

Préparation de matériaux (bio)dégradables via la polymérisation radicalaire par ouverture de cycle des acétals de cétènes cycliques.

Yohann Guillaneuf

Résumé

Une grande partie des matériaux plastiques est préparée par voie radicalaire. Une limitation majeure de ces matériaux provient aujourd'hui de leur non-dégradabilité, qui est due à leur squelette totalement carboné. Cet article met en évidence le potentiel de la polymérisation radicalaire par ouverture de cycle des acétals de cétènes cycliques afin d'introduire des fonctions esters dans le squelette des polymères synthétiques et ainsi conférer des propriétés de (bio)dégradabilité à ces matériaux.

Mots-Clés

polymère, (bio)dégradabilité, copolymérisation, polymérisation radicalaire, acétals de cétènes cycliques, polymérisation radicalaire par ouverture de cycle

Abstract

Radical polymerization is one of the main techniques to prepare plastic materials. One limitation of such materials is its non-(bio)degradability that is due to the polymer backbone that consists in C-C bonds. This article will highlight the potential of the radical ring-opening polymerization of cyclic ketene acetals to introduce ester groups into the polymer backbone and thus confer (bio)degradability properties to these materials.

Keywords

polymer, (bio)degradability, copolymerization, radical polymerization, cyclic ketene acetals, ring-opening radical polymerization

Ce projet est né du constat que malgré de nombreux avantages, la polymérisation radicalaire présente une limitation majeure qui est la production de polymères dont le squelette est composé de liaison C-C non dégradables. A contrario, les polyesters aliphatiques sont habituellement obtenus par les procédés de polycondensation et de polymérisation par ouverture de cycle et sont très intéressants pour de nombreuses applications nécessitant une bio(dégradabilité). Cependant ces procédés de polymérisation sont plus contraignants que la polymérisation radicalaire et de plus la gamme de polymères pouvant être préparée par ces techniques est plus faible, ne permettant pas aisément d'obtenir des matériaux cumulant la dégradabilité et certaines propriétés des polymères issus de monomères vinyliques.¹

Il est néanmoins possible de préparer des polyesters par voie radicalaire en utilisant des monomères cycliques choisis (Acétals de Cétènes Cycliques (CKA)) grâce à un mécanisme de polymérisation par addition-fragmentation (Figure 1).²

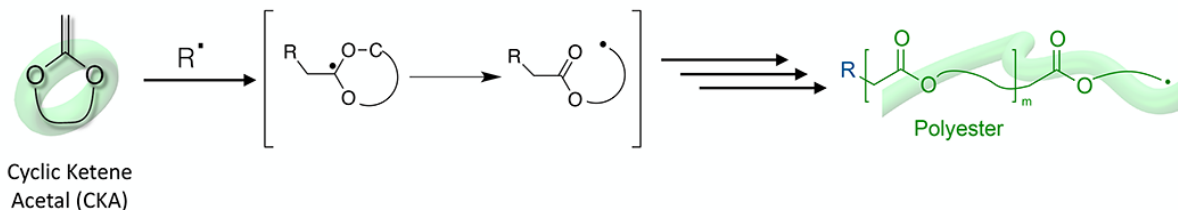


Figure 1. Préparation de polyester par polymérisation radicalaire par ouverture de cycle d'acétals de cétènes cycliques.

L'utilisation de la polymérisation par ouverture de cycle radicalaire conduit à la préparation de nouveaux matériaux analogues aux polyesters aliphatiques traditionnels, mais plus facilement fonctionnalisables grâce à la copolymérisation avec des monomères vinyliques classiques.² Il est ainsi possible d'obtenir des matériaux aux propriétés plus en adéquation avec les applications visées (Figure 2). De plus une voie de synthèse radicalaire permet de s'affranchir des procédures drastiques de purifications des monomères, conditions nécessaires en particulier pour la polymérisation par ouverture de cycle classique.

Cet article va illustrer le potentiel de cette thématique en s'intéressant à quatre problématiques distinctes, la polymérisation radicalaire contrôlée des CKA via les nitroxydes, la copolymérisation radicalaire contrôlée des CKA et de monomères de type méthacrylate pour préparer des polymères biocompatibles et biodégradables, la compréhension de la réactivité des CKA et la préparation de polyesters fonctionnels (Figure 2).

