeurs cancéreuses. Ainsi, la conjugaison des agents anticancéreux au HPMA limite remarquablement les effets secondaires sur les cellules et organes sains imposés par les principes actifs non conjugués. Aussi, la conjugaison protège les principes actifs des enzymes de détoxification et préserve ainsi leur activité anticancéreuse [251].

Le polymère synthétique le plus utilisé en bioconjugaison reste le PEG [252-255]. Il est synthétisé par polymérisation par ouverture de cycle de l'oxyde d'éthylène en utilisant le méthanol ou l'eau comme amorceur pour obtenir un méthoxy-PEG ou un PEG- diol respectivement. Il présente des propriétés uniques favorables à la bioconjugaison: (i) il n'est ni immunogène, ni antigène, ni toxique ; (ii) il est soluble dans l'eau et dans divers solvants organiques ; (iii) il est très hydrophile et possède une grande flexibilité de chaînes ; (iv) il est approuvé par la FDA (Food and Drug administration) pour son utilisation dans le corps humain. De plus, le groupement hydroxyl dans le cas du méthoxy-PEG et les deux groupements hydroxyl dans le cas du PEG-diol sont facilement modifiables pour donner différentes fonctions chimiques ce qui permettrait plusieurs stratégies d'activation.

Il a été longtemps utilisé dans différentes formulations pharmaceutiques et cosmétiques [256]. Son utilisation dans le domaine de la « drug conjugation » et la « drug delivery » a commencé il y a un peu plus de 30 ans. De nos jours, les recherches sont portées sur la PEGylation essentiellement dans le but de prolonger les propriétés pharmacocinétiques des médicaments [257].

Les polymères naturels

Parmi les polymères naturels, les polysaccharides ont longtemps été étudiés comme vecteur de médicament. Leur pharmacocinétique, très dépendante de la masse molaire, des charges électriques, des modifications chimiques et de leur polydispersité, élargit le champ de leurs applications : de la vectorisation de petits principes actifs jusqu'à la conjugaison de protéines [258]. Le dextrane est le polysaccharide le plus utilisé, en effet, il a été conjugué avec le doxorubicin (AD-70) [259], avec des superoxydes dismutases [260], et avec streptokinase (streptodekase) [261].

L'intérêt porté sur ce type de polymères est grandissant depuis qu'il a été constaté que la conjugaison d'acide salicylique augmentait le temps de résidence des protéines dans le sang [262]. Des polysaccharides portant des terminaisons d'acide salycilique sont utilisés

en bioconjugaison dans le but d'imiter l'effet de la glycosylation naturelle dans les protéines.

Les polymères pseudosynthétiques

Le PGA, le poly(L-lysine), les poly(aspartamides) et le poly(N-hydroxyethyl-L-glutamine) (PHEG) sont des polymères pseudosynthétiques facilement synthétisables, biodégradables et ont la particularité d'avoir une structure de type peptidique. Tout comme le HPMA, chacun de leur monomère possède un groupement réactif secondaire (amine, carboxyl ou hydroxyl) permettant le couplage. Ces polymères peuvent, donc, charger un taux élevé de molécules actives. Dans cette classe de polymères, on remarquera le PGA-paclitaxel (CT-2103, XYO-TAXTM) [263-266] un conjugué de *Cell Therapeutics* qui a atteint le stade le plus avancé des essais cliniques (phase III).

Pour conclure sur cette partie, de nombreux polymères ainsi que des stratégies variées sont utilisées dans les systèmes bioconjugués. Les applications récentes des polymères bio-conjugués vont bien au-delà du domaine biomédical et touchent différents domaines des sciences des matériaux avec des applications très diversifiées comme les biocapteurs, les enzymes artificiels, les collecteurs de lumière et les dispositifs nano-électroniques [267, 268].

REFERENCES

- [1] Tobolsky, A. V. ; Prettyman, I. B.; Dillon, J. H. J. Appl. Phys. 1944, 15, 380-395.
- [2] Tobolsky, A.; Andrews, R. J. chem. Phys. 1945, 13, 3-27.
- [3] Andrews, R.; Tobolsky, A.; Hanson, E. J. Appl. Phys. 1946, 17, 352-361.
- [4] Tobolsky, A. V. J. Appl. Phys. 1956, 27, 673-685.
- [5] Tobolsky, A. V.; Mercurio, A. J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 5535-5538.
- [6] Maeda, T.; Otsuka, H.; Takahara, A. Prog. Polym. Sci. 2009, 34, 581–604.
- [7] Wojtecki, R. J.; Meador, M. A.; Rowan, S. J. Nat. Mater. 2011, 10, 14–27.
- [8] Kloxin, C. J.; Scott, T. F.; Adzima, B. J.; Bowman, C. N. Macromolecules 2010, 43, 2643– 2653.
- [9] Lehn, J-M. polym. Int. 2002, 51, 825-839
- [10] Lehn, J-M. Chem. Soc. Rev. 2007, 36, 151–160
- [11] Corbett, P.T.; Leclaire, J.; Vial, L.; West, K. R.; Wietor, J-L.; Sanders, J. K. M.; Otto, S. Chem. Rev. 2006, 106, 3652–3711
- [12] Jin, Y.; Yu, C.; Denman, R.J.; Zhang, W. Chem. Soc. Rev. 2013,
- [13] Jin, Y.; Wang, Q. ; Taynton, P.; Zhang, W. Acc. Chem. Res. 2014, 47, 1575–1586
- [14] Rowan, S. J. ; Cantrill, S. J. ; Consins, G. R. L. Sanders, J. K. M. Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 898-952
- [15] Maeda, T.; Otsuka, H.; Takahara, A. Prog. Polym. Sci. 2009, 34, 581-604
- [16] Larsson, R.; Ramström, O. Eur. J. Org. Chem. 2005, 285.
- [17] Leclaire, J.; Vial, L.; Otto, S.; Sanders, J. K. M. Chem. Commun. 2005, 1959.
- [18] Larsson, R.; Pei, Z. C.; Ramström, O. Angew. Chem., Int. Ed. 2004, 43, 3716.
- [19] Woll, M. G.; Gellman, S. H. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 11172.
- [20] Black, S. P.; Sanders, J. K. M.; Stefankiewicz, A. R. Chem. Soc. Rev. 2014, 43, 1861-1872
- [21] Hioki, H.; Still, W. C. J.Org. Chem. 1998, 63, 904
- [22] Davidson, S. M. K.; Regen, S. L. Chem. Rev. 1997, 97, 1269.
- [23] Otto, S.; Kubik, S. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 7804.
- [24] Kubik, S.; Goddard, R.; Otto, S.; Pohl, S.; Reyheller, C.; Stuwe, S. Biosens. Bioelectron. 2005, 20, 2364.

- [25] Sprinz, K. I.; Tagore, D. M.; Hamilton, A. D. Bioorg. Med. Chem.Lett. 2005, 15, 3908.
- [26] Lins, R. J.; Flitsch, S. L.; Turner, N. J.; Irving, E.; Brown, S. A. Angew. Chem., Int. Ed. 2002, 41, 3405.
- [27] Lins, R. J.; Flitsch, S. L.; Turner, N. J.; Irving, E.; Brown, S. A. Tetrahedron 2004, 60, 771.
- [28] Fox, M. A.; Cardona, R.; Kiwiet, N. J. The Journal of Organic Chemistry 1987, 52, 1469-1474.
- [29] Jegat, C.; Mignard, N. Polym. Bull. 2008, 60, 799-808
- [30] Gandini, A. Prog. Polym. Sci. 2013, 38, 1–29
- [31] Chen, X.; Dam, M. A.; Ono, K.; Mal, A.; Shen,H.; Nutt, S. R.; Sheran, K.; Wudl, F. Science 2002, 295, 1698–1702.
- [32] Adzima, B. J.; Aguirre, H. A.; Kloxin, C. J.; Scott, T. F.; Bowman, C. N. *Macromolecules* **2008**, 41, 9112–9117.
- [33] Zhang, Y.; Broekhuis, A. A.; Picchioni, F. *Macromolecules* **2009**, 42, 1906–1912.
- [34] Liu, Y.-L.; Hsieh, C.-Y.; Chen, Y.-W. Polymer 2006, 47, 2581–2586.
- [35] Liu, Y.-L.; Hsieh, C.-Y. J. Polym. Sci. A Polym. Chem. 2006, 44, 905–913.
- [36] Gheneim, R.; Perez-Berumen, C.; Gandini, A. Macromolecules 2002, 35, 7246–7253.
- [37] Ishida, K.; Yoshie, N. Macromol. Biosci. 2008, 8, 916–922.
- [38] Murphy, E. B.; Bolanos, E.; Schaffner-Hamann, C.; Wudl, F.; Nutt, S. R.; Auad, M. L. *Macromolecules* **2008**, 41, 5203–5209.
- [39] Plaisted, T.A.; Nemat-Nasser, S. Acta Materialia 2007, 55, 5684-5696.
- [40] K. Ishida et N. Yoshie, « Two-Way Conversion between Hard and Soft Properties of Semicrystalline Cross-Linked Polymer », *Macromolecules* 2008 41, 4753-4757.
- [41] K. Ishida, Y. Nishiyama, Y. Michimura, N. Oya et N. Yoshie, « Hard-Soft Conversion in Network Polymers: Effect of Molecular Weight of Crystallizable Prepolymers », *Macromolecules* 2010, 43, 1011-1015.
- [42] Ikezaki, T.; Matsuoka, R.; Hatanaka, K.; Yoshie, N. J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. 2014, 52, 216–222.
- [43] Zeng, C.; Seino, H.; Ren, J.; Hatanaka, K.; Yoshie, N. Polymer 2013 54, 5351-5357.
- [44] Inoue K, Yamashiro M, Iji M. J. Appl. Polym. Sci. 2009, 112, 876-85.
- [45] Kirchhof, S.; Brandl, F. P.; Hammera, N.; Goepferich, A. M. J. Mater. Chem. B 2013, 1, 4855-4864.
- [46] Mignard, N.; Okhay, N.; Jegat, C.; Taha, M. J. Polym. Res. 2013, 20, 233-246.

- [47] Kloxina, C.J. & Bowman, C.N. Chem. Soc. Rev. 2013, 42, 7161-7173.
- [48] Liu, Y.L.; Chuo, T.W. Polym. Chem. 2013, 4, 2194-2205.
- [49] García-Astrain, C.; Gandini, A.; Coelho, D.; Mondragon, I.; Retegi, A.; Eceiza, A.; Corcuera, M.A.; Gabilondo, N. *Eur. Polym. J.* **2013**, 49, 3998–4007.
- [50] Okhay, N.; Mignard, N.; Jegat, C.; Taha, M. Designed Monomers and Polymers 2013, 16, 475-487.
- [51] Gandini, A.; Silvestre, A.; Coelho, D. Polym. Chem. 2013, 4, 1364-1371.
- [52] Mallek, H.; Jegat, C.; Mignard, N.; Abid, M.; Abid, S.; Taha, M. J. Appl. Polym. Sci. 2013, 129, 954-964.
- [53] Marref, M.; Mignard, N.; Jegat, C.; Taha, M.; Belbachir, M.; Meghabar, R. *Polymer International* **2013**, 62, 87–98.
- [54] Okhay, N.; Jegat, C.; Mignard, N.; Taha, M. React. Funct. Polym. 2013, 73, 745–755.
- [55] Scheltjens, G.; Diaz, M.M.; Brancart, J.; Van Assche, G.; Van Mele, B. *React. Funct. Polym.* 2013, 73, 413–420.
- [56] García-Astrain, C.; Gandini, A.; Peña, C.; Algar, I.; Eceiza, A.; Corcuera, M.; Gabilondo, N. RSC Adv. 2014, 4, 35578-35587.
- [57] Du, P.; Wu, M.; Liu, X.; Zheng, Z.; Wang, X.; Joncheray, T.; Zhang, Y. J. Appl. Polym. Sci. 2014, 131, 40234.
- [58] Ishida, K.; Furuhashi, Y.; Yoshie, N. Polymer Degradation and Stability 2014, 110, 149-155.
- [59] Ursache, O.; Gaina, C.; Gaina, V.; Tudorachi, N.; Bargan, A.; Varganici, C-D.; Rosu, D. J. Therm. Anal. Calorim. 2014, 118, 1471–1481.
- [60] Gaina, V.; Ursache, O.; Gaina, C.; Buruiana, E. Designed Monomers Polym. 2012, 15, 63-73.
- [61] Magana, S.; Zerroukhi, A.; Jegat, C. ; Mignard, N. *Reactive & Functional polymers* **2010**, 70, 442-448.
- [62] ¹ Nidhal Okhay. Synthèse de réseaux polymères thermoréversibles par réaction de Diels-Alder. Université Jean Monnet - Saint-Etienne, 2012. (tel-00951977).
- [63] ¹ Mallek, H.; Jegat, C.; Mignard, N.; Taha, M.; Abid, M.; Abid, S. J. Macromol. Sci. Part A: *Pure Appl. Chem.* **2013**, 50, 728-737.
- [64] Jean-Marie Lehn, Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives. Wiley, 1995.
- [65] M. A. C. Stuart, W. T. S. Huck, J. Genzer, M. Muller, C. Ober, M. Stamm, G. B. Sukhorukov, I. Szleifer, V. V. Tsukruk, M. Urban, F. Winnik, S. Zauscher, I. Luzinov and S. Minko, Nat. Mater., 2010, 9, 101–113.
- [66] M. Müller, A. Dardin, U. Seidel, V. Balsamo, B. Ivan, H. W. Spiess and R. Stadler, Macromolecules, 1996, 29, 2577–2583.

- [67] R. F. M. Lange, M. Van Gurp and E. W. Meijer, J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem., 1999, 37, 3657–3670.
- [68] K. Yamauchi, J. R. Lizotte and T. E. Long, Macromolecules, 2003, 36, 1083–1088.
- [69] S. J. Rowan and J. B. Beck, Faraday Discuss. 2005, 128, 43–53.
- [70] E. B. Murphy and F. Wudl, Prog. Polym. Sci. 2010, 35, 223–251.
- [71] R. P. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, J. H. K. K. Hirschberg, R. F. M. Lange, J. K. L. Lowe and E. W. Meijer, Science, 1997, 278, 1601–1604.
- [72] P. Cordier, F. Tournilhac, C. Soulie-Ziakovic and L. Leibler, Nature, 2008, 451, 977–980.
- [73] Whittell G.R. ; Hager, M.D.; Schubert, U.S.; Manners, I. Nat. Mater. 2011, 10, 176-188.
- [74] Fages, F. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 1680-1682.
- [75] Brassinne, J.; Fustin, C-A.; Gohy, J-F. J. Inorg. Organomet. Polym. Mater. 2013, 23, 24-40.
- [76] Rossow, T.; Seiffert, S. Adv. Polym. Sci. 2015, 268, 1-46.
- [77] Brunsveld, L. ; Folmer, B.J.B.; Meijer, E.W.; Sijbesma, R.P. Supramolecular polymers. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 4071–4098.
- [78] Varshey, D.B.; Sander, J.R.G.; Friscic, T.; McGillivray L.R. Supramolecular interactions. In: Gale PA, Steed JW (eds) Supramolecular chemistry: from molecules to nanomaterials, 2012 vol 1. Wiley, New York, pp 9–24.
- [79] Pranata, J.; Wierschke, S. G.; Jorgensen, W. L. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 2810-2819.
- [80] Fouquey, C.; Lehn, J-M. Levelut, A. Adv. Mater. 1990, 2, 254-257.
- [81] Beijer, FH.; Sijbesma, RP.; Kooijman, H.; Spek, AL.; Meijer, EW. J. Am. Chem. Soc. **1998**, 120, 6761-6769.
- [82] Lange, RFM.; Van Gurp, M.; Meijer, EW. J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. 1999, 37, 3657-3670.
- [83] Wang, S. M.; Yu, M. L.; Ding, J.; Tung, C. H.; Wu, L. Z. J. Phys. Chem. A 2008, 112, 3865-3869.
- [84] Hirschberg, J.; Beijer, F.H.; van Aert, H. A.; Magusin, P.; Sijbesma, R.P.; Meijer, E. W. Macromolecules 1999, 32, 2696–2705.
- [85] Bosman, A. W.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. Materials today 2004, 7, 34-39.
- [86] Keizer, H. M.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. Eur. J. Org. Chem. 2004, (12) 2553-2555.
- [87] Rieth, L. R.; Eaton, R. F.; Coates, G. W. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, 40, 2153-2156.
- [88] Goswami, S.; Jana, S., Dey, S.; Sen, D.; Fun, H. K.; Chantrapromma, S. Tetrahedron 2008, 64,

6426-6433.

- [89] Jordan, L. M.; Boyle, P. D.; Sargent, A. L.; Allen, W. E. J. Org. Chem. 2010, 75, 8450-8456.
- [90] Wisse, E.; Spiering, A. J. H.; van Leeuwen, E. N. M.; Renken, R. A. E.; Dankers, P. Y. W.; Brouwer, L. A.; van Luyn, M. J. A.; Harmsen, M. C.; Sommerdijk, N.; Meijer, E. W. Biomacromolecules 2006, 7, 3385-3395.
- [91] Kuo, M. C.; Jeng, R. J.; SU, W. C.; Dai, S. A. Mocromolecules 2008, 41, 682-690.
- [92] Kim, J. U.; Davis, R.; Zentel, R. J. Colloid. Interface Sci. 2011, 359, 428-435.
- [93] Patel, A. N.; Patel, M. M.; Dighe, A. Progress in Organic Coatings 2012, 74, 443–452.
- [94] Chen, S. J.; Hu, J. L.; Zhuo, H. T.; Yuen, C. W. M.; Chan, L. K. Polymer 2010, 51, 240–248.
- [95] B. Klekota, M. H. Hammond, B. L. Miller, *Tetrahedron Letters* 1997, 38, 8639.
- [96] B. Klekota, B. L. Miller, *Tetrahedron* **1999**, 55, 11687.
- [97] V. Goral, M. I. Nelen, A. V. Eliseev, J. M. Lehn, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2001**, 98, 1347.
- [98] J. Leclaire, L. Vial, S. Otto, J. K. M. Sanders, *Chemical Communications* 2005, 1959
- [99] Kolomiets, E.; Lehn, J-M. Chem. Commun. 2005, 1519-1521.
- [100] Nair, K. P.; Breedveld, V.; Waeck, M. Macromolecules 2011, 44, 3346-3357.
- [101] Roy, N.; Buhler, E.; Lehn, J-M. Polym. Int. 2014, 63, 1400-1405.
- [102] Araya-Hermosilla, R.; Broekhuis, A.A.; Picchioni, F. *European Polymer Journal* **2014**, 50, 127–134.
- [103] Toohey, K.S.; Sottos, N.R.; Lewis, J.A.; Moore, J.S.; White, S.R. Self-healing materials with microvascular networks. *Nat. Mater.* **2007**, *6*, 581–585.
- [104] Williams, H.R.; Trask, R.S.; Bond, I.P. Self-healing composite sandwich structures. *Smart. Mater. Struct.* **2007**, 16, 1198–1207.
- [105] Ying, H.; Zhang, Y.; Cheng, J. Nature Communications 2014, 5, n° 3218.
- [106] Kersey, F.R.; Loveless, D.M.; Craig S.L. A hybrid polymer gel with controlled rates of cross-link rupture and self-repair. *J. Roy. Soc. Interface* **2007**, *4*, 373–80.
- [107] White SR, Sottos NR, Geubelle PH, Moore JS, Kessler MR, Sriram SR, et al. Autonomic healing of polymer composites. Nature 2001, 409, 794–797.
- [108] White SR, Sottos NR, Geubelle PH, Moore JS, Kessler MR, Sriram SR, et al. Autonomic healing of polymer composites. Nature 2002, 415, 817.
- [109] Kessler, M.R.; White, S.R. Self-activated healing of delamination damage in woven composites. *Composites Part A.* **2001**, 32, 683–699.

- [110] Kessler, M.R.; Sottos, N.R.; White, S.R. Self-healing structural composite materials. *Composites Part A.* **2003**, 34, 743–753.
- [111] Brown, E.N.; Sottos, N.R.; White, S.R. Fracture testing of a self-healing polymer composite. *Exper. Mech.* **2002**, 42, 372–379.
- [112] Rule, J.D.; Moore, J.S. ROMP reactivity of endo- and exodicyclopentadiene. *Macromolecules* **2002**, 35, 7878–7882.
- [113] Liu, X.; Lee, J.K.; Yoon, S.H.; Kessler, M.R. Characterization of diene monomers as healing agents for autonomic damage repair. *J. Appl. Polym. Sci.* **2006**, 101, 1266–1272.
- [114] Jones, A.S.; Rule, J.D.; Moore, J.S.; White, S.R.; Sottos, N.R. Catalyst morphology and dissolution kinetics of self-healing polymers. *Chem. Mater.* **2006**, 18, 1312–1317.
- [115] Taber, D.F.; Frankowski, K.J. Grubbs' catalyst in paraffin: an air-stable preparation for alkene methathesis. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6047–6048.
- [116] Rule, J.D.; Brown, E.N.; Sottos, N.R.; White, S.R.; Moore, J.S. Wax-protected catalyst microspheres for efficient self-healing materials. *Adv. Mater.* **2005**, 17, 205–208.
- [117] Wilson, G.O.; Moore, J.S.; White, S.R.; Sottos, N.R.; Andersson, H.M. Autonomic healing of epoxy vinyl esters via ring opening metathesis polymerization. *Adv. Funct. Mater.* 2008, 18, 44–52.
- [118] Wilson, G.O.; Caruso, M.M.; Reimer, N.T.; White, S.R.; Sottos, N.R.; Moore, J.S. Evaluation of ruthenium catalysts for ring-opening metathesis polymerization-based self-healing applications. *Chem. Mater.* 2008, 20, 3288–3297.
- [119] Cho, S.H.; Andersson, M.; White, S.R.; Sottos, N.R.; Braun, P.V. Polydimethylsiloxanebased self-healing materials. *Adv. Mater.* 2006, 18, 997–1000.
- [120] Van Der Weij F.W. The action of tin compounds in condensation-type RTV silicon rubbers. *Makromol. Chem.* **1980**, 181, 2541–2548.
- [121] Keller, M.W.; White, S.R.; Sottos, N.R. A self-healing poly(dimethyl siloxane) elastomer. *Adv. Funct. Mater.* **2007**, 17, 2399–2404.
- [122] Keller, M.W.; White, S.R.; Sottos, N.R. Torsion fatigue response of self-healing poly(dimethylsiloxane) elastomers. *Polymer* **2008**, 49, 3136–3145.
- [123] Yin, T.; Rong, M.Z.; Zhang, M.Q.; Yang, G.C. Self-healing epoxy composites preparation and effect of the healant consisting of microencapsulated epoxy and latent curing agent. *Composite Sci. Technol.* **2007**, 67, 201–212.
- [124] Dowbenko, R.; Anderson, C.C.; Chang, W.H. Imidazole complexes as hardeners for epoxy adhesives. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Develop.* **1971**, 10, 344–351.
- [125] Yin, T.; Zhou, L.; Rong, M.Z. ; Zhang, M.Q. Self-healing woven glass fabric/epoxy composites with the healant consisting of microencapsulated epoxy and latent curing agent. *Smart. Mater. Struct.* **2008**, 17, 15 19.

- [126] Yuan, Y.C.; Rong, M.Z.; Zhang, M.Q.; Chen, J.; Yang, G.C.; Li, X.M. Self-healing polymeric materials using epoxy/mercaptan as the healant. *Macromolecules* **2008**, 41, 5197–5202.
- [127] Yuan, L.; Gu, A.; Liang, G. Preparation and properties of poly(ureaformaldehyde) microcapsules filled with epoxy resins. *Mater. Chem. Phys.* **2008**, 110, 417–425.
- [128] Yuan, Y.C.; Rong, M.Z.; Zhang, M.Q. Preparation and characterization of microencapsulated polythiol. *Polymer* 2008, 49, 2531–2541.
- [129] Lin, C.B.; Lee, S.; Liu, K.S. Methanol-induced crack healing in poly(methyl methacrylate). *Polym. Eng. Sci.* **1990**, 30, 1399–1406.
- [130] Wang, P.P.; Lee, S.; Harmon, J.P. Ethanol-induced crack healing in poly(methyl methacrylate). *J. Polym. Sci. Part B : Polym. Phys.* **1994**, 32, 1217–1227.
- [131] Hsieh, H.C.; Yang, T.J.; Lee, S. Crack healing in poly(methyl methacrylate) induced by cosolvent of methanol and ethanol. *Polymer* **2001**, 42, 1227–1241.
- [132] Wu, T.; Lee, S. Carbon tetrachloride-induced crack healing in polycarbonate. J. Polym. Sci. Part B : Polym. Phys. **1994**, 32, 2055–2064.
- [133] Caruso, M.M.; Delafuente, D.A.; Ho, V.; Sottos, N.R.; Moore, J.S.; White, S.R. Solventpromoted self-healing epoxy materials. *Macromolecules* 2007, 40, 8830–8832.
- [134] Yang, J.; Keller, M.W.; Moore, J.S.; White, S.R.; Sottos, N.R. Microencapsulation of isocyanates for self-healing polymers. *Macromolecules* 2008, 41, 9650–9655.
- [135] Chen, X.; Wudl, F.; Mal, A.K.; Shen, H.; Nutt, S.R. New thermally remendable highly cross-linked polymeric materials. *Macromolecules* **2003**, 36, 1802–1807.
- [136] Tian, Q.; Yuan, Y.C.; Rong, M.Z.; Zhang, M.Q. A thermally remendable epoxy resin. J. Mater. Chem. 2009, 19, 1289–96.
- [137] Murphy, EB.; Bolanos, E.; Shaffner-Hamann, C.; Wudl, F.; Nutt, S.R.; Auad, M.L. Synthesis and characterization of a single-component thermally remendable polymer network: Staudinger and Stille revisited. *Macromolecules* 2008, 41, 5203–5209.
- [138] Lee, J.Y.; Buxton, G.A.; Balazs, A.C. Using nanoparticles to create selfhealing composites. *J. Chem. Phys.* **2004**, 121, 5531–5540.
- [139] Hayes, S.A.; Jones, F.R.; Marshiya, K.; Zhang, W. A self-healing thermosetting composite material. *Composites Part A.* **2007**, 38, 1116–1120.
- [140] Zako, M.; Takano, N. Intelligent material systems using epoxy particles to repair microcracks and delamination damage in GFRP. J. Intell. Mater. Sys. Struct. 1999, 10, 836– 841.
- [141] Hayes S.A.; Zhang, W.; Branthwaite, M.; Jones, F.R. Self-healing of damage in fibrereinforced polymer-matrix composites. *J. Roy. Soc. Interface* **2007**, *4*, 381–387.
- [142] Wang, Y.; Bolanos, E.; Wudl, F.; Hahn, T.; Kwok, N. Self-healing polymers and composites based on thermal activation. *Proc. SPIE.* **2007**, 6526-65261I.

- [143] Park, J.S.; Takahashi, K.; Guo, Z.; Wang, Y.; Bolanos, E.; Hamann-Schaffner, C. et al. Towards development of a self-healing composite using a mendable polymer and resistive heating. *J. Composite Mater.* 2008, 42, 2869–2881.
- [144] Williams, K.A.; Boydston, A.J.; Bielawski, C.W. Towards electrically conductive, self-healing materials. *J. Roy. Soc. Interface* **2007**, *4*, 359–362.
- [145] Duenas, T.; Bolanos, E.; Murphy, E.; Mal, A.; Wudl, F.; Schaffner, C. et al.
 Multifunctional self-healing morphing composites. Conference Proceedings for the 25th army science conference, Orlando, Florida, November 27–30, 2006, Paper No. GP-03;
- [146] Duenas, T.; Jha, A.; Lee, W.; Bortolin, R.; Mal, A.; Ooi, T.K. et al. Structural health monitoring with self-healing morphing skins. In: 6th Annual International Workshop on Structural Health Monitoring 2007 Proceedings, September 11–13. 2007. p. 1621–1628.
- [147] Kalista, S.J.; Ward, T.C.; Oyetunji, Z. Self-healing of poly(ethylene-comethacrylic acid) copolymers following projectile puncture. *Mech. Adv. Mater. Struct.* **2007**, 14, 391–397.
- [148] Kalista, S.J.; Ward, T.C. Thermal characteristics of the self-healing response in poly(ethylene-co-methacrylic acid) copolymers. *J. Roy. Soc. Interface* **2007**, *4*, 405–411.
- [149] Varley, R.J.; Van Der Zwaag, S. Development of a quasi-static test method to investigate the origin of self-healing in ionomers under ballistic conditions. *Polym. Testing* 2008, 27, 11–9.
- [150] Chung, C.M.; Roh, Y.S.; Cho, S.Y.; Kim, J.G. Crack healing in polymeric materials via photochemical [2+2] cycloaddition. *Chem. Mater.* **2004**, 16, 3982–3984.
- [151] Liu, Y. L.; Chen, Y. W. Macromol. Chem. Phys. 2007, 208, 224–32.
- [152] Kavitha, A. A.; Singha, N. K. ACS Appl. Mater. Interfaces 2009, 1, 1427–1436.
- [153] Zhang, J. J.; Niu, Y.; Huang, C. L.; Xiao, L. P.; Chen, Z. T.; Yang, K. K.; Wang, Y. Z. Polym. Chem. 2012, 3, 1390–1393.
- [154] Yoshie, N.; Watanabe, M.; Araki, H.; Ishida, K. Polym. Degrad. Stab. 2010, 95, 826–829.
- [155] Yoshie, N.; Saito, S.; Oya, N. Polymer 2011, 52, 6074–6079.
- [156] Peterson, A. M.; Jensen, R. E.; Palmese, G. R. ACS Appl. Mater. Interfaces 2010, 2, 1141–1149.
- [157] Reutenauer, P.; Buhler, E.; Boul, P. J.; Candau, S. J.; Lehn, J. M. Chem. Eur. J. 2009, 15, 1893–1900.
- [158] Zeng, C. ; Seino, H. ; Ren, J.; Hatanaka, K.; Yoshie, N. Macromolecules 2013, 46, 1794-1802.
- [159] Duncan R. the drawing era of polymer therapeutics. Nature Rev. Drug Discov. 2003, 2, 347-360
- [160] Langer R., Tirrell D.A. Designing materials for biology and medicine. Nature. 2004, 428, 487-492

- [161] Veronese F.M. Peptide and proteins PEGylation : a review of problems and solutions. Biomaterials. 2001, 22, 405-417
- [162] Zalipsky S. Chemistry of polyethylene glycol conjugates with biologically active molecules. Adv. Drug Del. Rev. 1995, 16, 157-182.
- [163] Zhang S. Fabrication of novel biomaterials through molecular self-assembly. Nature Biotech 2003;21:1171–8
- [164] Tu RS, Tirrell M. Bottom-up design of biomimetic assemblies. Adv Drug Del Rev 2004;56:1537–63
- [165] Whitesides GM. Nanoscience, nanotechnology, and chemistry. Small 2005;1:172–9
- [166] Lutz, J-F.; Börner, H. G.; Prog. Polym. Sci. 2008, 33, 1-39
- [167] Radu, L. C.; Yang, J. Y.; Kopecek, J. Macromol. Biosci. 2009, 9, 36.
- [168] Mantovani, G.; Lecolley, F.; Tao, L.; Haddleton, D. M.; Clerx, J.; Cornelissen, J. J. L. M.; Velonia, K.J. Am. Chem. Soc.2005, 127, 2966.
- [169] De, P.; Li, M.; Gondi, S. R.; Sumerlin, B. S.J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 11288.
- [170] Tao, L.; Kaddis, C. S.; Loo, R. R. O.; Grover, G. N.; Loo, J. A.; Maynard, H. D.Macromolecules2009, 42, 8028
- [171] Li, M.; De, P.; Li, H. M.; Sumerlin, B. S.Polym. Chem.2010, 1, 854.
- [172] Isoda, K.; Kanayama, N.; Miyamoto, D.; Takarada, T.; Maeda, M.Reactive Funct. Polym.2011, 71, 367.
- [173] Johnson, R. N.; Kopeckova, P.; Kopecek, J.Biomacromolecules 2012, 13, 727.
- [174] Gauthier, M. A.; Klok, H. A.Polym. Chem.2010, 1, 1352.
- [175] Hall, D. J.; Van den Berghe, H. M.; Dove, A. P.Polym. Int.2011, 60, 1149.
- [176] M. H. Stemzel, ACS Macro Lett.2013, 2, 14–18.
- [177] Albericio F. Developments in peptide and amide synthesis. Curr Opin Chem Biol 2004;8:211–221.
- [178] Tam JP, Yu Q, Miao Z. Orthogonal ligation strategies for peptide and protein. Biopolymers 2000;51:311–332.
- [179] Kochendoerfer GG. Site-specific polymer modification of therapeutic proteins. Curr Opin Chem Biol 2005;9:555–960.
- [180] Ding Z, Long CJ, Hayashi Y, Bulmus EV, Hoffman AS, Stayton P. Temperature control of biotin binding and release with a streptavidin-poly(N-isopropylacrylamide) site-specific conjugate. Bioconjugate Chem 1999;10:395–400.
- [181] Godwin A, Hartenstein M, Müller AHE, Brocchini S. Narrow molecular weight

distribution precursors for polymer-drug conjugates. Angew Chem Int Ed 2001;40:594– 597.

- [182] Tao L, Mantovani G, Lecolley F, Haddleton DM. alpha-Aldehyde terminally functional methacrylic polymers from living radical polymerization: application in protein conjugation "Pegylation". J Am Chem Soc 2004, 126, 13220–13221.
- [183] Mantovani G, Lecolley F, Tao L, Haddleton DM, Clerx J, Cornelissen JJLM, et al. Design and synthesis of N-maleimido-functionalized hydrophilic polymers via copper-mediated living radical polymerization: a suitable alternative to PEGylation chemistry. J Am Chem Soc 2005;127:2966–73.
- [184] Heredia KL, Tolstyka ZP, Maynard HD. Aminooxy end-functionalized polymers synthesized by ATRP for chemoselective conjugation to proteins. Macromolecules 2007, 40, 4772–4779.
- [185] Cate MGJ, Severin N, Börner HG. Self-assembling of peptide–polymer conjugates comprising (d-alt-l)-cyclopeptides as aggregator domains. Macromolecules 2006, 39, 7831– 7838.
- [186] Dawson PE, Muir TW, Clarklewis I, Kent SBH. Synthesis of proteins by native chemical ligation. Science 1994, 266, 776–779.
- [187] van Baal I, Malda H, Synowsky SA, van Dongen JLJ, Hackeng TM, Merkx M, et al. Multivalent peptide and protein dendrimers using native chemical ligation. Angew Chem Int Ed 2005, 44, 5052–5057.
- [188] Staudinger H, Meyer J. On new organic phosphorus boding II phosphazine. Helv Chim Acta 1919, 2, 635–646.
- [189] Kiick KL, Saxon E, Tirrell DA, Bertozzi CR. Incorporation of azides into recombinant proteins for chemoselective modification by the Staudinger ligation. PNAS 2002, 99, 19– 24.
- [190] Lemieux GA, de Graffenried CL, Bertozzi CR. A fluorogenic dye activated by the Staudinger ligation. J Am Chem Soc 2003;125:4708–9.
- [191] Kiick KL, Saxon E, Tirrell DA, Bertozzi CR. Incorporation of azides into recombinant proteins for chemoselective modification by the Staudinger ligation. PNAS 2002, 99, 19– 24.
- [192] Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angew. Chem. Int. Ed* **2001**, 40, 2004–2021.
- [193] Huisgen R. 1,3-Dipolar cycloadditions. Past and future. *Angew Chem Int Ed* **1963**, 2, 565–598.
- [194] Rostovtsev VV, Green LG, Fokin VV, Sharpless K.B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angew Chem Int Ed* **2002**, 41, 2596–2599.
- [195] Tornoe CW, Christensen C, Meldal M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides.

J. Org. Chem. 2002, 67, 3057-3064.

- [196] Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angew Chem Int Ed* **2001**, 40, 2004–20021.
- [197] Binder WH, issue editor. Special issue on "click chemistry in polymer science". Macromol. Rapid. Commun. 2008, 29, 943–1185.
- [198] Wang Q, Chan TR, Hilgraf R, Fokin VV, Sharpless KB, Finn MG. Bioconjugation by copper(I)-catalyzed azide-alkyne [3 + 2] cycloaddition. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 3192– 3193.
- [199] Dirks AJ, Cornelissen J, van Delft FL, van Hest JCM, Nolte R.J.M.; Rowan A.E. et al. From (bio)molecules to biohybrid materials with the click chemistry approach. QSAR Comb Sci 2007;26:1200–1210.
- [200] Gupta SS, Raja KS, Kaltgrad E, Strable E, Finn MG. Virusglycopolymer conjugates by copper(I) catalysis of atom transfer radical polymerization and azide-alkyne cycloaddition. *Chem Commun* **2005**, 4315–4317.
- [201] Angell YL, Burgess K. Peptidomimetics via copper-catalyzed azidealkyne cycloadditions. *Chem Soc Rev* 2007, 36, 1674–1689.
- [202] Pieters RJ, Rijkers DTS, Liskamp RMJ. Application of the 1,3-dipolar cycloaddition reaction in chemical biology: approaches toward multivalent carbohydrates and peptides and peptide-based polymers. *QSAR Comb Sci* **2007**, 26, 1181–1190.
- [203] Le Drournaguet B, Velonia K. Click chemistry: a powerful tool to create polymer-based macromolecular chimeras. *Macromol Rapid Commun* **2008**, *29*, 1073–1089.
- [204] Lutz J-F. Copper-free azide-alkyne cycloadditions: new insights and perspectives. Angew Chem Int Ed **2008**, 47, 2182–2184.
- [205] Gacal B, Durmaz H, Tasdelen MA, Hizal G, Tunca U, Yagci Y, et al. Anthracenemaleimide-based Diels-Alder "click chemistry" as a novel route to graft copolymers. Macromolecules **2006**, 39, 5330–5336.
- [206] Baskin JM, Prescher JA, Laughlin ST, Agard NJ, Chang PV, Miller IA, et al. Copper-free click chemistry for dynamic in vivo imaging. Proc Natl Acad Sci USA 2007, 104, 16793– 16797.
- [207] Brummelhuis N, Diehl C, Schlaad H. Thiol-ene modification of 1,2-polybutadiene using UV light or sunlight. Macromolecules **2008**, 41, 9946–9947.
- [208] Lutz J-F, Schlaad H. Modular chemical tools for advanced macromolecular engineering. Polymer **2008**, 49, 817–824.
- [209] Hill KW, Taunton-Rigby J, Carter JD, Kropp E, Vagle K, Pieken W, McGee DPC, Husar GM, Leuck M, Anziano DJ, Sebesta DP. *J Org Chem* **2001**, 66, 5352–5358.
- [210] Breslow R, Rideout DC. J Am Chem Soc 1980, 102, 7816–7817.
- [211] Garner PP. Diels-Alder reactions in aqueous media. In: Grieco PA (ed.), Organic synthesis

in water. London: Blackie Academic and Professional; 1998. pp 1-46.