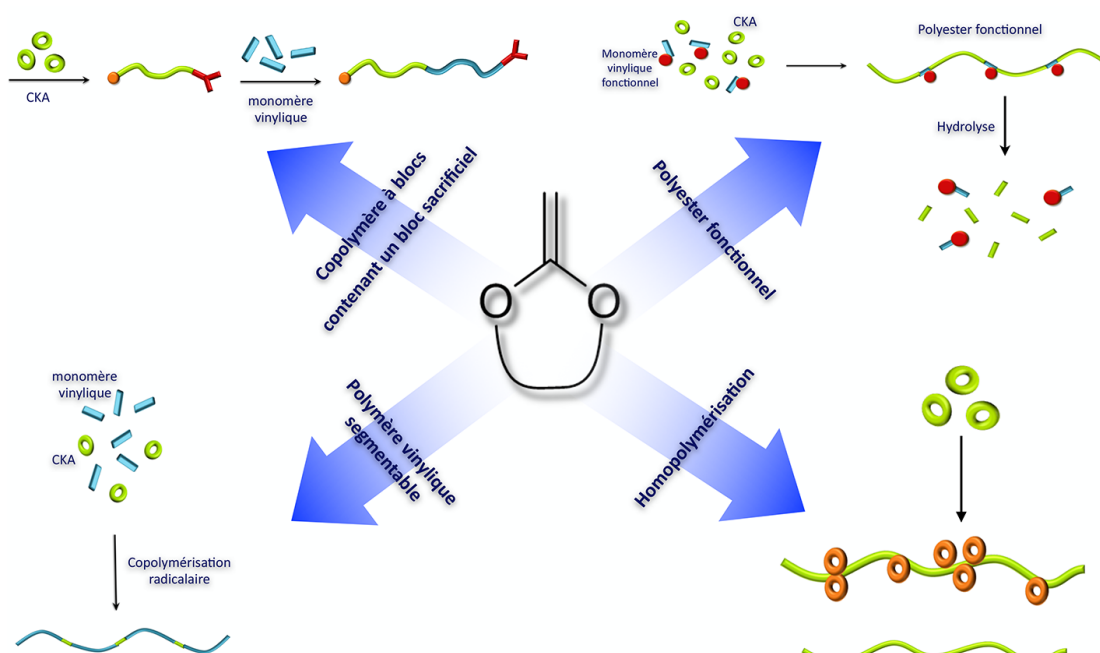


Figure 2. Préparation de matériaux (bio)dégradables par polymérisation radicalaire par ouverture de cycle d'acétals de cétènes cycliques.

i) Polymérisation radicalaire contrôlée des CKA via les nitroxydes

Un des intérêts de la polymérisation par ouverture de cycle radicalaire est de pouvoir la coupler aux nouvelles techniques de polymérisation radicalaire contrôlée et ainsi de pouvoir avoir accès à de nouveaux copolymères à blocs, dont l'un des blocs est dégradable. En effet en mettant à profit l'auto- assemblage des copolymères à blocs, la micro-séparation de phases entre les blocs permet d'obtenir des matériaux possédant des nano-structurations de types sphériques, cylindriques, gyroidiques ou lamellaires. Par élimination sélective d'un des deux blocs, on obtient la structure poreuse correspondante avec des pores de l'ordre du nanomètre (10-50 nm). Bien que quelques travaux rapportent des résultats encourageants en utilisant les méthodes ATRP et RAFT, aucune donnée précise n'était disponible concernant la NMP des CKA. La polymérisation des monomères 5,6-Benzo-2-méthylène-1,3-dioxepane (BMDO) et 2-méthylène-4-phenyl-1,3-dioxolane (MPDL) en présence du nitroxydes SG1 a donc été étudiée en faisant varier les conditions expérimentales (température, solvant, nature de l'amorceur, etc.).³ Les résultats montrent qu'un contrôle partiel de ces monomères a été atteint à des températures comprises entre 120 et 140 °C (Figure 3).