- [212] Kumar A. Chem. Rev. 2001, 101, 1–19.
- [213] Pozsgay V, Vieira NE, Yergey A. Org. Lett. 2002, 4, 3191–3194.
- [214] de Araujo AD, Palomo JM, Cramer J, Seitz O, Alexandrov K, Waldmann H. *Chem Eur J* **2006**, 12, 6095–6109.
- [215] Sun XL, Stabler CL, Cazalis CS, Chaikof EL. *Bioconjugate Chem* 2006, 17, 52–57.
- [216] Husar GM, Anziano DJ, Leuck M, Sebesta DP. Nucleic Acids Res. 2001, 29, 559–566.
- [217] Latham-Timmons HA, Wolter A, Roach JS, Giare R, Leuck M. Nucleic Acids Res. 2003, 31, 1495–1497.
- [218] Berkin A, Coxon B, Pozsgay V. Chem. Eur. J. 2002, 8, 4424–4433.
- [219] Tona R, Haner R. Bioconjugate Chem. 2005, 16, 837–842.
- [220] Shemyakin MM, Ovchinnikov YA, Kiryushkin AA, Kozhevnikova IV. Synthesis of peptides in solution on polymeric support. I. Synthesis of glycylglycyl-L-leucylglycine. Tetrahedron Lett. **1965**.
- [221] Bayer E, Hemmasi B, Albert K, Rapp W, Dengler M. In: Hruby VJ, Rich DH, editors. Peptides: structure and function. Rockford, IL: Pierce Chem. Comp.
- [222] Hellermann H, Lucas HW, Maul J, Pillai VNR, Mutter M. Poly(ethylene glycol)s grafted onto crosslinked polystyrenes. 2. Multidetachably anchored polymer systems for the synthesis of solubilized peptides. Makromol. Chem. **1983**
- [223] Bayer E. Towards the chemical synthesis of proteins. Angew Chem. Int. Ed. 1991
- [224] Rapp W. In: Jung G, editor. Combinatorial peptide and nonpeptide libraries. Weinheim, New York, Basel: VCH, **1996**, 425–64.
- [225] Niemeyer CM. Nanoparticles, proteins, and nucleic acids: biotechnology meets materials science. Angew Chem Int Ed **2001**, 40, 4128–4158.
- [226] Niemeyer CM, Mirkin CA, editors. Nanobiotechnology: concepts, applications and perspectives. Weinheim: WileyVCH; 2004.
- [227] Diamandis EP, Christopoulos TK. The biotin-(strept)avidin system: principles and applications in biotechnology. Clin. Chem. **1991**, 37, 625–636.
- [228] Tan JF, Ravi P, Too HP, Hatton TA, Tam KC. Association behavior of biotinylated and non-biotinylated poly(ethylene oxide)-b-poly(2-(diethylamino)ethyl methacrylate). Biomacromolecules 2005, 6, 498–506.
- [229] Bathfield M, D'Agosto F, Spitz R, Charreyre M-T, Delair T. Versatile precursors of functional RAFT agents. Application to the synthesis of bio-related end-functionalized polymers. J Am Chem Soc 2006, 128, 2546–2547

- [230] Hong C-Y, Pan C-Y. Direct synthesis of biotinylated stimuli-responsive polymer and diblock copolymer by RAFT polymerization using biotinylated trithiocarbonate as RAFT agent. Macromolecules **2006**, *39*, 3517–3524.
- [231] Kulkarni S, Schilli C, Grin B, Mueller AHE, Hoffman AS, Stayton PS. Controlling the aggregation of conjugates of streptavidin with smart block copolymers prepared via the RAFT copolymerization technique. Biomacromolecules **2006**, *7*, 2736–2741.
- [232] Narain R. Tailor-made protein-glycopolymer bioconjugates. React. Funct. Polym. **2006**, 66, 1589–1595.
- [233] Vazquez-Dorbatt V, Maynard HD. Biotinylated glycopolymers synthesized by atom transfer radical polymerization. Biomacromolecules **2006**, *7*, 2297–2302.
- [234] Kulkarni S, Schilli C, Müller Axel HE, Hoffman Allan S, Stayton Patrick S. Reversible meso-scale smart polymer—protein particles of controlled sizes. Bioconjug Chem 2004, 15, 747–53.
- [235] Zi Ling Li, Xiang Yuan Xiong, Yu Ping Li, Yan Chun Gong, Xing Xing Gui, Xing Ou-Yang, Hua Sheng Lin, Lu Juan Zhu and Ji Lei Xie J. App. Poly. Sci. 2010, 115 (3) 1573– 1580
- [236] Xiang Yuan Xiong, Liang Guo, Yan Chun Gong, Zi Ling Li, Yu Ping Li, Zhi Yong Liu, Ming Zhou, European Journal of Pharmaceutical Sciences 2012, 46, 537–544.
- [237] Miyata T, Jikihara A, Nakamae K, Hoffman AS. Preparation of poly(2-glucosyloxyethyl methacrylate)-concanavalin A complex hydrogel and its glucose sensitivity. Macromol Chem Phys 1996, 197, 1135–1146.
- [238] You LC, Lu FZ, Li ZC, Zhang W, Li FM. Glucosesensitive aggregates formed by poly(ethylene oxide)-bpoly(2 glucosyl-oxyethyl acrylate) with concanavalin A in dilute aqueous medium. Macromolecules **2003**, 36, 1–4.
- [239] Luís Novo, Enrico Mastrobattista, Cornelus F. van Nostrum, Wim E. Hennink, Bioconjugate Chem. **2014**, 25 (4), 802–812.
- [240] Lutz J-F. In: Niewohner J, Tannert C, editors. Gene therapy: prospective technology assessment in its societal context. Amsterdam: Elsevier **2006**, 57–72.
- [241] Conchita Tros de Ilarduya, Yan Sun, Nejat Düzgüneş, Euro. J. Pharma. Sci. **2010**, 40 (3), 159–170.
- [242] Harada A, Kataoka K. Novel polyion complex micelles entrapping enzyme molecules in the core: preparation of narrowly-distributed micelles from lysozyme and poly(-ethylene glycol)-poly(aspartic acid) block copolymer in aqueous medium. Macromolecules **1998**, 31, 288–294.
- [243] Harada A, Kataoka K. On-off control of enzymatic activity synchronizing with reversible formation of supramolecular assembly from enzyme and charged block copolymers. J Am Chem Soc **1999**, 121, 9241–9242.
- [244] Jaturanpinyo M, Harada A, Yuan X, Kataoka K. Preparation of bionanoreactor based on

core-shell structured polyion complex micelles entrapping trypsin in the core cross-linked with glutaraldehyde. Bioconjugate Chem **2004**, 15, 344–348.

- [245] Kopecek J, Bazilova H. Poly(N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide)-1. Radical polymerisation and opolymerisation. Eur Polym J **1973**; 9: 7–14.
- [246] Lloyd JB, Duncan R, Pratten MK. Soluble synthetic polymers as targetable agents for intracellular drug release. Br Polym J **1983**; 15: 158–159.
- [247] Duncan R, Kopecek J, Lloyd JB. Development of N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymers as carriers of therapeutic agents. In: Chiellini E, Giusti P, editors. Polymers in medicine: biomedical and pharmacological applications. New York: Plenum Press; 1983. p. 97–113
- [248] Duncan R. Polymer therapeutics. In: Cooper E, editor. Business briefing pharmatech. World Markets Research Centre **2001**. p. 178–84.
- [249] Schoemaker NE, van Kesteren C, Rosing H, Jansen S, Swart M, Lieverst J, et al. A phase I and pharmacokinetic study of MAG–CPT, a water soluble polymer conjugate of camptothecin. Br J Cancer **2002**, 87, 608–614.
- [250] Meerum Terwogt JM, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of PNU166945, a novel water soluble polymer-conjugated prodrug of paclitaxel. Anticancer Drugs 2001, 12, 315–323
- [251] J. Khandare, T. Minko, prog. Polym. Sci. 2006, 31, 359-397.
- [252] Pasut, G.; Veronese, F.M. Polymer–drug conjugation, recent achievements and general strategies. Prog. Polym. Sci. **2007**, 32, 933-961.
- [253] Larson, N.; Ghandehari, H. Polymeric conjugates for drug delivery. *Chem. Mater.* 2012, 24, 840-853.
- [254] Pelegri-O'Day, E.M.; Lin, E-W.; Maynard, H.D. Therapeutic Protein–Polymer Conjugates: Advancing Beyond PEGylation. J. Am. Chem. Soc. **2014**, 136, 14323-14332.
- [255] Veronese, F.M. Peptide and proteins PEGylation : a review of problems and solutions. *Biomaterials*. **2001**, 22, 405-417.
- [256] Working PK, Newman SS, Johnson J, Cornacoff JB. Safety of poly(ethylene glycol) derivatives. In: Harris JM, Zalipsky S, editors. Poly(ethylene glycol) chemistry and biological applications. Washington, DC: ACS Books; 1997. p. 45–54.
- [257] Hamidi M, Azadi A, Rafiei P. Pharmacokinetic consequences of pegylation. Drug Deliv 2006, 13, 399–409.
- [258] Mehvar R. Recent trends in the use of polysaccharides for improved delivery of therapeutic agents: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. Curr Pharma Biotechnol 2003, 4, 283–302.
- [259] Danhauser-Riedl S, Hausmann E, Schick HD, Bender R, Dietzfelbinger H, Rastetter J, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic trial of dextran conjugated doxorubicin (AD-70, DOX-OXD). Invest New Drugs 1993, 11, 187–195.

- [260] Fujita T, Nishikawa M, Tamaki C, Takakura Y, Hashida M, Sezaki H. Targeted delivery of human recombinant superoxide dismutase by chemical modification with monoand polysaccharide derivatives. J Pharmacol Exp Ther **1992**, 263, 971–978.
- [261] Torchilin VP, Voronkov JI, Mazoev AV. The use of immobilized streptokinase.(Streptodekaza) for the therapy of thromboses. Ter Ark (Ther Arch Russ) 1982, 54, 21–5.
- [262] Elliott S, Lorenzini T, Asher S, Aoki K, Brankow D, Buck L, et al. Enhancement of therapeutic protein in vivo activities through glycoengineering. Nat Biotechnol 2003, 21, 414–421.
- [263] Langer CJ. CT-2103: a novel macromolecular taxane with potential advantages compared with conventional taxanes. Clin Lung Cancer **2004**, *6*, S 85–88.
- [264] Sabbatini P, Brown J, Aghajanian C, Hensley ML, Pezzulli S, O'Flaherty C, et al. A phase I/II study of PG–paclitaxel (CT-2103) in patients (pts) with recurrent ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol **2002**, 871
- [265] Kudelka AP, Verschraegen CF, Loyer E, Wallace S, Gershenson DM, Han J, et al. Preliminary report of a phase I study of escalating dose PG–paclitaxel (CT-2103) and fixed dose cisplatin in patients with solid tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 2002, 2146.
- [266] Todd R, Sludden J, Boddy AV, Griffin MJ, Robson L, Cassidy J, et al. Phase I and pharmacological study of CT-2103, a poly(L-glutamic acid)-paclitaxel conjugate. Proceedings of ASCO annual meeting 2001, 439.
- [267] Goodsell DS. Bionanotechnology: lessons from Nature.Hoboken, NJ: Wiley-Liss; 2004.
- [268] Niemeyer CM, Mirkin CA, editors. Nanobiotechnology: concepts, applications and perspectives. Weinheim: WileyVCH; **2004**.

CHAPITRE 2

Réseaux thermoréversibles à base d'acide polylactique :

Réactions de Diels-Alder

Le deuxième chapitre de cette thèse concerne la synthèse de réseaux thermoréversibles à base d'acide polylactique (PLA). Ces réseaux sont préparés d'une manière simple grâce à la réaction réversible de Diels-Alder (DA). Dans un premier temps, des PLA hydroxytéléchéliques avec des masses molaires bien contrôlées ont été synthétisés en masse, par polymérisation par ouverture de cycle du L-lactide, en utilisant le 1,4butanediol/Sn(Oct)2 comme système catalytique. Le ratio molaire lactide/amorceur a été fixé de manière à contrôler la masse molaire moyenne en nombre (Mn) du PLA. Avant de passer à la synthèse du réseau, un deuxième précurseur, un adduit Diels-Alder portant deux fonctions hydroxy réactives aux extrémités, a été synthétisé à part pour un meilleur contrôle du taux de conversion de la réaction de Diels-Alder. Les réseaux thermoréversibles ont été ensuite obtenus par un couplage simultané du PLA hydroxytéléchélique, de l'adduit Diels-Alder, des multi-alcools comme le glycérol et xylitol et un diisocyanate (H12MDI) grâce à la réaction d'alcoolyse des fonctions isocyanates. Les propriétés du réseau final ont été analysées. La dépendance thermique de la réticulation/dé-réticulation des réseaux à base de PLA a été démontrée par 1) des tests de solubilité à température ambiante et à hautes températures. 2) par spectroscopie dynamique mécanique. L'effet de la concentration en nœuds ainsi que celui engendré par la gène stérique sur la formation du réseau et sur ses propriétés finales ont été évalués. Des faibles températures de dé-réticulation ont été mesurées pour quelques échantillons.

THERMOSENSITIVE POLYLACTIC-ACID-BASED NETWORKS

Dalila Djidi, Nathalie Mignard, Mohamed Taha

Université de Lyon, 42023, Saint-Etienne, France

CNRS, UMR 5223, Ingénierie des Matériaux Polymères, 42023, Saint-Etienne, France

Université de Saint-Etienne, Jean Monnet, 42023, Saint-Etienne, France



ABSTRACT

PolyLactic-Acid-based thermosensitive networks were prepared in a simple way through reversible Diels-Alder reaction. First, hydroxyl-telechelic PLA with well-controlled molar masses were synthesized by ring-opening polymerization of L-Lactide using 1,4butanediol/Sn(Oct)2 as catalytic system in a solvent-free process. The molar ratio of lactide/initiator was fixed to control the number average molecular weight (Mn). Before the synthesis of the network, a second precursor which is the Diels-Alder adduct was prepared apart for a better control of the Diels-Alder conversion. The thermoreversible networks were then obtained by simultaneous coupling of the hydroxyl-telechelic PLA, Diels-Alder adduct, multi-alcohols such as glycerol and xylitol, and a diisocyanate (H₁₂MDI) through the alcoholysis reaction of isocyanate. The networks' properties were characterized. The cross-linking and de-cross-linking thermal dependence of PLA-based networks was shown by solubility tests at room and high temperatures and by thermomechanical analysis. The effect of the node concentration and steric hindrance on the networks' formation and properties was investigated. Low de-cross-linking temperatures were obtained for some materials.

KEYWORDS: PolyLactic Acid, Diels-Alder, Thermo-reversibility, Bio-based network

I. INTRODUCTION

Polylactic-acid (PLA) is a biodegradable, biocompatible and bio-based polyester used for many applications: packaging [Auras et al., 2004], medicine (surgical sutures, scaffolds and tissue regeneration [Mainil et al., 1997; Nostrum et al., 2004]), and agriculture (mulch films and controlled release matrices for fertilizers, pesticides and herbicides [Chang et al., 1996]) are the main three fields of use of PLA. PLA has suitable properties for such applications; nevertheless, many efforts have been made, during the last few years and especially after the fall of PLA prices [Dubois, 2002], to improve its properties and make the product more competitive against petroleum-based polymers. Particular efforts were made on the expansion of the PLA processing window and also to enhance its thermal stability in order to prevent thermal degradation and maintain molar masses and properties during processing. For this, Polymer blends [Liu et al., 2011], block copolymerization [Min et al., 2005], composites [Faludi et al., 2013; Wu et al., 2013], stereocomplex formation between Poly(L-lactic acid) (PLLA) and poly(D-lactic acid) (PDLA) [Quynh et al. 2008] and cross-linking by radiation [Mitomo et al., 2007] have been investigated.

Among these methods, cross-linking seems to be a particularly good method to improve the thermal stability of PLA while maintaining its biodegradability [Quynh et al., 2007; Mitomo et al. 2006]. Nevertheless, the proposed cross-linking method does not allow the re-processability of the issued materials.

In order to cumulate the advantages due to the cross-linking while preserving the possibility of re-processing, dynamic reactions such as Diels Alders reaction can be used

for network formation [Gandini et al., 2010; Kavitha et al., 2007; Aumsuwan and Urban, 2009; Wei et al., 2010; Gandini, 2013; Yamashiso et al., 2008; Inoue et al., 2009].

This possibility was evaluated for PLA by Inoue et al. [Yamashiso et al., 2008; Inoue et al., 2009]; it was shown that in addition to the reversibility of the networks, the prepared materials had shape-memory behavior. Nevertheless, even though the prepared material is particularly interesting, the proposed multiple-step strategy seems very complicated to implement, making its use on an industrial scale not quite realistic.

In this paper, a one-step facile and efficient approach is used to prepare thermallyreversible PLA network. It consists in a simultaneous coupling of hydroxyl-telechelic PLA, a dihydroxy-Diels-Alder adduct and multi-alcohols with a diisocyanate. The thermoreversibility in the proposed systems is provided by Diels-Alder reaction between furan and maleimide. Through this approach and after the synthesis of precursors (hydroxyl-telechelic PLA and dihydroxy-Diels-Alder adduct), networks were assembled. The parameters of the reaction, such as PLA molar masses, node density and hindrance effect were modulated to study their influence on the network. The cross-linking/de-crosslinking thermal dependence of the networks was highlighted by dynamic mechanical analyses and solubility tests.

II. EXPERIMENTAL

1. REAGENTS

L-Lactide was obtained from PURAC, PURASORB. 1,4-butanediol (99%) 4,4'-methylene bis(cyclohexylisocyanate) (H₁₂MDI, mixture of isomers, 90%), maleimide (98%), glycerol (99%), pentaerythritol ethoxylate (3/4 EO/OH) (Mn = 270 g.mol⁻¹), xylitol (99%),

formaldehyde (solution, 37wt.% in water), catalysts: tin(II)2-ethylhexanoate (Stannous octoate - Sn(oct)₂) (95%), Dibutyltin-dilaurate (95%) and different solvents, chloroform, dimethylformamide (DMF), and ethanol were purchased from SIGMA ALDRICH. The furfuryl alcohol (98%) was purchased from ACROS ORGANICS and solvents, tetrahydrofuran (THF), dimethyl sulfoxide (DMSO), petroleum ether and ethyl acetate from CARLO ERBA. Glycerol and DMF were dehydrated by molecular sieves 3 Å (rod shape, size 1/16 inch, Fluka) for 48 hours. All the other reagents were used as received.

2. Syntheses

a. HYDROXYL TELECHELIC POLYLACTIC ACID

Hydroxyl Telechelic PolyLactic acids (PLA-diols) were prepared by ring opening polymerization using L-lactide dimer, 1,4-butanediol as initiator and Stannous octoate (Sn(oct)₂) as catalyst. All reactions were carried out at 110°C for 5 hours under nitrogen flow with L-Lactide/Butanediol and Sn(oct)₂/L-lactide molar ratios given in **Table 1**.

The PLA-Diol 2 synthesis is given as an example. In a 150 mL round-bottom flask, 30g (0.208 mol) of L-lactide were mixed with 4.69g (0.052 mol) of 1,4-butanediol and Sn(oct₂) 0.84g (0.002 mol). The mixture was heated for 5 hours at 110°C under nitrogen flow.