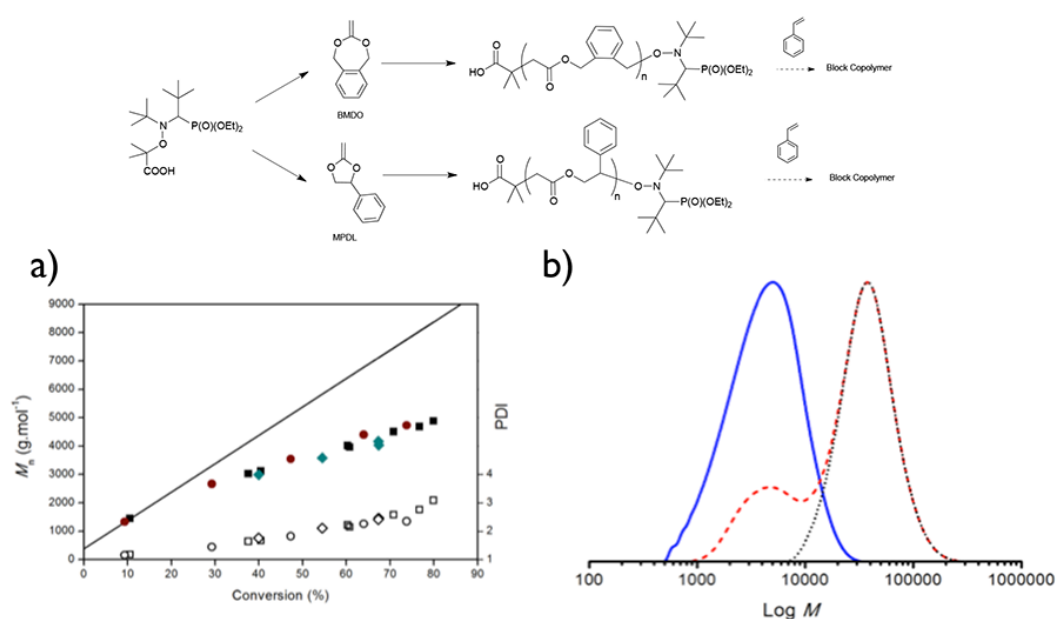


Figure 3. a) Evolution des masses molaires expérimentales (symboles pleins) et de la dispersité (symboles vides) lors de la polymérisation en masse du BMDO amorcée par le Blocbuilder à 120°C (●), 140°C (■) et 160°C (◆). b) Distributions de masses molaires du macroamorceur de PBMDO ($M_n = 2900$ g.mol⁻¹; $\bar{D}=1,77$), du copolymère à blocs PBMDO-*b*-PS (- -) et de la fraction pur PBMDO-*b*-PS déconvoluée ($M_n = 24,000$ g.mol⁻¹; $\bar{D}=1,34$).

Il est néanmoins nécessaire de viser des masses molaires inférieures à 10,000 g.mol⁻¹ et de se limiter à des conversions inférieures à 50 %. Dans ces conditions, le caractère vivant des polymères obtenus permet de préparer des copolymères à blocs PBMDO-*b*-PS et PS-*b*-PBMDO. Nous avons pu démontrer par spectrométrie de masse (ESI-MS) et RMN ³¹P que l'homopolymérisation de ces monomères en présence de nitroxydes est accompagnée de réactions secondaires qui empêchent pour le moment l'utilisation de ces systèmes pour réaliser des copolymères à blocs de manière efficace.³

Un mécanisme de dégradation a été mis en évidence à l'aide de calculs DFT ainsi que de modélisations PREDICI. Il consiste en un piégeage du macroradical propageant avant l'ouverture du cycle par le nitroxyde menant à la dégradation de l'agent de contrôle par rupture de la liaison CO-N (Figure 4).³

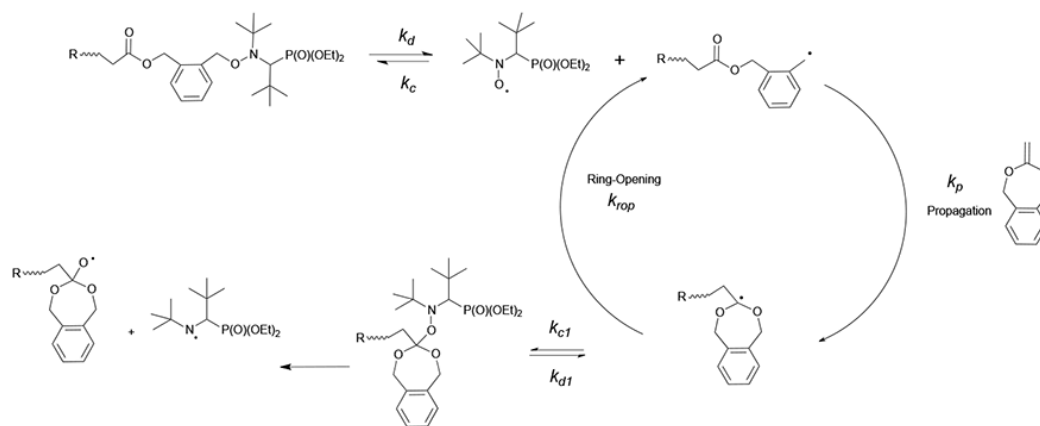


Figure 4. Mécanisme et réactions secondaires ayant lieu lors de la NMP du BMDO.

ii) Copolymérisation radicalaire contrôlée des CKA et de monomères de type méthacrylate

Dans le domaine des biomatériaux, les polymères synthétiques biodégradables se trouvent principalement limités à deux catégories que sont les polyesters (polycaprolactones, polylactides, polyglycolides et leurs copolymères) et les poly(cyanoacrylate d'alkyle) PACA. Cependant, de nombreux inconvénients et limitations viennent entacher la synthèse de polymères complexes et fonctionnalisés. Dans cet esprit, nous avons souhaité développer en partenariat avec le Dr. J. Nicolas (Univ. Paris-Sud, UMR 8612) une nouvelle catégorie de polymères synthétiques biodégradables à visée biomédicale au moyen de la NMP. L'idée est de copolymériser par NMP un monomère vinylique (par exemple le PEGMA) avec un comonomère de type acétal de cétène cyclique (CKA), qui est un précurseur de fonctions biodégradables, via un mécanisme de polymérisation radicalaire par ouverture de cycle (rROP).^{4,5} L'hydrolyse du copolymère ainsi obtenu permet d'obtenir des oligomères de masses molaires beaucoup plus faibles. (Figure 5).

Plusieurs monomères CKA ont été synthétisés et testés et nous avons réussi à développer un système NMP permettant de synthétiser des copolymères bien définis de type P(PEGMA-co-CKA)-SG1, de masses molaires variables et dont l'hydrolyse chimique permet une diminution de masse molaire de 30 à 50 % (Figure 5a). Ces copolymères ont aussi été testés afin de connaître leur cytotoxicité. Les résultats MTT montrent une très bonne viabilité sur 3 lignées cellulaires (entre 75 et 100%, Figure 5b), et cela même à des concentrations importantes (1 mg/mL).^{4,5} Des analyses plus poussées nous ont montré que ces copolymères avaient un fort caractère vivant, ce qui va nous permettre de faire de l'ingénierie macromoléculaire à partir de ces premiers blocs.