PLA-Diols	L-lactide/Butanediol	Sn(oct)2/L-lactide
PLA-Diol 1	12	10-2
PLA-Diol 2	4	10-2
PLA-Diol 3	2	10-2

Table 1. Synthesis of PLA-Diols - Molar ratios

b. **BIFUNCTIONAL DIELS-ALDER ADDUCT SYNTHESIS**

The Diels-Alder adduct obtained from equimolar was an ratio of N-HydroxyMethylMaleimide (HMM) and Furfuryl Alcohol (FAl). In a first step the HMM was synthesized according to Tawnay et al.'s protocol [Tawney et al., 1961] by mixing 40g (0.412 mol) of maleimide with 12.4g (0.412) of formaldehyde at 30°C for 2 hours. The bifunctional Diels-Alder adduct was then prepared by mixing HMM and FAl as following: 3.27g (0.025 mol) of HMM, 2.52g (0.025 mol) of FAl and 25 mL of ethyl acetate were introduced in a 100 mL double necked flask. The mixture was heated at 70°C and refluxed for 72h. The obtained white precipitate was filtered under vacuum and washed several times with ethyl acetate. The white powder was finally dried under vacuum for 48 hours at 25°C. The reaction yield was about 76%. The molecule's structure (exo form) was confirmed by 1H-NMR (d6-DMSO): δ (ppm) 6.5 (2H11, s); 6.3 (1H6, t); 5.1 (1H2, s); 4.9 (1H8, t); 4.7 (2H₅, d); 3.7-4 (1H₇, m); 3.0 (1H₄, d); 2.9 (1H₃, d). T_{m (DSC)} = 141°C [Jegat and Mignard, 2008].

c. POLYMER NETWORK FORMATION

The formation of the reversible bio-based networks consists of an assembling of four compounds (PLA-Diol, Diels-Alder adduct, diisocyanate and a multialcohol) through the condensation reaction of isocyanate and alcohol functions. Networks were synthesized by coupling isocyanate with alcohol functions, in the presence of dibutyltin-dilaurate as catalyst ([dibutyltin-dilaurate]/[H₁₂MDI]=10⁻²) molar formulations are given in **Table 2**. For the synthesis of run1, H₁₂MDI (2.29 g, 0.0087 mol), glycerol (0.13 g, 0.0014 mol), PLA-Diol 1 (8 g, 0.0043 mol), Diels-Alder diol-adduct (0.51 g, 0.0022 mol), dibutyltin-dilaurate (0.05 g, 0.000087 mol) and 40mL of dried DMF were introduced in a 100 mL glass reactor

under nitrogen flow and mixed at 90°C for 7 hours. The viscous product obtained was then dried under vacuum at 40°C for 72h.

	Mn (g.mol ⁻¹)	Number of PLA arms ^a	H12MDI (mol)	Glycerol (mol)	PLA-Diol (mol)	HMM/FAl Adduct (mol)
*Run 1	2000	3	6	1	3	1.5
*Run 2	750	3	6	1	3	1.5
Run 3	450	1	4	1	1	1.5
Run 4	450	2	5	1	2	1.5
*Run 5	450	3	6	1	3	1.5
			H12MDI (mol)	Pentaerythritol ethoxylate (mol)	PLA-Diol (mol)	HMM/FAl Adduct (mol)
Run 6	450	4	8	1	4	2
			H12MDI (mol)	Xylitol (mol)	PLA-Diol (mol)	HMM/FA1 Adduct (mol)
Run 7	450	5	10	1	5	2.5

Table 2. Networks synthesis

^a Runs 1, 2 and 5 are defined in scheme 2.

3. CHARACTERIZATIONS

¹H-NMR analyses were performed with a Bruker Avance II spectrometer (250 MHz) using deuterated chloroform (CDCl₃) as solvent for most of the products and deuterated dimethylsulfoxide (d₆-DMSO) for Diels-Alder bifunctional adduct and for N-hydroxymethylmaleimide (HMM). Tetramethylsilane (TMS) was used as internal reference.

The DSC thermal analyses were performed with a TA Instruments Q10 Differential Scanning Calorimeter DSC. All the samples were analyzed in hermetic sealed pans in a temperature range going from -60°C to 160°C with a heating and a cooling rate of

5°C.min⁻¹. Transition temperatures (Tg) were evaluated from the data recorded during the second cycle of heating by identifying the inflection points.

Size exclusion chromatography SEC was performed on a 515 WATERS system, equipped with a WATERS 2414 refractive index, a WYATT ViscoStar viscosimeter and a WYATT MiniDawn Treos light scatting detectors. THF (Biosolve, GPCgrade) was used as the mobile phase at an elution rate of 1 mL.min⁻¹.

Molten state rheological analyses were conducted with a stress-controlled ANTON PAAR (MCR301) rheometer using parallel plate geometry with 25mm diameter. Linear domains were first established for all the samples. The ramp temperature experiments were then performed under dynamic oscillation mode using a 1 rad.s⁻¹ frequency at a constant ramp temperature of 1 °C.min⁻¹. After a maturation of 10 hours at T_{min}, experiments were performed in heating and cooling cycles, between T_{min} and 140 °C. T_{min} is the minimum temperature where the samples stop slipping. T_{min} values are specific to each sample and vary from 30°C to 80°C. The frequency sweep tests were also performed at T_{min} and at 140°C in frequency range between 10⁻² and 10² rad.s⁻¹.

Solubility tests were conducted in DMSO at room and high temperatures. After an immersion for 72 hours, samples were removed from solvent and weighed at different times. The samples were then dried in a vacuum oven for 24 hours in order to obtain the weight of the dry samples.

III. RESULTS AND DISCUSSION

Thermosensitive networks were obtained by simultaneous coupling of PLA-Diols, bifunctional Diels-Alder adduct, different multi-alcohols (glycerol/pentaerythritol/xylitol) and a diisocyanate (H₁₂MDI) with dibutyltin-dilaurate as catalyst (**Table 2**). The reactions

were carried out for 5-7 hours depending on the sample. The evolution of the reaction was followed by FTIR. The reaction was stopped once the isocyanate absorption band at 2261 cm⁻¹ had disappeared.

Before forming the network, PLA-Diol and Diels-Alder adduct were first synthesized.

1. Synthesis of precursors

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF HYDROXY TELECHELIC POLYLACTIC ACID

Diol-terminated PLA with different molar masses (PLA-Diol1, PLA-Diol2, PLA-Diol3) were synthesized using ring-opening polymerization of L-lactide initiated by 1,4-butanediol in the presence of Sn(oct)² as a catalyst. No solvent was used in this synthesis (**Scheme 1**). ROP of PLA reaction temperature and time were modulated in order to obtain a good polymerization yield while avoiding backbiting and macro-cycle formation [Yu et al., 2011]. The average molar masses were controlled by varying the molar ratios between L-lactide and 1,4-butanediol.



Scheme 1. Ring-opening polymerization of L-lactide initiated by 1,4-butanediol.

The obtained PLA-diol were characterized by ¹H-NMR analysis to evaluate the polymer's molar masses and confirm its structure. The spectra and resonances attributions of the different protons are given in **Figure 1**. The presence of chemical shifts at 4.15 and 3.25 ppm corresponding to protons H₁ and H₁' shows that the two expected structures

(structures a and b) are identified in proportions given in **Table 3**. The proportions of the two different structures are calculated from the area of the protons H₁ and H₁' peaks.

Table 3.	The pro	portions of	the two	different	structures.
----------	---------	-------------	---------	-----------	-------------

	PLA-diol1	PLA-diol2	PLA-diol3
Structure a	1%	4%	11%
Structure b	99%	96%	89%

The results show that, as expected, the yield of mono-initiated PLA (structure a) increases with the decrease of Lactide/initiator molar ratio (the decrease of the PLA-Diol molar masses).

The DPn and the number average molar masses (Mn) values (**Table 4**) were calculated comparing the H_3 (5.2 ppm) and $H_{3'}$ (4.35 ppm) proton signal. The proportions of the two structures were considered in Mn estimation.

 $\overline{Mn} = [(\overline{DPn} * MM_{lactide}) + MM_{butanediol})]$ Equation 3

With $\overline{DPn} = \frac{[(I_3+1)*\%a] + [(2*I_3+2)*\%b]}{100}$

I₃ is the integration value of the H₃ proton when I_{3'} the integration value of the H_{3'} proton is fixed to 1.



Figure 1. ¹ H-NMR spectra of different PLA-Diol in CDCl₃

RMN results show that the molar masses of the obtained PLA-diols are in an Mn ranging from 400 to 2000 g.mol⁻¹. DPn values (12.17, 4.13 and 2.14 for PLA-Diol 1, PLA-Diol 2 and PLA-Diol 3 respectively) concord with the fixed molar ratios between L-lactide and initiator (12, 4 and 2).

SEC chromatograms of the obtained polymers are shown in Figure 2.



Figure 2. SEC Chromatograms of PLA-Diols and L-lactide.

The SEC chromatograms (**Figure 2**) of the different PLA-diols compared to that of lactide show that there is no residual lactide monomer in the synthesized oligomers. Tg (DSC) values increase significantly with increasing molar masses of PLA oligomers (**Table 4**).

	L-	Mn	DPn	Tg
	Lactide/butanediol	(g.mol ⁻¹) ^a	a	b
PLA-Diol 1	12	2000	12.714	16
PLA-Diol 2	4	750	4.127	-15
PLA-Diol 3	2	450	2.135	-43

 Table 4.
 Physico-chemical characteristics of the three PLA-Diols.

^aDetermined by ¹H-NMR

^bMeasured by DSC

2. Polymer networks' formation

a. SYNTHESIS



Scheme 2. Network formation corresponding to runs 1, 2 and 5

The PLA networks were synthesized through the alcoholysis reaction of the diisocyanate (H₁₂MDI) by combining dihydroxy-terminated PLA, dihydroxy-Diels-Alder adduct and multi-alcohol (**Scheme 2**). The reactant stoeichiometries in the syntheses were fixed in order to obtain tailored structures and to control thereby the networks' formation as well as their properties.

Actually, when tailoring a reversible network, as in this study, the following points should be considered:

At low temperature, when the Diels-Alder reaction predominates, a network must be obtained. In this case the Diels-Alder adduct has a functionality of 2 and the gel conversion of the reactive system must be less than 1. At the same time, at high temperatures, when the retro-Diels-Alder reaction predominates, the reactive system must de-cross-link. In this case the Diels-Alder adduct is divided into two monofunctional moieties and the functionality of the two generated alcohols becomes 1. In this case, a gel should not be obtained and the gel conversion of the reactive system should be higher than 1. In this study, the gel point was verified using the gel theory and the Macosko-Miller equation (equation 4) [Macosko and Miller, 1976].

$$P_{gel}^2 = \frac{1}{r(f_{OH}-1)(f_{NCO}-1)}$$
(Equation 4)

Where: f_{0H} and f_{NCO} are respectively the average alcohol and isocyanate functionalities.

$$f_{OH} = \frac{\sum n_i f_i^2}{\sum n_i f_i}$$
(Equation 5)

$$f_{NCO} = \frac{n_{NCO} * f_{NCO}^2}{n_{NCO} * f_{NCO}} = 2$$
 (Equation 6)

 n_i and f_i are the molar quantity and the functionality of each alcohol reactant and n_{NCO} and f_{NCO} the molar quantity and functionality of isocyanate (i.e. f_i = 3, 4, 5 for glycerol, pentaerythritol, xylitol respectively and f_{NCO} =2)

r is the molar ratio between alcohol and isocyanate functions, determined as followed:

$$r = \frac{n_{NCO*f_{NCO}}}{\sum (n_i*f_i)_{OH}}$$
(Equation 7)

In all runs, r was kept constant and equal to 1.

FTIR was used to monitor the progress of the isocyanate-alcohol condensation reaction during the network's synthesis (**Figure 3**) by following the attenuation of the isocyanate (H₁₂MDI) absorption band at 2261 cm⁻¹. The total disappearance of this band indicates the end of the condensation reaction; it took 5-7h for all runs.



Figure 3. FTIR spectra of the initial products and at different points of the alcoholysis reaction of isocyanate.

b. CHARACTERIZATION OF THE NETWORKS

Solubility tests

Solubility tests of the obtained networks (run 1 to 7) were done in order to visualize the gel formation, quantify the solubility rate for each run and verify thermoreversibility.

At room temperature, except for run 6 and 7, all the PLA networks samples were insoluble in chloroform, THF and DMSO, which are good solvents for PLA-Diol, indicating that a network was formed (**Figure 4. a**). The solubility rate was lower than 8% for runs 1 to 5. To prove that a reversible network was obtained, solubility tests in DMSO at 140°C (favorable temperature for the retro-Diels-Alder reaction according to the
determined T_{rDA}) were performed. All the samples were soluble above their T_{rDA} (**Figure 4. b**).



Figure 4. Run 5 solubility tests in DMSO

a : solubility test in DMSO at room temperature (insoluble)b : solubility test in DMSO at 140°C (soluble)Thermal properties

In certain works [Tian et al., 2010; Mallek et al. 2013; Okhay et al., 2013], DSC analyses allowed the highlight of the rDA reaction; an rDA reaction is characterized by an endothermic peak during the first heating cycle appearing after the glass transition. In this work, no endothermic phenomenon was observed. However, Tg values increased considerably compared to the PLA diols' Tg. It is known that an increase of Tg evidences the restriction of the chain mobility; these variations suggest a cross-linked structure formation [Daniels, 1989]. Tg values and Tg variations (Δ Tg) are reported in table 8.

Figure 5 shows DSC curves of a PLA network (run 5) and its respective PLA-diol during the second heating cycle from -50 to 150°C with a heating rate of 5°C.min⁻¹. It can be clearly seen from these results that Tg varied from -29°C (PLA-Diol2) to +29°C (run 5). Such a variation suggests that PLA-Diol2 is cross-linked to produce a network and that, as a consequence, cross-linking raises its glass transition temperature.



Figure 5. DSC curve showing the T_g variations between run 5 and its corresponding PLA-Diol2 oligomer.

Thermomechanical properties

The thermomechanical properties of the PLA reversible networks are analyzed in this part. DMA analyses were performed at a constant frequency of 1 rad.sec⁻¹ at temperatures ranging between 150 and 30°C in heating and cooling cycles in order to determine cross-linking and de-cross-linking temperatures. Frequency sweeps at low and high temperatures (below and after rDA) were also performed in order to confirm the structure of the material at these temperatures.

Maturation and Frequency sweep test

Figure 6 shows an example of the evolution with time of the G' of the product obtained from run 5 at 80°C. Because of the equilibrium between the Diels-Alder (DA) and the retro-Diels-Alder (rDA) reactions, a maturation of at least 10 hours at T_{min} is required to get the Diels-Alder equilibrium at this temperature. It is important to note that G' modulus values increased with three decades after maturation, confirming the importance of maturation for the stabilization of properties of polymers cross-linked by DA reaction; previous works also showed the maturation effect on similar systems [Chang et al., 1999; Adzima et al., 2008].

Frequency sweeps were made at low temperatures (T_{min} corresponding to each sample), after a maturation of 10 hours.

Figures 7 (a) and (b) also show clearly the maturation effect on frequency sweeps. After maturation; frequency sweeps lead to a G' modulus completely independent from the frequency values at T_{min} , which confirms the stabilization by maturation of the network prepared by Diels-Alder reaction.



Figure 6. Influence of the maturation at 80°C on G' values for the product obtained on run 5.



Figure 7. Rheological curves - frequency sweep at 80°C of run 5

a: run 5 – without maturation **b**: run 5 – after maturation

Once the network formation confirmed, frequency sweeps were made at a temperature higher than de-cross-linking temperature. **Figure 8** shows the frequency sweep at 140°C of run 7.



Figure 8. Rheological curve - frequency sweep at 140°C of run 7.

Figure 8 shows a behavior that approximates the viscoelastic behavior, with a G["] modulus higher than the G' one, which corresponds to the de-cross-linking due to the rDA reaction at high temperature.

Repeatability of cross-linking/de-cross-linking

The repeatability of cross-linking/de-cross-linking reactions was verified by several cycles of dynamic temperature ramp, and the thermal reversibility of the networks was confirmed by tracking the thermal behavior of the networks during heating and cooling cycles. As observed in **Figure 9**, T crossover is practically the same with 3°C with each cycle.



Figure 9. Temperature ramp – repeatability of G'/G'' cross-over of run 6 at 1 rad.sec⁻¹ Key: (A) 1° heating; (B) 1° cooling; (C) 2° heating; (D) 2° cooling

Crossover zone width



Figure 10. G', G" versus temperature for run 7 at 1 rad.sec⁻¹

Differences in the crossover zone width were observed in this work. In fact, dynamic temperature ramps demonstrate two typical behaviors; for most of the samples, a clear crossover point was noted (**Figure 10**). However, for some samples a large crossover zone was observed as shown in **Figure 11**.



Figure 11. G', G" versus temperature for run 2 at 1 rad.sec⁻¹

This large crossover zone could be explained by particularly branched structures (fractal structures) with different interactions, which could be very interesting since those materials potentially have damping properties. Dynamic temperature ramps allowed the

determination of the different cross-over temperatures. **Figure 12** shows the attractive range of the obtained reversibility temperatures.



Figure 12. G', G" versus temperature for run 1, 3, 4, 5 and 6 at 1 rad.sec⁻¹ in the first heating cycle after maturation. Key: (A) run1; (B) run3; (C) run4; (D) run5; (E) run6

3. Thermomechanical characteristics

As was clearly shown in the previous part, the structures of the networks are very different, leading to either a well-defined transition temperature from cross-linked to decross-linked materials, or to a broad transition temperature.

To be perfectly rigorous, the effects of the different structures on cross-linking can only be compared and/or analyzed for the materials having equivalent transition width (clear point or large zone). When comparing materials having different transition behaviors, even in the best cases, only tendencies can be obtained.

Theoretical node concentrations as defined in Equation 7 were calculated.

$$C_{node} = \frac{n_{multialcohol} * \rho_{network}}{total mass}$$
Equation 7

The obtained values of node concentration (mole of cross-linking points per gram of networks) are given in **Table 5**. Their effects are discussed below.

The products obtained from runs 1, 2 and 5 have equivalent steric hindrance (**Figure 13**). In this case, T_{crossover} increases with node concentration.



Figure 13. T crossover versus node concentration for runs 1, 2 and 5

Going from runs 3 to 4 and 5, the steric hindrance increase results in a decreasing tendency of the cross-linking temperature (**Figure 14**).



Figure 14. T crossover versus node concentration for runs 3, 4 and 5



Figure 15. T $_{\rm crossover}$ versus node concentration for runs 5, 6 and 7

Figure 15 shows the influence of the steric effect on the T _{crossover}. This result led to the conclusion that the steric effect played an important role in those systems. It can be clearly seen that with functionalities higher than 3, when the steric effect is more important,

T_{crossover} are smaller than expected. Furthermore, node concentration was also proved to be an important parameter for the control of this kind of systems.

Molar mass between cross-links

The molar mass between cross-links was also calculated for all the samples, according to the following equation:

$$M_c = \left(\frac{G'}{\rho_{Network}RT}\right)^{-1}$$
(Equation 9)

Where,

 M_c is the molar mass between cross-links

R is the perfect gas constant *8,314 J.mol*⁻¹*K*⁻¹

G′ is the storage modulus at *1 rad.sec*⁻¹ at T: temperature (Kelvin)

 $\rho_{network}$ is the density of the network

The thermomechanical properties of the obtained networks are quoted in table 5.

Table 5. Thermomechanical properties of the obtained networks

	Networks [PLA arms]	Tg (°C)	$\begin{array}{l} \Delta T_g \left(T_g \left({\rm network} \right) \right. \\ \left \left. T_g \left({\rm polymer} \right) \right) \end{array} \right) \end{array}$	Tcrossover min(°C)	Tcrossover max(°C)	G' (Pa)	C nodes Mol.g ⁻¹	M _c (Kg.mol ⁻¹) Calculated from G' values	T maturation (°C)
Glycerol	run 1 [3]	42	+ 26	104	110	1.14E6	1.2E-3	2.72	70
	run 2 [3]	28	+ 43	71	111	8.35E6	2.2E-3	0.40	70
	run 3 [1]	19	+ 53	108	114	5.49E6	5.9E-3	0.76	60
	run 4 [2]	31	+ 74	91	98	5.38E6	3.9E-3	0.67	60
	run 5 [3]	29	+ 72	128	128	4.72E6	2.9E-3	0.80	80
Pentaerytrithol	run 6 [4]	11	+ 54	42	42	6.95E6	1.8E-3	0.43	30
Xylitol	run 7 [5]	12	+ 55	40	40	2.24E6	1.4E-3	1.26	30





Figure 16. Mc values versus PLA molar mass for runs 1, 2 and 5.