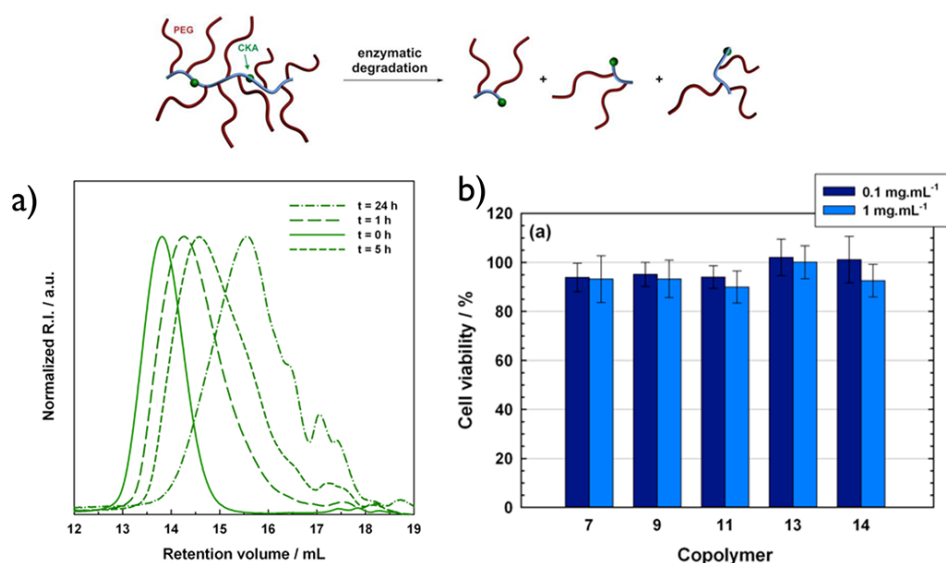


Figure 5. a) Evolution des chromatogrammes d'un copolymère P(PEGMA-co-AN-co-MPDL) en solution aqueuse 5% de KOH. b) Viabilité cellulaire (MTT assay) après incubation de cellules NIH/3T3 avec les polymères: **7** (P(MePEGMA-co-AN)), **9** (P(MePEGMA-co-AN-co-BMDO), $f_{\text{BMDO},0} = 0.2$), **11** (P(MePEGMA-co-AN-co-MDO), $f_{\text{MDO},0} = 0.2$), **13** (P(MePEGMA-co-AN-co-MPDL), $f_{\text{MPDL},0} = 0.2$) et **14** (P(MePEGMA-co-AN-co-MPDL), $f_{\text{MPDL},0} = 0.4$), à 0,1 et 1 mg.mL⁻¹. Les résultats sont notés d'après le pourcentage d'absorption des cellules traitées ($\pm$ SD) en comparaison d'une expérience contrôle.

iii) Compréhension de la réactivité des acétals de cétènes cycliques en homopolymérisation radicalaire

Le principal problème de la polymérisation radicalaire par ouverture de cycle est bien souvent l'existence d'une compétition entre deux mécanismes possibles qui sont la propagation de la forme ouverte et celle de la forme fermée. En effet, le radical issu de l'addition sur la double liaison (souvent appelé adduit) peut soit se réarranger par β -scission (on parle aussi d'isomérisation ou de fragmentation) pour obtenir l'ouverture du cycle (Figure 6) mais il peut également s'additionner directement sur un autre monomère, conduisant à une polymérisation de type vinylique (nommée également polymérisation 1,2 ou polymérisation directe Figure 6).²

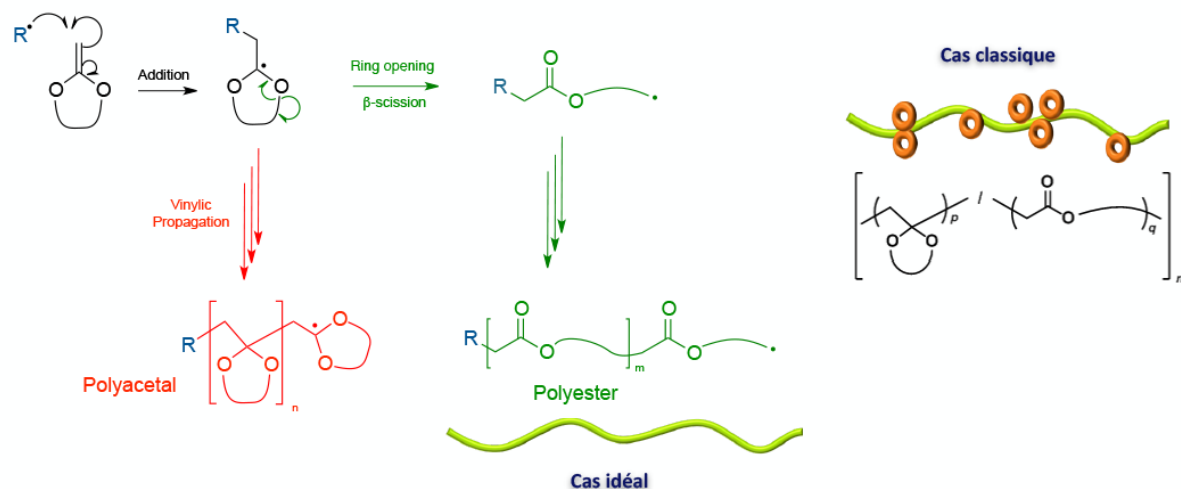


Figure 6. Compétition entre les propagations des macroradicaux sous forme ouverte ou fermée pour conduire à des copolymères contenant des fonctions ester et/ou acétal.

Ce second mécanisme ne permet plus l'introduction de fonctions ester dans la chaîne carbonée mais forme alors une chaîne aliphatique avec des cycles pendants. L'analyse de la littérature ne permet pas de mettre en évidence des paramètres clé permettant de favoriser la propagation de la forme ouverte et ainsi d'obtenir le matériau désiré.

Après une première partie qui a consisté en la préparation et la polymérisation d'une librairie de CKA ainsi que de l'analyse poussée de la microstructure des chaînes afin de déterminer la quantité de fonctions ester et acétals présentes dans le squelette du polymère, nous nous sommes intéressés à la modélisation de leur réactivité.

Les monomères ainsi que leur réaction de β -scission ont été étudiés par calculs DFT. L'analyse des valeurs d'énergie d'activation de la β -scission montre qu'elles sont toutes comprises entre 35 et 70 kJ.mol⁻¹. D'après ces valeurs d'ouverture de cycle, on peut donc séparer les monomères dont la β -scission est aisée de ceux qui subissent une compétition avec l'addition vinylique. Cependant, il n'est pas possible d'identifier les monomères qui permettent d'obtenir uniquement du poly acétal ou des copolymères.

Afin de décrire au mieux le résultat macroscopique qu'est le copolymère final, il est nécessaire de comparer la réaction de β -scission (réaction unimoléculaire) avec les réactions d'addition des macroradicaux sur une autre unité monomère de CKA (réaction bimoléculaire). La compétition entre les différentes vitesses nécessite des modélisations cinétiques à l'aide du logiciel PREDICI. Les résultats expérimentaux et théoriques ont ensuite été comparés.

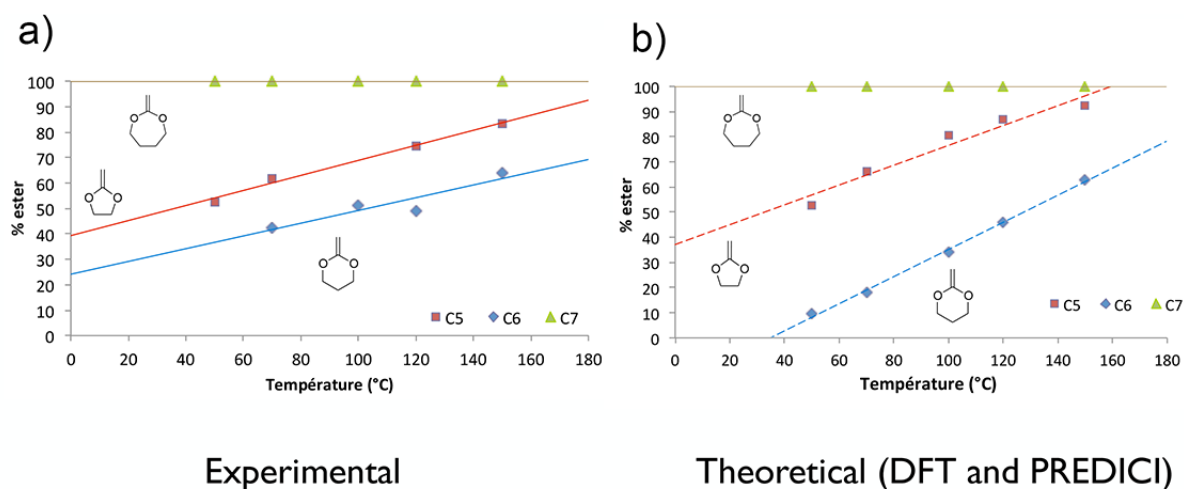


Figure 7. Pourcentage en fonction ester dans le copolymère en fonction de la température lors de polymérisation de différents acétals de cétènes cycliques.

On peut observer un bon accord entre les valeurs obtenues de manière expérimentale avec celles obtenues grâce au modèle cinétique dans le cas des monomères simples C5, C6 et C7. En effet, on peut voir sur la Figure 7 un comportement relativement identique entre la simulation et les observations expérimentales pour ces monomères. La compétition cinétique basée sur les calculs théoriques a permis de valider les valeurs obtenues expérimentalement. Ces données chiffrées constituent un outil puissant pour évaluer la capacité d'un monomère à polymériser par ouverture de cycle avant les essais de synthèse. C'est donc un gain de temps notable dans l'étude de ces polymérisations.

iv) Préparation de polyesters fonctionnels

Un des intérêts majeurs de la polymérisation radicalaire réside dans la possibilité de copolymériser divers monomères ensemble pour obtenir des matériaux avec des propriétés entièrement ajustables. Comme il existe une large gamme de monomères vinyliques commerciaux, il semble ainsi possible de réaliser de nombreux polymères vinyliques ayant des fonctions clivables pour donner des polymères biofragmentables et peut-être biodégradables par simple copolymérisation avec une faible proportion de CKA (cf. section ii). Lorsque la proportion de CKA est majoritaire, cette technique permettrait de préparer facilement des polyesters fonctionnels par copolymérisation de CKA avec une faible proportion de monomères vinyliques fonctionnels.