Results concerning runs 1, 2 and 5 prove that Mc values increase with the increase of PLA molar masses, except for run 2 where a damping phenomenon is observed. In this case, the branching is responsible on the reduction of Mc value.

Effect of PLA arms number on Mc values

The effect of the node concentration on the Mc values was studied as well by increasing the number of PLA arms from 1/3 to 3/3 in runs 3, 4 and 5 respectively in PLA-based networks prepared from the same PLA-Diol molar mass (450 g.mol⁻¹).



Figure 17. Mc values versus PLA arms number for runs 3, 4 and 5.

It can be clearly seen in **Figure 17**, that the number of PLA arms doesn't affect the Mc values. That is due to narrow distribution of the PLA arms. In fact, in the three cases, structures with 1, 2 and 3 arms of PLA are mixed together.

Concerning run 6 and 7, values were essentially influenced by the steric effect. Indeed the greater number of arms was expected to increase the cross-linking density and the crossover temperature and so to consequently reduce the Mc values. In spite of that, the obtained T crossover values were the lowest ones in this study. The steric effect played a role in this case and made the coupling reactions become more complicated with functionalities higher than 3. However, runs 6 and 7 allowed for the very first time in polymer systems a DA reversibility temperature approaching the temperature of the human body (about 40°C). This could open a door for different applications of DA-based polymer networks in medicine and pharmacology.

IV. CONCLUSION

Thermosensitive PLA-based networks were effectively obtained by reversible Diels-Alder reaction. PLA-Diols were synthesized with average molar masses well controlled using ring opening polymerization of L-Lactide. The polymerization was initiated by 1,4-Butanediol and molar masses controlled by the variation of L-Lactide/1,4-Butanediol molar ratio. The PLA-based thermosensitive networks were easily obtained through the condensation reaction between a diisocyanate, PLA-Diols, multi-alcohols and a Diels-Alder adduct. The reversibility of our networks was guaranteed thanks to the Diels-Alder reaction between furan and maleimide. Cross-linking and de-cross-linking thermal dependence of PLA-based networks was highlighted by rheological and solubility tests. Node concentration was calculated for all runs and its effect on the networks thermal behavior was evaluated. Interesting crossover temperatures were obtained, ranging from 40 to 130°C.

REFERENCES

Adzima B., Aguirre H. A., Kloxin C., Scott T., Bowman C., 2008. Rheological and chemical analyses of reverse gelation in a covalently cross-linked Diels-Alder polymer network. Macromol. 41, 9112-9117.

Aumsuwan N. and Urban M.W., 2009. Reversible releasing of arms from star morphology polymers Polymer. 50, 33-36.

Auras R., Harte B., Selk S., 2004. An overview of polylactides as packaging materials. Macromol. Biosci. 4, 835-864.

Chang B., Dubois D., Ming F., Gelles D., Iyer S., Mohindra S., Tutunjian P., Wong P., Wright W. J., 1999. CARIVERE resin: a thermally reversible network polymer for electronic applications. In Electronic Components and Technology Conference. Proceeding, 49th, pp 49-55.

Chang Y.N., Yang P. C., Jin Z. et al. 1996. VI. National Corn Growers Association and National Corn Development Association, St Louis, MO, pp. 1-4.

Daniels C. A., 1989. Polymers: Structure and Properties, technomic publishing company inc., Lancaster Pensylvania, pp. 18-19.

Dubois P., 2002. Matières "plastiques" de demain : l'enjeu des polyesters biodégradables. Bulletin GFP (mars 2002). 23-30.

Faludi G., Hari J., Renner K., Moczo J., punkanszky B., 2013. Fuber association and network formation in PLA/lingnocellulostic fiber composites. Compos Sci. Technol. 77, 67-73.

Gandini A., 2013. The furn/maleimide Diels-Alder reaction: A versatile click-unclick tool in macromolecular synthesis. Prog. Polym. Sci. 38, 1-29.

Gandini A., Silvestre J. D., Coelho D., 2010. Reversible click chemistry at the service of macromolecular materials. 2. Thermorevesible polymers based on the Diels-Alder reaction A-B furan/maleimide monomers. J. polym. Sci. part A: Polym. Chem. 48, 2053- 2056.

Inoue K., Yamashiro M. and Iji M., 2009. Recyclable shape-memomry polymer: Poly(lactic acid) crosslinked by a thermoreversible Diels-Alder reaction. J. appl. Polym. Sci. 112, 876-885.

Jegat C. and Mignard N., 2008. Effect of the polymer matrix on the thermal behavior of a furanmaleimide type adduct in the molten state. Polym. Bull. 60, 799-808.

Kavitha A. and Singha N., 2007. Atom-transfer radical copolymerization of Furfuryl MethAcrylate (FMA) and Methyl MethAcrylate (MMA): A thermal-amendable copolymer. Macromol. Chem. Phys. 208, 2569-2577.

Liu H., Song W., Chen F., Guo L., Zhang J., 2011. Interaction of microstructure and interfacial adhesion on impact performance of polylactide (PLA) ternary blends. Macromolecules. 44, 1513-1522.

Macosko C. and Miller D., 1976. A new derivation of average molecular weights of nonlinear

polymers. Macromol. 9, 199-206.

Mainil-Varlet P., Rahm R., Gogolewski S., 1997. Long-term degradation and bone reaction to various polylactides. Biomaterials. 18, 257-266.

Mallek H., Jegat C., Mignard N., Taha M., 2013. One-step synthesis of PCL-Urethane networks using crosslinking/de-crosslinking agent. J. Macromol. Sci. Part A: Pure. Appl. Chem. 50, 728-737.

Min C., Cui W., Bei J. and Wang S., 2005. Biodegradable shape-memory polymer-polylactide-co-poly(glycolide-co-caprolactone) multiblock copolymer. Polym. Adv. Technol. 16, 608-615.

Mitomo H., Aneda A., Quynh T. M., Nagasawa N., Yoshii F., 2006. Improvment of heat stability of poly(L-lactic acid) by radiation-induced crosslinking. Polymer. 46, 4695-4703.

Nostrum C. V., Veldhuis F. J., Bos G. W., Hennink W. E., 2004. Hydrolytic degradation of oligo(lactic acid): a kinetic and mechanistic study. Polymer. 45, 6779- 6787.

Okhay N., Mignard N., Jegat C., Taha M., 2013. Diels-Alder thermoresponsive networks based on high maleimide func0tionalized urethane polymers. Des. Monomers Polym. 16, 475-487.

Quynh T. M., Mitomo H., Zhao L., Asai S., 2008. The radiation crosslinked films based on PLLA/PDLA stereocomplex after TAIC absorption in supercritical dioxide. Carbohydr. Polym. 72, 673- 681.

Quynh T.M., Mitomo H., Nagasawa N., Wada Y., Yoshii F. and Tamada M., 2007. Properties of crosslinkind polylactides (PLLA&PDLA) by radiation and ist biodegradability. Eur. Polym. J. 43, 1779- 1785.

Tawney P., Synder R., Conger R., Leibbrand K., Stiteler C., Williams A., 1961. The chemistry of maleimide and its derivatives. II. Meleimide and N-methylolmaleimide. J. Org. Chem, 26, 15-21.

Tian Q., Rong M.Z., Rong M. Q., Zhang M. Q., Yuan Y. C., 2010. Optimization of thermal remendability of epoxy via blending. Polymer. 51, 1779-1785.

Wei H.L., Yang Z., Chu H.J., Zhu J., Li Z.C. and Cui J.S., 2010. Facile preparation of poly(N-isopropylacryamide)-based hydrogels via aqueous Diels-Alder click reaction. Polymer 51, 1694-1702.

Wu C., Liao H. , Jhang J. , Yeh J. , Huang C. , Wang S. , 2013. Thermal properties and characterization of surface-treated RSF-reinforced polylactide composites. Polym. Bull. 70, 3221-3239.

Yamashiro M., Inoue K. and Iji M., 2008. Recyclable shape-memory and mechanical strength of poly(lactic acid) compounds cross-linked by thermoreversible Diels-Alder reaction. polym. J. 40, 657-662.

Yu Y., Storti G., Morbidelli M., 2011. Kinetics of ring-opening polymerization of L,L-lactide. Ind. Eng. Chem. Res. 50, 7927-7940.

CHAPITRE 3

Réseaux thermoréversibles à base d'acide polylactique : Interactions supramoléculaires et réseaux doublement dynamiques

Après avoir mis en place des réseaux thermoréversibles par la réaction de Diels-Alder et après avoir démontré la dépendance thermique de ces réseaux et les paramètres influençant leurs températures de réversibilité, le troisième chapitre porte sur l'utilisation de différentes interactions dynamiques pour concevoir des réseaux thermosensibles de PLA, avec des températures de réticulation/dé-réticulation contrôlables et modulables. Des réseaux supramoléculaires avec des liaisons hydrogène multiples ont été d'abord préparés. Les températures de réversibilité de transition vitreuse augmentent de façon linéaire avec la fraction massique en sticker. Dans un deuxième temps des réseaux contenant simultanément des liaisons covalentes réversibles et des liaisons supramoléculaires ont été réalisés suivant deux approches différentes. Dans la première approche, deux réseaux « similaires » ont été préparés séparément en utilisant pour l'un des adduits Diels-Alder, pour l'autre des liaisons supramoléculaires. Ces deux réseaux ont été ensuite utilisés pour la réalisation d'un réseau interpénétré. Dans la deuxième approche, des réseaux «hybrides » contenant à la fois des interactions supramoléculaires et des adduits Diels-Alder ont été conçus. Les analyses des matériaux obtenus ont montré l'équivalence entre les interactions covalentes et non-covalentes : en effet, les deux types d'interactions participent à la construction du réseau en fonction de leur concentration et de leurs constantes d'équilibre/association.

POLYLACTIC ACID THERMOREVERSIBLE NETWORKS BY SUPRAMOLECULAR AND /OR DIELS ALDER REACTIONS.

Dalila Djidi, Nathalie Mignard, Mohamed Taha

Université de Lyon, 42023, Saint-Etienne, France

CNRS, UMR 5223, Ingénierie des Matériaux Polymères, 42023, Saint-Etienne, France

Université de Saint-Etienne, Jean Monnet, 42023, Saint-Etienne, France



And n_{μ} , n_{2} are their corresponding molar compositions in both blends and simultaneously synthesized hybrid networks.

ABSTRACT

Dynamic interactions were used to design polylactic acid-based thermo-reversible networks with a predicted and controlled cross-linking/de-cross-linking temperature. Networks containing Diels-Alder reactants and supramolecular bonds were prepared using two different approaches: in the first one, two networks having the same dynamic interaction concentrations and surroundings were prepared using Diels-Alder reactants or supramolecular bonds. These networks were mixed to prepare interpenetrated networks. In the second approach, hybrid networks containing simultaneously supramolecular interactions and Diels-Alder adduct were prepared. The analysis of the obtained materials shows that both dynamic interactions participate to the network's construction in relation with their concentration and association constant.

KEYWORDS: Dynamic interactions, Diels-Alder reaction, Supramolecular interactions, Hydrogen bond, Reversibility, Thermoreversible networks, Dynamic polymers, Double dynamic Networks, Rheology.

I. INTRODUCTION

A particular interest has been given these last decades for the construction of well-defined polymer structures using dynamic reactions. These reactions concern bonds that can be formed and broken reversibly under thermodynamic equilibrium [1-4]. They could concern reversible covalent bonds [5-8] and non-covalent bonds [9] like amphiphilic interactions [10], π - π stacking interactions [11], metal coordination [12-14], ionic attraction [15] or hydrogen interactions [12, 14, 16-18]. These reactions are sensitive to external factors such as temperature, concentration, pressure, catalyst and surroundings which can have an important effect on the equilibrium of the reaction [2]. The control of these parameters allows the design of thermo-sensitive polymers; in case all the other parameters are kept constant, the equilibrium can be directly related to temperature allowing the creation of thermo-responsive materials [19-22].

In dynamic homogeneous structures based jointly on supramolecular and covalent interactions such as polymer networks, it seems reasonable to consider that both dynamic interactions participate equivalently in accordance with their concentrations and their association constants. Few studies concerning double dynamic systems were reported in literature [14, 23-26]. Nair et al. [14] prepared a multifunctional non covalent cross-linked network using both hydrogen bonds and metal coordination; they found that the prepared network showed an intermediate thermal response compared to those prepared using either hydrogen bonded network or metal coordinated network. Going from this point, it should be possible to design thermo-reversible polymeric networks with a controlled cross-linking/de-cross-linking predicted and temperature using supramolecular and reversible covalent bonding simultaneously.

This point will be verified in this study by considering two parameters in the choice of the reactive systems: for the DA reactions, the reaction kinetic had to be fast enough to obtain a thermodynamic equilibrium, so a furan/maleimide system, which was well described in the literature [7, 27-32], was used here. For the supramolecular interactions the hydrogen bond energy should be raised by combining multiple hydrogen bonds in the same associative group (sticker). However, to obtain reversibility at a reasonable temperature, the association constant should not be very high. In this work, a system including urea with an association constant of 95 M^{-1} [33] was chosen.

Furthermore, when either DA or supramolecular reactive systems are present, it is supposed that each type of chemistry can carry its own dimension in the structural space of the network [5], and the reaction equilibrium depends on the concentration of both DA reactants and stickers as well as on their surroundings. For these reasons, equivalent structures were designed in order to keep the same surrounding for DA reactants and stickers.

The obtained materials, in addition to being bio-based, potentially biodegradable and biocompatible, are expected to have an increased dimensional stability. Furthermore, the conferred thermo-reversibility is supposed to offer some special properties such as selfhealing ability and shape memory and this will result in an easier processing. In this study, dynamic systems were combined using two different approaches. In the first one, supramolecular and Diels-Alder interpenetrated networks were prepared. In the second one, both supramolecular interactions and Diels-Alder reactions were introduced simultaneously in the same network.

II. EXPERIMENTAL

1. **Reagents.**

L-Lactide (from PURAC, PURASORB) with a molecular weight of 144.13 g mol⁻¹ was used. Urea, 4,4'-methylene bis(cyclohexyl isocyanate) (H₁₂MDI, mixture of isomers, 90%), maleimide (98%), glycerol (99%), 1,4-butanediol (98%), pentan-1-ol (98%), formaldehyde (solution 37wt.% in water), catalysts: tin(II)2-ethylhexanoate (Stannous octoate - Sn(oct)2) (95%), dibutylin dilaurate(95%) and different solvents (chloroform, dimethylformamide (DMF), and ethanol) were purchased from SIGMA ALDRICH. The furfuryl alcohol (98%) was purchased from ACROS ORGANICS and tetrahydrofuran (THF) and dimethyl sulfoxide (DMSO) from CARLO ERBA. Glycerol was dehydrated on molecular sieves 3 Å (rod shape, size 1/16 inch, Fluka) for 48 hours. All the other reagents and solvents were used as received.

2. SYNTHESIS

BIFUNCTIONAL DIELS-ALDER ADDUCT SYNTHESIS. The Diels-Alder adduct was obtained from an equimolar ratio of N-HydroxyMethylMaleimide (HMM) and Furfuryl Alcohol (FAl). In a first step, the HMM was synthesized according to Tawney et al.'s protocol [34]. The bifunctional Diels-Alder adduct was then prepared as previously described [35] with a 76% yield and $T_m(DSC) = T_{rDA} = 141^{\circ}C$ [36].

PLA-DIOLS SYNTHESIS. Hydroxy telechelic PLA oligomers with different molar masses were prepared by ring opening polymerization of L-lactide using 1,4-butanediol (for PLA-Diol) [37] or Diels-Alder Adduct (for PLA-DA-Diol) as initiators and Stannous octoate (Sn(oct)₂) as catalyst. The molar ratios of L-Lactide/Butanediol and L-Lactide/Diels-Alder

adduct were varied to control the molar masses of PLA-Diols. Examples are given to illustrate the PLA-Diol and PLA-DA-Diol oligomers synthesis.

For the PLA-Diol (Mn = 500g.mol⁻¹), 40g (0.277mol) of L-lactide and 12.51g (0.139mol) of 1,4-butanediol were introduced in a 250 mL round-bottomed dry flask equipped with a nitrogen purge and magnetic stirring with 1.12g (0.277*10⁻²mol) of Sn(oct)₂. The mixture was heated at 110°C for 5 hours. A viscous transparent product was collected at the end of the reaction. For the PLA-DA-Diol (Mn = 2000g.mol⁻¹), 20g (0.139mol) of L-lactide and 1.04g (0.012mol) of DA-adduct were mixed with 0.56g (0.139*10⁻²mol) of Sn(oct)₂ in a 250 mL round-bottomed dry flask equipped with a nitrogen purge and magnetic stirring; the reaction was carried out at 110°C for 5 hours.

POLYMER NETWORKS FORMATION. Different PLA networks were prepared in this study: PLA-Supra networks, PLA-DA eq and PLA-Supra eq networks and their blends and hybrids networks.

PLA-Supra networks (run 1-7, Table 1.) were prepared in a solvent-free process. Urea, glycerol, pentan-1-ol, PLA-Diol (500 g.mol⁻¹) were first mixed in a flask at 125°C. After the homogenization of the mixture, H₁₂MDI and catalyst were added dropwise from 2 different syringes. The reagents proportions are given in table 1.

For more details on this protocol, the synthesis of run 3 is given as an example: in a 100 mL round-bottomed dry flask equipped with a nitrogen purge and magnetic stirring, 0.32g (0.0035mol) of glycerol, 4g (0,0105mol) of PLA-Diol (500 g.mol⁻¹), 1.06g (0.0176mol) of urea and 1.86g (0.0211mol) of pentan-1-ol were placed. The mixture was magnetically stirred at 125°C until homogenization. Once the temperature was stabilized, 10.17g (0.0387mol) of H₁₂MDI and 0.24g (0.0387*10⁻²mol) of dibutyltin dilaurate were added

dropwise from 2 different syringes to the mixture. The reaction was tracked by FTIR and stopped after 5 hours.

The PLA-DA _{eq} network (run 8) was synthesized in a one-step reaction in DMF at 85°C using PLA-DA-Diol2000, glycerol and diisocyanate. In a 100 mL round-bottomed dry flask equipped with a nitrogen purge and magnetic stirring, 0.12g (0.0013mol) of glycerol, 4g (0,002mol) of PLA-DA-Diol (2000 g.mol⁻¹) and 1.05g (0.004mol) of H₁₂MDI were placed with 10mL of DMF. The mixture was magnetically stirred at 85°C until the total disappearance of isocyanate band absorption. The reaction was tracked by FTIR and stopped after 5 hours.

A specific PLA-Supra eq network (run 9) similar to the PLA-DA one was also synthesized. In a 100 mL round-bottomed dry flask equipped with a nitrogen purge and magnetic stirring, 0.18g (0.0021mol) of glycerol, 6.2g (0,0062mol) of PLA-Diol (1000 g.mol⁻¹), half the required quantity of H₁₂MDI (3.23g (0.0123mol)) and 0.15g (0.0246*10⁻²mol) of dibutyltin dilaurate were placed. The mixture was magnetically stirred at 125°C until homogenization. After homogenization, 0.74g (0.0123mol) of urea, 0.54 g (0.0062mol) of pentan-1-ol and the remaining H₁₂MDI (3.23g) were added to the mixture. The reaction was tracked by FTIR and stopped after 5 hours.

In a second part, double dynamic networks (DA+Supra) were prepared in two different ways: the first one consisted in the mixture of both PLA-DA _{eq} network and its similar PLA-Supra _{eq} network at 120°C in a 25mL flask; the heating was stopped after 5 minutes just after homogenization of the mixture; 3 mixtures called Mix 1, Mix 2 and Mix 3, were prepared with different molar ratio compositions (table 3).

The second approach concerns the synthesis of hybrid networks (run 10 and 11) using both a Diels-Alder adduct and supramolecular interactions (table 1). The synthesis of run 10 is given as an example: in a 100 mL round-bottomed dry flask equipped with a nitrogen purge and magnetic stirring, 0.08g (0.0009mol) of glycerol, 1.5g (0,0015mol) of PLA-Diol (1000 g.mol⁻¹), 0.16g (0.0027mol) of urea and 0.24g (0.0027mol) of pentan-1-ol were placed. The mixture was magnetically stirred at 125°C until homogenization. Once the temperature was stabilized, 1.43g (0.0054mol) of H₁₂MDI and 0.03g (0.0054*10⁻²mol) of dibutyltin dilaurate were added dropwise with 2 different syringes to the mixture. The reaction was tracked by FTIR and stopped after 5 hours.

Table 1. Reaction conditions for the synthesis of PLA networks with different stickers' mass fractions – Mn PLA-Diol = 500 g.mol⁻¹ (runs 1 to 7), and Mn PLA-DA-Diol = 2000 g.mol⁻¹ for run 8, Mn PLA-DA-Diol = 1000 g.mol⁻¹ for run 9 and 10 and Mn PLA-DA-Diol = 500 g.mol⁻¹ for run 11 - 125°C, 5h.

PLA-Supra	Formulation (mol) glycerol: urea :PLA-Diol:H12MDI:Pentanol	Stickers' Mass fraction	
Run 1	1: 3 :3:9:6	4.24*10-2	
Run 2	1:4:3:10:6	5.25*10-2	
Run 3	1:5:3:11:6	6.13*10-2	
Run 4	1: 6 :3:12:6	6.91*10-2	
Run 5	1: 9 :3:15:6	8.74*10-2	
Run 6	1:15:3:21:6	11.09*10-2	
Run 7	1: 21 :3:27:6	12.54*10-2	
Run 8*	1: 0 :1.5:3:0	0	
Run 9	1: 6 :3:12:3	5.25*10-2	
Run 10	1: 3 :1.5:6:1	5.25*10-2	
Run 11	1: 3 :1.5:6:1	6.90*10-2	

* run 8 was conducted at 85°C.

The stoichiometries of the reactants in the syntheses were fixed initially in order to obtain tailored structures but also to avoid chemical cross-linking in the supramolecular networks. In the first part of the study, a chemical network should not be obtained so the gel point of the reactive system should be higher than 1. The gel point was verified using the Macosko-Miller equation (equation 1) [38].

$$P_{gel}^2 = \frac{1}{r(f_{OH} - 1)(f_{NCO} - 1)}$$
 (Equation 1)

Where: f_{OH} and f_{NCO} are respectively the average alcohol and isocyanate functionalities.

$$f_{OH} = \frac{\sum n_i f_i^2}{\sum n_i f_i}$$
(Equation 2)
$$f_{NCO} = \frac{n_{NCO} * f_{NCO}^2}{n_{NCO} * f_{NCO}} = 2$$
(Equation 3)

 n_i and f_i are the molar quantity and the functionality of each alcohol reactant and n_{NCO} and f_{NCO} the molar quantity and functionality of isocyanate (i.e. f_i = 3 for glycerol, and f_{NCO} =2)

r is the molar ratio between alcohol and isocyanate functions, determined as followed:

$$r = \frac{n_{NCO}*f_{NCO}}{\sum(n_i*f_i)_{OH}}$$
(Equation 4)

3. CHARACTERIZATIONS.

¹H NMR analyses were performed with a Bruker Avance II spectrometer (250 MHz) using chloroform (CDCl₃) as solvent for most of the products, deuterated-DiMethylSulfOxide (DMSO) for the Diels-Alder bifunctional adduct and the N-HydroxyMethylMaleimide (HMM) and tetramethylsilane (TMS) as internal reference. FT-IR absorption spectra were recorded on a Nicolet Nexus spectrometer (500-4000 cm⁻¹) using ATR technique.

The thermal analyses of PLA-Diol, PLA-DA-Diol and PLA networks were performed with a TA Instruments Q10 Differential Scanning Calorimeter DSC. All the samples were analyzed in hermetically sealed pans within a temperature range going from -60°C to 160°C with a heating and a cooling rate of 10°C.min⁻¹. Transition temperatures (Tg) were evaluated from the data recorded during heating by identifying the inflection points.

Molten state rheological analyses were conducted with a stress controlled ANTON PAAR (MCR301) rheometer using parallel plate geometry with a 25mm diameter. Linear domains were first established for all the samples. The ramp temperature experiments were then performed under dynamic oscillation mode using a 1 rad.s⁻¹ frequency at a constant ramp temperature of 1 °C.min⁻¹. Experiments were performed in heating and cooling cycles between 30 and 150 °C. The frequency sweep tests were also performed at low and high temperatures within a frequency range of 10⁻² to 10² rad.s⁻¹.

III. RESULTS AND DISCUSSION

For reversible covalent bonding (DA reaction) and supramolecular bonding (hydrogen interactions), all the external factors (temperature, concentration, pressure, catalyst and surroundings) were kept constant. This allowed the obtainment of equivalent concentration and the same surroundings. Two series of networks were tailored; the only difference between them was the nature of the dynamic reaction. That was either a Diels-Alder adduct or a supramolecular sticker. Schematic structures are given in Scheme 1.



Scheme 1. Schematic and chemical structures representing the two different networks: Diels-Alder (run 8) and supramolecular (run 9).

For the Diels-Alder networks, a complete study was made previously [37], the synthesis and the followed approaches will be explained very briefly in this paper. Concerning the supramolecular networks, for a better control of the structure, a detailed study was established on this issue before going any further in the study of the two different systems.

PART A – Network synthesis

1. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF THE PLA-SUPRA SYSTEMS WITH DIFFERENT STICKER CONCENTRATIONS

Tri-dimensional PLA-Supra systems were synthesized considering the potential number of donor (N-H) acceptor (C=O) assembling groups and the constant of association (K_{ass} =95M⁻¹) determined by Ni et al. for similar systems [33]. The networks were synthesized by the reaction of urea and PLA-diols with isocyanate (Scheme 1). The stickers' concentration was varied by varying the mass fraction of sticker units in the systems (table 1).

CHARACTERIZATION OF PLA-SUPRAMOLECULAR NETWORKS

Solubility tests

Supramolecular interactions can allow the formation of an assembled polymer network under certain conditions. In general the presence of cross-linking polymers can be verified by solubility tests. In this work, except for run 1, all samples were insoluble in THF, indicating the possibility of a presence of networks. It is important to note that these tests are only indicative; other analyses were done to confirm the presence or the absence of networks.

Dynamic mechanical spectroscopy in the molten state

Dynamic mechanical properties of PLA-supra systems are studied in this part. The influence of stickers' mass fraction on reversibility temperatures was evaluated during heating and cooling cycles. Prior to that, frequency sweeps were conducted at low and high temperatures in order to confirm the cross-linking/de-cross-linking behavior of these materials.



Figure 1. Frequency sweep at 80 (left) and 140°C (right) for PLA-supramolecular system (run 6).

As an example, the moduli G' and G'' curves for run 6 is given in Figure 1. At low temperatures, the frequency sweep shows a viscoelastic behavior with a G' modulus completely independent from the frequencies, thus indicating the presence of a network. Meanwhile, a fluid-like (viscous liquid) behavior is observed at relatively high temperature, indicating the de-cross-linking of the studied system. These analyses confirm the network formation in these systems and also demonstrate the thermal-dependence and the reversibility of the PLA-supra systems.

In the next part, the thermal-dependence of these systems will be evaluated and the effect of the stickers' mass fraction on the reversibility temperatures will be studied. Dynamic temperature ramps were performed to determine the reversibility temperatures. This temperature correspond to the G'/G'' crossover point during temperature sweep, which is considered as the cross-linking (cooling cycle) and de-cross-linking (heating cycle) temperature for dynamic networks. [14, 33, 35, 37, 39-42]

Dynamic mechanical spectroscopy demonstrates that even for run 1, which was soluble, a network was obtained. The solubility could be easily explained. In fact, as supramolecular interactions can be sensitive to solvent, in this case solubility tests are no more indicative of the network formation since solvents are able to disrupt hydrogen bonding, depending on the solvent polarity and K_{ass} of the stickers.

To confirm the reversibility of cross-linking of these networks and their thermal dependence, temperature sweeps were conducted; the samples were subject to heating and cooling cycles. For run 6, as shown in Figure3, temperature sweeps consisted on a first increase of the temperature from 90°C to 140°C and then the temperature was lowered back to 90°C, G' and G'' values were monitored. The heating/cooling rate was 1°C.min⁻¹. Several heating/cooling cycles were made. Only two cycles are depicted in Figure 2. The breaking and reformation of the networks, evaluated as the G'/G'' cross-over point, was obtained at the same temperature.

It is also important to note that run 6 shows no hysteresis, with a G' modulus recovering the same values after being exposed to higher temperatures (above de-cross-linking temperature).



Figure 2. Dynamic temperature sweeps for the PLA-supramolecular systems (run 6) 1 rad.sec⁻¹ – heating and cooling cycle G': Filled symbols during heating (circles) and during cooling (diamonds). G": Empty symbols during heating (circles) and during cooling (diamonds).

Going from run 1 to run 7, the reversibility temperature increases with the stickers' mass fraction and increases from 50 to 113°C (Fig.3).



The glass transition temperatures determined by DSC are also reported in Figure 3.

Figure 3. De-cross-linking (T_{crossover}) and glass transition (Tg) temperatures versus stickers' mass fraction for PLA-supramolecular systems (runs 1-7)

Figure 3 shows clearly the influence of the Stickers' mass fraction on the reversibility temperatures; as expected, the increase of stickers' mass fraction increases the stickers' concentration in the system and consequently the reversibility temperatures. An equivalent effect of the stickers' concentration on Tg values was obtained and a parallel evolution of both T crossover and Tg was observed. The molar masses between cross-links were calculated for all the samples using equation 5.

$$M_c = \left(\frac{G'}{\rho_{Network}RT}\right)^{-1}$$
 Equation 5

Where,

 M_c is the molar mass between cross-links R is the perfect gas constant $8,314 \text{ J.mol}^{-1}K^{-1}$ G' is the storage modulus at 1 rad.sec^{-1} at T: temperature (Kelvin) ρ_{network} is the density of the network

Results concerning the PLA-Supra systems are quoted in table 2.

Run	T(°C)	G' (Pa)	$\mathbf{M}_{\mathfrak{c}}$ (kg.mol ⁻¹)	C nodes ($mol.g^{-1}$)
run 1	30	4.91E6	0.525	1.43E-04
run 2	50	1.36E7	0.202	2.28E-04
run 3	50	1.74E7	0.158	2.07E-04
run 4	80	1.91E6	1.574	2.01E-04
run 5	60	9.4E6	0.302	1.83E-04
run 6	90	5.75E6	0.538	1.41E-04
run 7	90	4.76E6	0.649	1.15E-04

Table 2. Thermomechanical properties of the obtained supramolecular networks

The maximum node concentrations (mole of cross-linking points per gram of networks) can be calculated supposing that all the supramolecular stickers are active and conduct to supramolecular bonds. In this case, the node concentration is defined by the glycerol concentration and can be calculated using equation 6.

$$C_{node} = \frac{n_{glycerol}*\rho_{network}}{total\,mass}$$
 Equation 6

The obtained values were depicted in Table 2.

In case all the supramolecular stickers were active and leaded to supramolecular bonds, the *G*' values should increase with the calculated node concentration. However, such evolution is not experimentally observed, showing clearly that, as expected and since hydrogen association based sticker are dynamic interactions, only a part of the used stickers leads to effective supramolecular links and this part is not equivalent in all the analyzed networks.

2. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SIMILAR DIELS-ALDER (RUN 8) AND SUPRAMOLECULAR (RUN 9) PLA NETWORKS

Two similar networks were produced. The theoretical mass between cross-links was respected to obtain similar structures but another important parameter should be considered, which is that the two systems have completely different kinetics. As reported in a precedent work [37], the Diels-Alder reaction needed a long maturation (aging) time (about 7-8 hours) to attain the maximum conversion. While supramolecular interactions maturation is completed in less than 2 hours.

In addition, for these two reactive systems that have equivalent architecture, the observed *G*' values were higher for the supramolecular network compared to those measured for Diels-Alder reaction based network. Here also, even if the calculated node concentration is the same for the two networks, the used supramolecular stickers lead to more active links than the equivalent Diels-Alder adducts.

PLA-DA EQ NETWORK - Synthesis and characterization

The PLA-DA _{eq}. network (run 8) was synthesized using a PLA-DA-Diol oligomer with a molar mass of 2000 g.mol⁻¹; this network was tailored to be compared, later in the study, to the PLA-Supra _{eq}. network.

The network formation and its reversibility were confirmed and proved by dynamic mechanical spectroscopy thanks to frequency sweeps at low and high temperatures. Furthermore, a temperature ramp was conducted to determine the temperature of reversibility. This temperature will be compared to that of similar supramolecular networks (run 9). This system shows a crossover point at 119°C corresponding to the reversibility temperature of the Diels-Alder system.

PLA-SUPRA EQ. NETWORK - Synthesis and characterization

This network (run 9) was synthesized in two steps for a better control of the structure and in order to place the urea molecules in the extremities; glycerol, PLA-diol (1000 g.mol⁻¹) and half the quantity of isocyanate were first introduced in the reactor. In a second time, the urea, the remained isocyanate and the mono-alcohol were added. The stickers' mass fraction was calculated for this system and was in the order of 5.25*10⁻² that of run 2.

The network formation and its reversibility were confirmed and proved by dynamic mechanical spectroscopy thanks to frequency sweeps at low and high temperatures. A temperature ramp was also conducted to determine the temperature of reversibility.

This system shows that for a similar system to the PLA-DA_{eq} network, the reversibility temperature falls from 119 to 62°C when supramolecular interactions are used. This was expected since the association constant for the supramolecular system is lower than that of the Diels-Alder system.

In this first part, different networks were synthesized, the reversibility and the thermaldependence of these systems were noted and the effect of the stickers' mass fraction was evaluated for the supramolecular networks. In the next part, a comparative analysis of dynamic covalent bond and supramolecular-based networks is proposed.
PART B Equivalence between dynamic covalent and supramolecular-based networks

Two different approaches were used in this part to associate Diels-Alder and supramolecular interactions.

The first approach consisted in the elaboration of similar Diels-Alder and supramolecular interpenetrated networks. In the second approach, both supramolecular interactions and Diels-Alder reactions were used in the same hybrid network.

1. INTERPENETRATED NETWORKS (PLA-SUPRA EQ + PLA-DA EQ)

For the first approach, 3 blends (mix 1-3) were produced by mixing the synthesized PLA-DA _{eq} network (run 8) with the PLA-Supra _{eq} one (run 9) (scheme 2); since the same polymer is used, homogeneous blends with a unique glass transition temperature were expected.





Hybrid systems

Scheme 2. Schematization of interpenetrated and hybrid networks

The equivalence of these two different networks was evaluated by comparing the reversibility temperatures of the blends to those of the pure networks. The blends were produced following the proportions given in table 3.

 Table 3. Proportions of the blends and hybrids and their corresponding measured and calculated reversibility

 temperatures

Mixtu	re (PL	Proportions* .A-Supra _{eq} – PLA- DA _{eq})	Tg °C	ulated Me	T crossover °C	G (Pa	(a)	Mc (Kg.mol ⁻¹)
Run	8	0-1	25		119	2.36	5E6	1.202
Mix	1	0.5 – 0.5	42/44		93 /90	3.93	BE6	0.732
Mix2	2	0.33 – 0.66	38/37		100/100	3.87	'E6	0.733
Mix	3	0.66 – 0.33	47/49		89/81	1.51	.E6	1.822
Run	9	1-0	63		62	8.19	9E6	0.325
Runs	Mn pla (g.mol ⁻¹)	Proportion (PLA-Supra _{eq} - PL	s A-DA _{eq})	Sticker's mass fractions	Tcrossover (Measured)	G' (Pa)	Mc (kg.mol ⁻¹)	Cnodes
10	1000	0.66 – 0.33		5.25*10-2	89°C	7.00E6	0.405	2.86E-4
11	500	0.66 – 0.33		6.90*10-2	96°C	3.29E6	0.810	3.77E-4

*PLA-DA_{eq} from run 8 and PLA-Supra_{eq} from run 9.

The calculated reversibility temperatures and Tg were obtained using an additivity law (equation 7).

$$T_{mix} = n_1 T_1 + n_2 T_2 \quad \text{(Equation 7)}$$

Where: T_{mix} , T_1 and T_2 are the respective temperatures of the mixture, compound 1 and compound 2, n_1 and n_2 are the molar fractions of compounds 1 and 2.

In order to compare the calculated values of T_{crossover} with experimental values, dynamic temperature ramps were conducted. For each blend, a unique and fairly sharp de-cross-

linking transition was obtained as well as a unique Tg (table 3) which was observed for the mixtures, showing that the interpenetrated networks were homogeneous. Furthermore, the experimental Tg and de-cross-linking temperature values were consistent with those calculated from the additivity law.

Concerning Tg, the observed trend is conventional and was expected. Regarding the reversibility, to our knowledge, these results were not previously reported. These results confirm that the both used dynamic interactions have equivalent contributions in the final dynamic behavior of the obtained material, proportionally to their concentrations and association constants.

2. HYBRID NETWORKS SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION

A second approach was used to confirm the previous conclusions; it consisted in the preparation of hybrid networks containing simultaneously supramolecular interactions and Diels-Alder reactions (scheme 2). Two different networks were synthesized in this part (runs 10 and 11, table 3). The stickers' mass fraction was calculated for these systems. Run 10 was tailored to be similar to Mix 3 (same proportions and stickers' concentration) in order to make a comparison between these two similar networks synthesized using two completely different approaches.

Dynamic temperature ramps were performed to identify reversibility temperatures (G'/G'' cross-over point). Results are depicted in table 3. Temperature sweep showed only one reversibility temperature at 89°C for run 10 (table 3), which contains 66mol% supramolecular interactions and 33mol% Diels-Alder reactants. Compared to the interpenetrated network which contains similar proportions (mix 3) as well as the same sticker's concentration, a similar reversibility temperature was obtained.

The reversibility temperature does not depend only on the proportions of dynamic interaction but also on their concentration as verified by comparing runs 10 and 11. With the same PLA-Supra_{eq} - PLA-DA_{eq} proportions, the reversibility temperature increased with stickers' concentration.

For run 11, where an hybrid network was prepared with the same proportions of dynamic interactions than for run 10 but with a higher sticker concentration, the reversibility temperatures increased as expected to 96 °C. This shows once again the equivalence between supramolecular interactions and Diels-Alder reactions. Both dynamic interactions participate to the network's construction in relation with their concentration and association constant.

Since equivalent thermo-mechanical evolutions were obtained for the specimens from runs 10 and 11. Figures representing run 10 were given as examples to confirm the results concerning the dynamic behavior of these networks. Frequency sweep experiments were made at different temperatures. Results for run 10 are depicted in Figures 4 and 5.



Figure 4. Storage moduli versus frequency for the hybrid systems (DA+supra simultaneously) (run 10).Frequency sweeps were performed at 60, 86, 97.3, 104 and 130°C.

Figure 4 depicts the behaviors of the hybrid system at different temperatures. As temperature increases, a drop-off in the storage modulus (G') occurs. At low temperature (60°C) the behavior of run 10 is that of a typical cross-linked polymer [43], showing a high and constant value for G' independently of frequencies (plateau). At the highest temperature (130°C), low values of G' indicate a liquid-like behavior of the material. As the used interactions (DA and supra) are dynamic, they are in constant breaking and reforming over temperature scales directed by the kinetics of DA and supramolecular interactions and also by the mobility restrictions [44], where steric effect plays an important role.