Afin d'obtenir ces matériaux, il est néanmoins nécessaire que le système de copolymérisation soit optimisé, c'est à dire que les rapports de réactivité des deux monomères soient assez similaires pour éviter une dérive de composition et une introduction non uniforme des différentes unités de répétition dans le squelette du polymère.⁶ Les données de la littérature montrent que les monomères vinyliques classiques (styrène, acrylates, méthacrylates, etc.) ont des rapports de réactivité très différents avec ceux des CKA et il est donc très important de comprendre la raison de cette différence et d'ainsi mettre au point un système de copolymérisation plus homogène.²

A l'aide de calculs DFT, nous avons pu montrer que la différence de réactivité entre les CKA et les monomères vinyliques usuels ne provenait pas du caractère très nucléophile des CKA mais était principalement due à une très faible addition du CKA sur lui-même comparée aux autres additions. Il faut donc utiliser un monomère vinylique ayant une réactivité similaire si on désire une incorporation statistique des deux monomères dans le squelette polymère.⁷ Les calculs ont ainsi mis en évidence que la copolymérisation des CKA avec les éthers de vinyle (VE) devrait conduire à une copolymérisation quasi idéale. ⁷ Afin de tester cette hypothèse, nous avons alors effectué la copolymérisation du 2-méthylène-1,3-dioxepane (MDO), un CKA modèle car il conduit après ouverture à un squelette de polycaprolactone (PCL), avec le *n*-butyl vinyl ether (BVE) à 70 °C. Quel que soit le mélange initial, l'analyse de leur composition montre que l'incorporation des deux monomères est similaire au ratio initial et donc que la copolymérisation suit un modèle quasi idéal avec des valeurs de rapport de réactivité: $r_{\text{BVE}} = 1.61$ et $r_{\text{MDO}} = 0.73$. Ceux-ci sont proches des valeurs obtenues par calculs DFT. ⁷

Nous avons voulu illustrer l'utilité de ce nouveau système de copolymérisation pour préparer plusieurs matériaux fonctionnels (Figure 8a). ⁷ Le premier exemple consiste en la copolymérisation du MDO avec le chloroethyl vinyl ether (CEVE). Cette copolymérisation conduit à la synthèse de polycaprolactones fonctionnalisés par des atomes de chlore latéraux. Ceux-ci en font une plateforme intéressante pour la post-modification et la préparation de PCL fonctionnalisés par des molécules d'intérêt. La réaction de substitution nucléophile avec un chromophore de Rose Bengal a ainsi permis de préparer un matériau dégradable fluorescent (Figure 8b). Ces atomes de chlore peuvent par ailleurs réagir avec NaN_3 et ensuite par "click chemistry" pour préparer de nombreux autres polyesters fonctionnels.