Figure 5. Storage (filled symbols) and loss (open symbols) modulus versus frequency for the hybrid systems (DA+supra simultaneously) (run 10). Frequency sweeps were performed at temperatures below (60°C), near (86°C), and above (130°C) the gel-point temperature (90°C)

Different mechanical properties of these dynamic materials were observed thanks to rheometry (Fig. 4 and 5). This could be used to analyze the sol and gel states of these systems. When run 10 was heated to 130°C above the gel temperature, the viscous modulus (loss modulus, G'') was greater than G' modulus, characteristic of a liquid-like sol. While, G' modulus is greater than the G'' modulus at 60°C for all the frequency range and for most of the frequency range at 86°C, characteristic of a solid-like gel [45]. At 86°C storage and loss moduli exhibit similar behavior at low frequencies, indicating that the material is near the gel-point. Also a liquid-like scaling at low frequencies was observed due to network relaxation.

IV. CONCLUSION

Double dynamic PLA-based networks were successfully prepared using two different types of dynamic assemblies: dynamic covalent reaction (Diels-Alder reaction) and supramolecular associations (hydrogen bonding). The effect of the proportions of each dynamic reaction on the final double dynamic networks T_{crossover} and Tg was evaluated. Thermoreversible PLA-based networks were prepared with predictable T_{crossover} using controlled proportions of stickers and DA adducts.

REFERENCES

- [1] Lehn, J.-M. Prog. Polym. Sci. 30, 814-831 (2005).
- [2] Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R. L.; Sanders, J. K. M.; Stoddart, J. F. Angew. Chem. Int. 41, 898-952 (2002).
- [3] Roy, N.; Buhler, E.; Lehn, J-M. Polym. Int. 63, 1400-1405 (2014).
- [4] Araya-Hermosilla, R.; Broekhuis, A. A.; Picchioni, F. Eur. Polym. J. 50, 127-134 (2014).
- [5] Corbett, P.T.; Leclaire, J.; Vial, L.; West, K.R.; Wietor, J-L.; Sanders J.K.M.; Otto, S. *Chem. Rev.* 106, 3652–3711, (2006).
- [6] Cougnon, F. B. L.; Sanders, J. K. M. Acc. Chem. Res. 45, 2211-2221, (2012).
- [7] Zeng, C.; Seino, H.; Ren, J.; Hatanaka, K.; Yoshie, N. Polymer 54, 5351–5357, (2013).
- [8] Wei, H. L.; Yang, Z.; Zheng, L. M; Shen, Y. M. Polymer 50, 2836–2840, (2009).
- [9] Gyanwali, G.; Hodge, M.; White, J. L. Polymer 54, 2257-2263, (2013).
- [10] Ikkala, O.; ten Brinke, G. Science 295, 2407-2409, (2002).
- [11] Zhao, L. H.; Png, R. Q.; Zhuo, J. M.; Wong, L. Y.; Tang, J. C.; Su, Y. S.; Chua, L. L. Macromolecules 44, 9692-9702 (2011).
- [12] Yan, J.; Li, W.; Zhang, A. Chem. Commun. 50, 12221-12233 (2014).
- [13] Burnworth, M.; Rowan, S. J.; Weder, C. Macromolecules 45, 126-132 (2012).
- 14] Nair, K.P; Breedveld, V.; Weck, M. Multiresponsive Macromolecules 44, 3346-3357 (2011).
- ^[15] Zare, P.; Stojanovic, A.; Herbst, F.; Akbarzadeh, J.; Peterlik, H.; Binder, W. H. Macromolecules

45, 2074-2084 (2012).

- [16] Armstrong, G.; Buggy, M. J. Mater. Sci. 40, 547-559 (2005).
- [17] Lange, R. F. M.; Van Gurp, M.; Meijer, E. W. J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem. 37, 3657-3670
 (1999).
- [18] Wang, Y. J.; Tang, L. M. Prog. Chem. 18, 308-316 (2006).
- [19] Chen, X.X.; Dam, M.A.; Ono, K.; Mal, A.; Shen, H.B.; Nutt, S.R.; Sheran, K.; Wudl, F. Science
 295, 1698–1702 (2002).
- [20] Jonas, A. M.; Glinel, K.; Oren, R.; Nysten, B.; Huck, W. T. S. *Macromolecules* 40, 4403–4405
 (2007).
- [21] Tizzotti, M.; Creuzet, C.; Labeau, M.-P.; Hamaide, T.; Boisson, F.; Drockenmuller, E.; Charlot,
 A.; Fleury, E. *Macromolecules* 43, 6843–6852 (2010).
- [22] Chen L.; Tian Y-K.; Ding Y.; Tian Y.-J.; Wang F. Macromolecules 45, 8412–8419 (2012).
- [23] Schaeffer, G.; Buhler, E.; Candau, S. J.; Lehn, J-M. Mocromolecules 46, 5664-5671 (2013).
- [24] Roy, N.; Buler, E.; Lehn, J-M. Polym. Int. 1400-1405 (2014).
- [25] Black, S. P.; Sanders, J. K. M.; Stefankiewicz, A. R. Chem. Soc. Rev. 1861-1872 (2014).
- [26] Xu, J-F.; Chen, Y-Z.; Wu, L-Z.; Tung, C-H.; Yang, Q-Z. Org. Lett. 15, 6148-6151 (2013).
- [27] Gheneim, R.; Perez-Berumen, C.; Gandini, A. Macromolecules 35, 7246–7253 (2002).
- [28] Gandini, A. Prog. Polym. Sci. 38, 1-29 (2013).

- [29] Zeng C.; Seino H.; Ren J.; Hatanaka K.; Yoshie N. Macromolecules 46, 1794–1802 (2013).
- [30] Scheltjens, G.; Diaz, M.M.; Brancart, J.; VAN Assche, G.; Van Mele, B. *React. Funct. Polym.* 73, 413-420 (2013).
- [31] Ishida, K.; Furuhashi, Y.; Yoshie, N. Polym. Degrad. Stab. 110, 149-155 (2014).
- [32] Postiglione, G.; Turri, S.; Levi, M. Prog. Org. Coat. 78, 526-531 (2015).
- [33] Ni, Y.; Becquart, F.; Chen, J.; Taha, M. Macromolecules 46, 1066–1074 (2013).
- [34] Tawney, P.O.; Synder, R.H.; Conger, R.P.; Leibbrand, K.A.; Stiteler, C.H.; Williams, A.R. J. Org. Chem. 26, 15-21 (1961).
- [35] Okhay, N.; Mignard, N.; Jegat, C.; Taha, M. Des. Monomers Polym. 16, 475-487 (2013).
- [36] Jegat, C.; Mignard, N. Polym. Bull. 60, 799-808 (2008).
- [37] Djidi, D.; Mignard, N.; Taha, M. Thermosensitive polylactic-acid-based networks. *Ind. Crops Prod.* 2014 Article in press http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.09.035
- [38] Macosko, C.W.; Miller, D.R. Macromolecules 9, 199-206 (1976).
- [39] Mallek, H.; Jegat, C.; Mignard, N.; Abid, M.; Abid, S.; Taha, M. J. Appl. Polym. Sci. 129, 954-964 (2013).
- [40] Marref, M.; Mignard, N.; Jegat, C.; Taha, M.; Belbachir, M.; Meghabar, R. Polym. Int. 62, 87-98
 (2013).
- [41] Mignard, N.; Okhay , N.; Jegat, C.; Taha, M. J. Polym. Res. 20, 233-246 (2013).
- [42] Okhay, N.; Mignard, N.; Jegat, C.; Taha, M. React. Funct. Polym. 73, 745-755 (2013).
- [43] Ferry, J.D. (1980) Viscoelastic properties of Polymers. 3 ed. (John Wiley and Sons).
- [44] Adzima B.; Aguirre H.A.; Kloxin C.; Scott T.; Bowman C. Macromolecules 41, 9112-9117 (2008).
- [45] Nijenhuis, K.T. Adv. Polym. Sci. 130 (1997).

CHAPITRE 4

Réseaux thermoréversibles à base d'acide polylactique : Bioconjuguaison de l'acide polylactique avec le glutathion

Après avoir démontré qu'il était possible d'associer les deux types d'interactions dynamiques pour la confection de réseaux réversibles avec des températures de réversibilité prédictibles et modulables, dans le chapitre 4, nous allons nous intéresser à la bioconjugaison du PLA avec une molécule biologique, et profiter du fait que la molécule biologique soit génératrice de liaisons hydrogène pour la formation d'un réseau polymérique physique. Le PLA a été bioconjugué avec le glutathion dans une procédure en masse sans solvant. Des réseaux thermoréversibles physiques ont été obtenus dans un premier temps, grâce aux interactions supramoléculaires entre les molécules de glutathion. Des interactions covalentes dynamiques ont été ensuite introduites dans la synthèse du réseau en utilisant un adduit Diels-Alder porteur de deux fonctions hydroxy. Les propriétés des réseaux obtenus étaient analysées et discutées en fonction des structures et des proportions en connecteurs supramoléculaires et Diels-Alder introduits durant la synthèse. Des matériaux transparents ont été obtenus, leurs propriétés thermomécaniques ainsi que leur capacité à s'auto-réparer ont été évaluées par spectroscopie mécanique dynamique et par des tests de tractions. Les températures de réticulation/dé-réticulation mesurées sont très variées (de 36°C à 112°C). Les matériaux obtenus montrent une autoréparation à température ambiante et sans aucun stimulus externe.

POLYLACTIC ACID BIOCONJUGATED WITH GLUTATHIONE: THERMO-REVERSIBLE NETWORKS

Dalila Djidi, Nathalie Mignard, Mohamed Taha

Université de Lyon, 42023, Saint-Etienne, France

CNRS, UMR 5223, Ingénierie des Matériaux Polymères, 42023, Saint-Etienne, France

Université de Saint-Etienne, Jean Monnet, 42023, Saint-Etienne, France



ABSTRACT

Polylactic acid was bioconjugated with glutathione in a solvent-free one step process. Thermo-reversible networks were first obtained as a consequence of the supramolecular interactions induced by glutathione moieties. Then dynamic covalent reactions were added to the networks' synthesis process using dialcohol-functionalized Diels–Alder (DA) adducts. The main properties of these networks were analyzed in relation with their structures and the proportions of supramolecular and DA reactions. The thermomechanical properties of the obtained transparent materials and their healing efficiency were evaluated by dynamic mechanical spectroscopy and tensile analyses. Cross-linking / de-cross-linking temperatures varied from 36°C to 112°C. The obtained networks showed self-healing ability without external stimuli.

I. INTRODUCTION

The interest in polymer bioconjugation has been growing widely recently as it is a reliable approach for the creation of new and innovative materials, tuning their properties according to the desired applications. These materials are principally used in the field of synthetic scaffolds, controlled-release, drug carrier systems and other biomedical fields. They also represent an essential subject in pharmaceutical chemistry¹⁻⁷. Different strategies were used to conjugate polymers to biomolecules^{8, 9}. These methods are common in the area of macromolecular architecture. They implement (i) bioconjugation by coupling, (ii) direct polymerization from a biomolecule, (iii) inverse bioconjugation approach, (iv) functional monomers and macromonomers and although bioconjugation is by definition a covalent linkage (v) non-covalent bioconjugation has been developed during the last few years. Different polymers were studied¹⁰⁻¹³. Among all the polymers used for bioconjugation, Polyethylene glycol (PEG) is the most used^{3, 14-17} principally because of its highly hydrophilic character and his ability to protect against protein enzymatic degradation^{18, 19}. PLA is often used in bioconjugation as a copolymer with a hydrophilic monomer²⁰⁻²².

Peptides and proteins represent the most often conjugated biomolecules^{3, 15, 23}. Besides, their bioconjugation may confer to materials specific properties thanks to the presence of hydrogen bonds in the biological component. One can take advantage from these effects for the design and preparation of new bioconjugated polymer networks with controlled cross-linking and de-cross-linking properties, self-healing ability and so on. In order to modulate the properties of such materials, supplementary dynamic links can be added.

In this study, glutathione (GSH) tripeptide was chemically conjugated to multi-branched PLA oligomers (2, 3 and 5 arms allowing the formation of supramolecular networks. In a second part, these supramolecular networks were reinforced by Diels-alder adduct in order to obtain double dynamic networks. Thermomechanical properties and self-healing ability of reversible networks were studied.

II. EXPERIMENTAL

1. **Reagents.**

L-Lactide (from PURAC, PURASORB) with a molecular weight of 144.13 g mol⁻¹ was used. 4,4'-methylene bis(cyclohexylisocyanate) (H₁₂MDI, mixture of isomers, 90%), L-glutathione reduced (≥98%), maleimide (98%), glycerol (99%), 1,4-butanediol (98%), xylitol (≥99%), formaldehyde (solution 37wt.% in water), catalysts: tin(II)2-ethylhexanoate (Stannous octoate - Sn(oct)2) (95%), Dibutylin dilaurate(95%) and different solvents: chloroform, dimethylformamide (DMF), and ethanol were purchased from SIGMA ALDRICH. The furfuryl alcohol (98%), was purchased from ACROS ORGANICS, and other solvents, tetrahydrofuran (THF), dimethyl sulfoxide (DMSO), petroleum ether and ethyl acetate from CARLO ERBA. Glycerol was dehydrated by 3 Å molecular sieves (rod shape, size 1/16 inch, Fluka) for 48 hours. All the other reagents were used as received without further purification.

2. SYNTHESIS.

BIFUNCTIONAL DIELS-ALDER ADDUCT SYNTHESIS. The Diels-Alder adduct was obtained from an equimolar ratio of N-HydroxyMethylMaleimide (HMM) and Furfuryl Alcohol (FAl). In a first step, the HMM was synthesized according to Tawney et al.'s protocol²⁴. The bifunctional Diels-Alder adduct was then prepared as previously described²⁵ with a 76% yield and $T_{m (DSC)} = T_{rDA} = 141^{\circ}C^{26}$.

SYNTHESIS OF PLA-DIOLS. PLA oligomers with different molar masses (3000, 2000 and 800 g.mol⁻¹) were synthesized by ring opening polymerization of L-lactide initiated with butanediol as described in a previous work²⁷.

POLYMER NETWORK FORMATION. Bi, tri and penta-functional PLA networks were formed by conjugation of glutathione through the condensation reaction between NCO and amine functions (Scheme 1) in DMSO. Multi-alcohols (glycerol and xylitol), PLA-Diol, H₁₂MDI and catalyst were first dissolved in 10mL of DMSO in a round-bottomed flask at 80°C. After the homogenization of the mixture, temperature was decreased to room temperature and glutathione was then added. Tri (Scheme 1) and penta-hybrid networks were also synthesized adding dihydroxy-Diels-Alder adduct to the previous reagents. The reagents' proportions are given in table 1.

For more details on the protocol, the synthesis of run 4 is given as an example. In a 100 mL round-bottomed dry flask equipped with a nitrogen purge and magnetic stirring, 0.18g (0.0020mol) of glycerol, 4.72g (0,0059mol) of PLA-Diol (800 g.mol⁻¹), 3.15g (0.0119mol) of H₁₂MDI and 0.07g (0.0119*10⁻²mol) of dibutyltin dilaurate were dissolved in 10mL of DMSO. The mixture was magnetically stirred at 80°C until homogenization. Once the mixture homogenized, the temperature was decreased to room temperature and 1.84g (0.006mol) of glutathione were added to the mixture. The reaction was tracked by FTIR and stopped after the total disappearance of the isocyanate absorption band at 2200cm⁻¹. The viscous product obtained was then dried under vacuum at 40°C for 72h. After drying a transparent product was collected.



Scheme 1. Schematic and chemical structure representing runs 4 and 6 and the condensation reaction between H12MDI and glutathione.

Burne	Formulation (mol)	Multialachal	DI A arms much an	Mn (PLA) (g.mol-1)	
Kuns	Multialcohol:PLA:H12MDI:Glu:DA	Wuttalconol	PLA arms number		
Run 1	0:1:2:2:0	None	2	800	
Run 2	0:1:2:2:0	None	2	2000	
Run 3	0:1:2:2:0	None	2	3000	
Run 4	1:3:6:3:0	Glycerol	3	800	
Run 5	1:5:10:5:0	Xylitol	5	800	
Run 6	1:3:6:2:1	Glycerol	3	800	
Run 7	1:5:10:2:3	Xylitol	5	800	

Table 1. Reaction conditions for the synthesis of PLA networks with different formulations: 80°C, 5h.

3. CHARACTERIZATIONS.

 FT-IR absorption spectra were recorded on a Nicolet Nexus spectrometer (500-4000 cm⁻¹) using ATR technique.

- The thermal analyses of PLA-Diol and PLA's networks were performed with a TA Instruments Q10 Differential Scanning Calorimeter DSC. All the samples were analyzed in hermetically sealed pans, in a temperature range of -60°C to 160°C, with a heating and a cooling rate of 10°C.min⁻¹. Transition temperatures (Tg) were evaluated from the data recorded during heating by identifying the inflection points.
- Molten state rheological analyses were conducted with a stress controlled ANTON PAAR (MCR301) rheometer using 25mm diameter parallel plate geometry. The gap between plates was around 2 mm. Linear domains were first established for all the samples. The ramp temperature experiments were then performed under dynamic oscillation mode using a 1 rad.s⁻¹ frequency at a constant ramp temperature of 1 °C.min⁻¹. Experiments were performed in heating and cooling cycles, between 30 and 150 °C. The frequency sweep tests were also performed at low and high temperatures at frequency ranges of 10⁻² and 10² rad.s⁻¹.
- Self-healing tests were performed by cutting samples in the middle. The two broken surfaces were then immediately reassembled, subjected to a gentle manual pressure, and stored at room temperature for 24 hours in a controlled atmosphere (25°C, 60% of humidity) without any continued pressure.
- Tensile analyses were recorded with a Shimadzu Autograph AGS-X series. 1 BB NF EN ISO 527-2 norm dumbbell-shaped specimens were used in tensile testing. The sample's length between two jaws was about 50 mm. For the self-healing efficiency tests, the crosshead speed was controlled at 10mm.min⁻¹.

III. RESULTS AND DISCUSSION

Dynamic and double dynamic bioconjugated networks obtained thanks to supramolecular interactions and the reversible Diels-Alder reaction were prepared and analyzed here. Materials with different structures and concentrations of sticker and/or Diels Alder adduct were synthesized. Glutathione was conjugated to PLA-based structures using the condensation reaction between residual isocyanate functions of the PLA prepolymers and the glutathione amine function. Glutathione, beside its important antioxidant character, contains several donor and acceptor groups. These donor and acceptor groups participate to the establishment of a supramolecular network. This point will be first developed.

1. Synthesis and characterization of supramolecular bioconjugated networks

Bi, tri and penta-glutathione functionalized PLA-based structures were synthesized in this part (run 1-5). Their synthesis is developed in the experimental part; reaction conditions are described in Table 1. An example of structure is given in Scheme 1.

Supramolecular interactions provided by the glutathione molecules can allow the formation of an assembled polymer network under certain conditions. In general, the presence of cross-linking polymers can be verified by solubility tests. In this work, at room temperature all samples were insoluble in DMSO, a good solvent for all the reactants, indicating the possibility of a presence of networks. It is important to note that these tests are only indicative; other analyses were done to confirm the presence or the absence of networks.

Dynamic mechanical spectroscopy in the molten state

Dynamic mechanical properties of supramolecular bioconjugated network systems are studied in this part. The influence of structure dimensions on reversibility temperatures was evaluated during heating and cooling cycles. Prior to that, frequency sweeps were conducted at low and high temperatures in order to confirm the cross-linking/de-crosslinking behavior of these materials.



Figure 1. Frequency sweep for supramolecular bioconjugated system (run 4)

a. at 30°C and **b.** at 100°C

At low temperatures (Fig. 1.a), the frequency sweep shows the behavior of a cross-linking material with a G' modulus independent from the frequencies, thus indicating the presence of a network, the G' modulus being always higher than the G'' one. Meanwhile, a liquid-like behavior is observed at higher temperature (100°C) (Fig. 1.b), indicating the de-cross-linking of this system. These analyses confirm the network formation in these systems and also demonstrate the thermal-dependence and the reversibility of the supramolecular bioconjugated systems.

In the next part, the thermal-dependence of these systems will be evaluated and the effect of structure dimensions on the reversibility temperatures will be studied.

Dynamic temperature ramps were performed to determine the reversibility temperatures as shown in Figures 2 and 3.

Dynamic mechanical spectroscopy (run 1-3) demonstrates that networks were obtained even when bi-functionalized (linear) oligomers were used. To explain this experimental fact, it should be considered that more than two glutathione units were gathered together thanks to secondary interactions. These assemblies represent the cross-linking points, connecting more than two chains and leading to three-dimensional assemblies (Scheme 2).

Besides, dynamic mechanical spectroscopy indicated that the main properties of these materials, based on difunctional polymers assemblies (runs 1-3), were influenced by the PLA molar masses (Table 2). Figure 2 shows an example (run 2) of the moduli evolution with temperature. The crossover of G' and G'' moduli represents the cross-linking/decross-linking temperature of the network and is of 80°C for run 2; this temperature is different for the others networks (runs 1 and 3).



Run 2 – $T_{crossover} = 80^{\circ}C$

Figure 2. Dynamic temperature sweeps for the supramolecular bioconjugated system (run 2) at 1 rad.sec⁻¹ -

first heating cycle



Scheme 2. Multiple hydrogen bonding in glutathione molecules.

In order to study the influence of the prepolymer's architecture on the thermomechanical properties, two different systems were created using the same PLA as for run 1 (800 g.mol⁻¹) with a view to obtaining low reversibility temperatures. Runs 4 and 5 were synthesized using glycerol and xylitol as multi-alcohol respectively.



Figure 3. Dynamic temperature sweeps for the supramolecular bioconjugated systems (run 4 and 5) at 1 rad.sec⁻¹ - first heating cycle

The obtained results concerning runs 4 and 5 (Fig. 3) show that the structure does not influence the temperatures of reversibility; for tri-armed and penta-armed structures, the same temperature of reversibility was obtained. However, a clear difference in the modulus values was noticed here. In fact, run 4 shows higher modulus values (~10⁴) than

run 5 (~10¹). This could be explained by the important steric effect that can be observed in the penta-armed structure.

Crossover temperatures representing the cross-linking/de-cross-linking temperatures of the prepared networks are between 37 and 80°C. These low temperatures allow the use of these materials in various applications in biomedical fields. However, 80°C may be too low for several other applications; it is possible to increase the crossover temperature using additional dynamic reactions via Diels-alder reaction²⁷. This will be examined in the next part.

2. Synthesis and characterization of hybrid bioconjugated networks

To prepare hybrid bioconjugated networks, glycerol and xylitol were used (run 6 and 7). The glutathione arms number was fixed to two for both systems. A furan/maleimide Diels-Alder adduct was used to bring an additional dynamic covalent bonding to these systems. The DA arms/glutathione arms ratios were fixed to 1:2 and 3:2 respectively in runs 6 and 7.

The thermal-dependence of these systems was evaluated by dynamic mechanical spectroscopy.

The networks showed a unique Tg measured by DSC and also only one sharp $tan(\delta)$ by dynamic mechanical spectroscopy. This demonstrated clearly that the obtained networks were homogeneous (1 phase).



Figure 4. Dynamic temperature sweeps for the supramolecular bioconjugated systems (run 6 and 7) at 1 rad.sec⁻¹ - first heating cycle

Figure 4 shows results concerning hybrid double dynamic networks. The reversibility temperatures increased dramatically compared to those measured for equivalent supramolecular networks. The same evolution was observed concerning the modulus values. In fact, storage modulus values increase by two decades in both systems compared to runs 4 and 5. In hybrid double dynamic networks, the steric effect of the penta-armed structure was confirmed, since it shows reversibility temperatures lower than the tri-armed structure in spite of having 2 additional DA adduct moieties. An equivalent evolution was obtained in a previous study²⁷.

The molar mass between cross-links was also calculated for all the samples according to the following equation:

$$M_c = \left(\frac{G'}{\rho_{Network}RT}\right)^{-1}$$
 (Equation 1)

Where,

 M_c is the molar mass between cross-links

R is the perfect gas constant

G' is the storage modulus at the plateau at 1 rad.sec⁻¹ at T: temperature

 $\rho_{network}$ is the density of the network

The thermomechanical properties of the obtained networks are quoted in Table 2.

Run	Tg (°C)	Tcrossover (°C)	G' (Pa)*E-5	Mc (kg.mol ⁻¹)
run 1	-25	50	6.54	3.95
run 2	-14	80	20.30	1.27
run 3	-13	76	3.00	8.60
run 4	-29	36	4.21	6.13
run 5	-47	37	0.00612	4217.12
run 6	-27	112	37.50	0.69
run 7	-32	86	0.361	71.49

Table 2. Thermomechanical properties of the obtained networks

For linear systems (run 1-3), Mc values show that for run 1 and 3 chain extension occurs. In fact, Mc values were 5 and 2.5 times bigger than the used PLA Mn for run 1 and 3 respectively. In contrast with that, the Mc value concerning run 2 was smaller than used PLA Mn, this could be explained by the presence of supplementary physical links.

DSC analysis shows that the glass transition temperature (Tg) of each of the studied networks was below room temperature. In linear systems (runs 1-3) Tg values tended to increase with the PLA molar masses. For runs 4 and 5 compared to runs 6 and 7, Tg values increased when DA adducts were introduced (Table 2), showing that the network

was stronger with DA adducts. Also it can be noticed that Tcrossover value increases when DA adducts were added and denser networks were obtained (Mc decreased).



Self-healing tests

Figure 5. Self-healing tests for runs 2 and 6 at room temperature.

Self-healing tests were performed on two samples (runs 2 and 6). As shown in figure 5 the samples were broken in the middle and then healed by manually reassembling the broken pieces together. The reassembled samples were then left at room temperature for 24 hours without application of any pressure.

The healing efficiencies of these materials were determined from tensile analyses (Fig. 6). Comparison of the stress-strain curves of the healed samples corresponding to runs 2 and 6 and their original unbroken samples (Fig. 5) demonstrate that the healed samples show practically the same tensile profile as the original unbroken samples. The healing efficiency was then evaluated as the ratio of the toughness of the repaired samples to that of the original sample.

Table 3. Characteristics of run 2 and 6 healed and unbroken samples.

Commute	Young's modulus	Ultimate strength	Elongation at break
Sample	MPa	MPa	%
Run2 unbroken	6.450	0.27	75
Run2 healed	4.820	0.25	32
Run6 unbroken	4.140	0.06	118
Run6 healed	3.840	0.05	39



Figure 6. Stress-strain curves of run 2 - comparison between healed (dark line) and unbroken (gray line) samples.

The healing efficiencies of runs 2 and 6 were of 43% and 33% respectively (Table3). These unoptimized original results open up interesting outlooks for these new smart materials.

IV. CONCLUSION

Using a peptide in order to synthesize bioconjugated materials allowed the formation of a reversible physical network thanks to hydrogen interactions between glutathione molecules. On top of that, using this peptide in a Diels-Alder based network allowed the formation of an interesting and denser double dynamic system and offers the possibility

to create novel conjugated PLA as self-healing materials. The healing efficiency of these materials was about 43% after just 24 hours of repair at room temperature and without pressure.

REFERENCES

- [1] Duncan, R. (2003) The drawing era of polymer therapeutics. Nature Rev. Drug Discov. 2, 347-360
- [2] Langer, R.; Tirrell, D.A. (2004) Designing materials for biology and medicine. Nature. 428, 487-492
- [3] Veronese, F.M. (2001) Peptide and proteins PEGylation : a review of problems and solutions.*Biomaterials*. 22, 405-417
- [4] Zalipsky, S. (1995) Chemistry of polyethylene glycol conjugates with biologically active molecules. *Adv. Drug Del. Rev.* 16, 157-182
- [5] Zhang, S. (2003) Fabrication of novel biomaterials through molecular self-assembly. *Nature Biotech.* 21, 1171–1178
- [6] Tu, R.S.; Tirrell, M. (2004) Bottom-up design of biomimetic assemblies. *Adv. Drug. Del. Rev.* 56, 1537–1563
- [7] Whitesides, G.M. (2005) Nanoscience, nanotechnology, and chemistry. Small 1, 172–179
- [8] Lutz, J-F.; Börner, H. G. (2008) Modern trends in polymer bioconjugates design. *Prog. Polym. Sci.* 33, 1-39
- [9] Börner, H. G. (2009) Strategies exploiting functions and self-assembly properties of bioconjugates for polymer and materials sciences. *Prog. Polym. Sci.* 34, 811-851.
- Khandare, J. ; Minko, T. (2006) Polymer–drug conjugates: Progress in polymeric prodrugs. *Prog. Polym. Sci.* 31, 359-397

- [10] Pasut, G.; Veronese, F.M. (2007) Polymer–drug conjugation, recent achievements and general strategies. *Prog. Polym. Sci.* 32, 933-961
- [11] Van Hest, J.C.M. (2007) Biosynthetic-Synthetic Polymer Conjugates. J. Macromol. Sci. Part C:
 Polym. Rev. 47, 63-92
- [12] Larson, N.; Ghandehari, H. (2012) Polymeric conjugates for drug delivery. *Chem. Mater.* 24, 840-853.
- [13] Ponnumallayan, P.; Fee, C.J. Reversible and Rapid pH-Regulated Self-Assembly of a Poly(ethylene glycol)-Peptide Bioconjugate. (2014) *Langmuir* 30, 14250-14256.
- Bencherif, S.A.; Srinivasan, A.; Sheehan, J.A.; Walker, L.M.; Gayathri, C.; Gil, R.; Hollinger, J.O.;
 Matyjaszewski, K.; Washburn, N.R. (2009) End-group effects on the properties of PEG-co-PGA
 hydrogels. *Acta Biomaterialia* 5, 1872-1883.
- [15] Pelegri-O'Day, E.M.; Lin, E-W.; Maynard, H.D. (2014) Therapeutic Protein–Polymer Conjugates:
 Advancing Beyond PEGylation. *J. Am. Chem. Soc.* 136, 14323-14332.
- [16] Salmaso, S.; Bersani, S.; Mastrotto, F.; Tonon, G.; Schrepfer, R.; Genovese, S.; Caliceti, P. (2012) Self-assembling nanocomposites for protein delivery: supramolecular interactions between PEGcholane and rh-G-CSF. *J. Controlled Release* 162, 176-184.
- [18] Pasut, G.; Sergi, M.; Veronese, F.M. (2008) Anti-cancer PEG-enzymes: 30 years old, but still a current approach. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60, 69-78.
- [19] Veronese, F.M.; Harris, J.M. (2002) Introduction and overview of peptide and protein PEGylation.

Adv. Drug Deliv. Rev. 54, 453-606.

- [20] Alexis, F.; Basto, P.; Levy-Nissenbaum, E.; Radovic-Moreno, A.F.; Zhang, L.; Pridgen, E.; Wang, A.Z.; Marein, S.L.; Westerhof, K.; Molnar, L.K.; Farokhzad, O.C. (2008) HER-2-Targeted
 Nanoparticle–Affibody Bioconjugates for Cancer Therapy. *Chem. Med. Chem.* 3, 1839-1843.
- [21] Barwal, I.; Sood, A.; Sharma, M.; Singh, B.; Yadav, S.C. (2013) Development of stevioside
 Pluronic-F-68 copolymer based PLA-nanoparticles as an antidiabetic nanomedicine. *Colloids Surf.*, B. 101, 510-516.
- [22] Li, Z.L.; Xiong, X.Y.; Li, Y.P.; Gong, Y.C.; Gui, X.X.; Ou-Yang, X.; Lin, H.S.; Zhu, L.J.; Xie,
 J.L. (2010) Synthesis and self-assembling behaviors of biotinylated pluronic/poly(lactic acid)
 biocompatible block copolymers in aqueous solutions. *J. App. Poly. Sci.* 115, 1573–1580.
- [23] Gauthier, M.A.; Klok, H-A. (2008) Peptide/protein–polymer conjugates: synthetic strategies and design concepts. *Chem. Commun.* 2591-2611.
- [24] Tawney, P.O.; Synder, R.H.; Conger, R.P.; Leibbrand, K.A.; Stiteler, C.H.; Williams, A.R. (1961)
 The Chemistry of Maleimide and Its Derivatives. II. Maleimide and N-Methylolmaleimide. *J. Org. Chem.* 26, 15-21.
- [25] Okhay, N.; Mignard, N.; Jegat, C.; Taha, M. (2013) Diels-Alder thermoresponsive networks based on high maleimide-functionalized urethane prepolymers. *Des. Monomers Polym.* 16, 475-487.
- [26] Jegat, C.; Mignard, N. (2008) Effect of the polymer matrix on the thermal behaviour of a furanmaleimide type adduct in the molten state. *Polym. Bull.* 60, 799-808.
- [27] Djidi, D.; Mignard, N.; Taha, M. (2015) Thermosensitive polylactic-acid-based networks. Ind.

Corp. Prod. 72, 220-230.

CONCLUSION GENERALE

Le but de cette thèse était de synthétiser et de développer des réseaux thermoréversibles à base d'acide polylactique grâce à deux types d'interactions dynamiques différents : la réaction réversible de Diels-Alder et les liaisons hydrogène. L'idée principale de ce travail était de profiter de la réversibilité de ces interactions dynamiques pour confectionner un matériau unique, un matériau qui se présente à la fois comme un polymère réticulé (à température ambiante) et comme un polymère non-réticulé (à haute température). Allier ces deux caractères ensemble nous a permis de créer un matériau stable à température ambiante tout en présentant une grande fluidité à haute température. Ce passage d'un système thermodurcissable à un système thermoplastique est d'une grande importance, car il permet le recyclage du matériau et facilite la mise en forme. De plus, le caractère réversible confère au matériau des propriétés plus intéressantes ; comme la mémoire de forme et la capacité à s'auto-réparer. Ce travail a mis l'accent principalement sur la combinaison de deux types d'interactions dynamiques dans un même réseau, sur les températures de réversibilité des réseaux en évaluant les paramètres influençant cette réversibilité, ce qui a permis de moduler et de contrôler la température de réversibilité.

Pour atteindre ce but, des réseaux thermoréversibles à base d'acide polylactique (PLA) ont été réalisés dans un premier temps, grâce à la réaction réversible de Diels-Alder (DA). Ces réseaux thermoréversibles ont été obtenus par un couplage simultané de PLA hydroxytéléchélique, d'adduit Diels-Alder, de multi-alcools et d'un diisocyanate grâce à la réaction d'alcoolyse des fonctions isocyanates. Les propriétés du réseau final ont été analysées. La dépendance thermique de la réticulation/dé-réticulation des réseaux a été démontrée par des tests de solubilité à différentes températures et par spectroscopie dynamique mécanique. L'effet de la concentration en nœuds ainsi que celui engendré par la gène stérique sur la formation du réseau et sur ses propriétés finales ont été évalués. Une large gamme de températures de dé-réticulation a été obtenue.

Dans un deuxième temps, différentes interactions dynamiques ont été utilisées pour concevoir des réseaux thermosensibles de PLA. Des réseaux supramoléculaires avec des liaisons hydrogène multiples ont été d'abord préparés. Nous avons montré que les températures de réversibilité et de transition vitreuse augmentaient de façon linéaire avec la fraction massique en sticker. Dans une seconde partie, des réseaux contenant simultanément des liaisons covalentes réversibles et des liaisons supramoléculaires ont été réalisés suivant deux approches différentes. Les analyses des matériaux obtenus ont montré une équivalence entre les interactions covalentes et non-covalentes : en effet, les deux types d'interactions participent à la construction du réseau en fonction de leur concentration et de leurs constantes d'équilibre/association.

Enfin, nous nous sommes intéressés à la bioconjugaison du PLA avec le glutathion tripeptide, et avons utilisé les liaisons hydrogène entre molécules de glutathion pour former un réseau polymérique physique. Des interactions covalentes dynamiques ont ensuite été introduites dans la synthèse du réseau en utilisant un adduit Diels-Alder porteur de deux fonctions hydroxy. Des matériaux transparents ont été obtenus avec des températures de réticulation/dé-réticulation comprises entre 36 et 112°C. De plus, les matériaux obtenus montrent une autoréparation à température ambiante et sans aucun stimulus externe.

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

PUBLICATIONS

Ce travail à donner lieu aux publications suivantes :

Thermo-reversible PolyLactic-Acid-based networks. *Industrial Corps and Products Journal* 72 (2015) 220–230. **DOI**: 10.1016/j.indcrop.2014.09.035 Dalila Djidi, Nathalie Mignard, Mohamed Taha

On the equivalence between supramolecular and molecular dynamic interactions: Polylactide thermo-reversible networks. (Soumise) Dalila Djidi, Nathalie Mignard, Mohamed Taha

Glutathione bioconjugated PLA-Based self-healing materials. (soumise) Dalila Djidi, Nathalie Mignard, Mohamed Taha

COMMUNICATIONS

Novembre 2014 GFP 2014 – Saint Malo, France.

Thermosensitive PLA-based networks trough dynamic interactions. Dalila Djidi, Nathalie Mignard, Mohamed Taha

- Mai 2014 ICBMC'14 conference Montréal, Canada. **Synthesis and characterization of new PLA-based thermoreversible networks trough the Diels-Alder reaction.** <u>Dalila Djidi</u>, Nathalie Mignard, Mohamed Taha
- Janvier 2014 Journée des doctorants de l'IMP Lyon, France. **Synthèse et caractérisation de nouveaux réseaux polymériques thermoréversibles à base de PLA.** <u>Dalila Djidi</u>, Nathalie Mignard, Mohamed Taha
- Juin 2013 Poster présenté à la journée de la recherche de l'école doctorale ED SIS488 – Saint-Etienne, France.

Plastiques autoréparables à base de polymères biosourcés.

Dalila Djidi, Nathalie Mignard, Mohamed Taha

Septembre 2012 JEPO 40 – Anduze, France.

Synthèse de réseaux réversibles à base de polymères biosourcés.

Dalila Djidi, Nathalie Mignard, Mohamed Taha
RESUME

Dans le contexte actuel de constante amélioration des propriétés des matériaux polymères et de l'optimisation de leur impact environnemental, la recherche se tourne de plus en plus vers les polymères biosourcés et biodégradables.

Le travail de cette thèse consiste en la synthèse et le développement de nouveaux réseaux thermoréversibles à base d'acide polylactique (PLA). Cette thermo-réversibilité est assurée grâce à des interactions dynamiques comme les liaisons hydrogène et la réaction réversible de Diels-Alder. Une biomolécule, le gluthation, a été conjuguée au polymère et utilisée comme générateur de liaisons hydrogène. Ces travaux ont permis la réalisation d'une large gamme de matériaux avec des propriétés uniques comme l'autoréparation et des températures de réversibilité très variées, approchant pour certains échantillons, celle du corps humain.

Mots clés : Interactions dynamiques, réseaux thermoréversibles, Diels-Alder, interactions supramoléculaires, liaisons hydrogène.

ABSTRACT

In the current context to constantly improve the properties of polymer materials as well as their environmental impact, the research on polymers is increasingly focused on biobased and biodegradable polymers.

The aim of this work consists on the synthesis and development of new polylactic acidbased thermoreversible networks. This thermoreversible character is ensured thanks to dynamic interactions such as hydrogen bonds and the reversible Diels-Alder reaction. In a second time, a biomolecule was conjugated to the polymer and was used as a hydrogen bonds generator. This allowed the production of a wide range of materials with varied reversibility temperatures and unique properties such as self-healing ability. For some samples, the reversibility temperatures were approaching the human body temperature.

Key words: Dynamic interactions, thermoreversible networks, Diels-Alder, supramolecular interactions, hydrogen bonds.