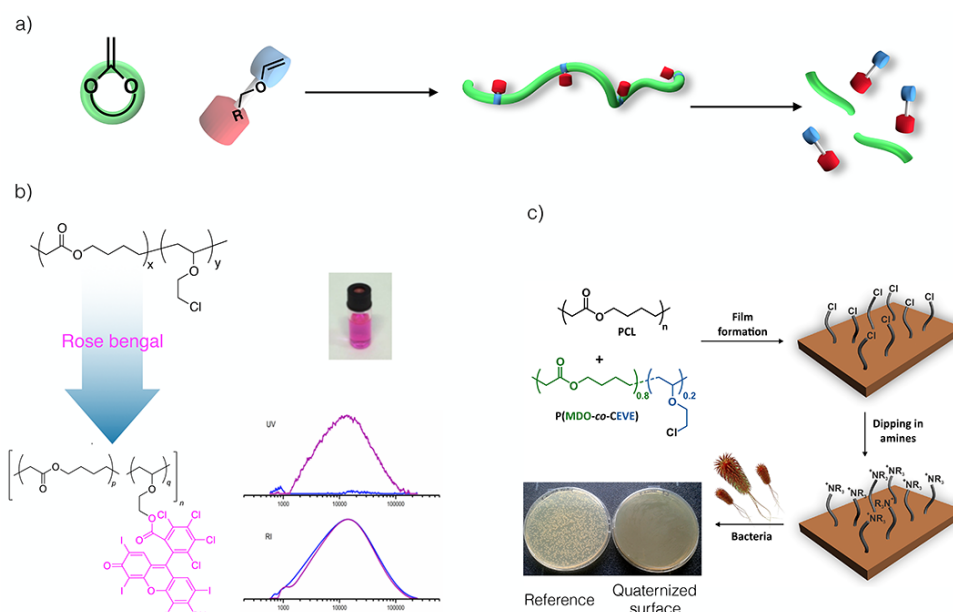


Figure 8. a) Préparation de polyesters fonctionnels par copolymérisation radicalaire de CKA et d'éthers de vinyle fonctionnels. b) Fonctionnalisation de P(MDO-co-CEVE) par du Rose bengal. c) Préparation de surfaces antibactériennes dégradables.

Une autre application de ce polymère P(MDO-co-CEVE) est de préparer des surfaces dégradables antibactériennes. En effet il est possible d'obtenir des films dégradables de 100 μm par le mélange de PCL classique et du polymère P(MDO-co-CEVE). Les fonctions chlore en surface ont ainsi pu être quaternisées par trempage dans de la triéthylamine. Après lavage, les films ont été mis en contact avec des souches bactériennes de type Gram+ (*Staphylococcus aureus*) et Gram- (*Pseudomonas aeruginosa*) ainsi qu'avec des souches pathogènes (multirésistant *S. Aureus* strain MRSA USA300). Contrairement aux films de référence, les films contenant du P(MDO-co-CEVE) quaternisé avec de la triéthylamine ont permis d'éradiquer les bactéries sans provoquer de dommage aux globules rouges (Figure 8c).

La dernière application⁷ consiste en la préparation de bioélastomère par voie radicalaire (Figure 9). En effet la copolymérisation du MDO en présence de 3 % de di(ethylene glycol) divinyl ether (DIVE) comme agent de réticulation a permis d'obtenir un matériau élastique solide. Les propriétés mécaniques de ce nouvel élastomère ont été déterminées par compression et montrent des résultats similaires au poly(glycerol sébacate) (PGS), qui est la référence pour des applications en ingénierie tissulaire.

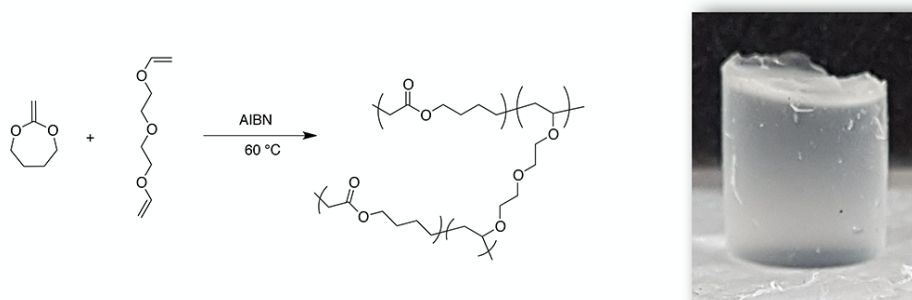


Figure 9. Préparation de bioélastomères par copolymérisation radicalaire du 2-méthylène-1,3-dioxépane (MDO) et du di(ethylene glycol) divinyl ether (DIVE).

Ces différents exemples confirment l'intérêt de ce système de copolymérisation pour préparer de façon simple par voie radicalaire de nombreux matériaux (bio)dégradables aux propriétés avancées.



Yohann Guillaneuf

est Chargé de Recherche CNRS à l'Institut de Chimie Radicalaire (UMR CNRS 7273), Aix-Marseille Université *

*Institut de Chimie Radicalaire, CNRS UMR 7273

Aix-Marseille Université, Campus de St Jérôme

Av. Esc. Normandie-Niemen, Case 542

13393 Marseille Cedex 20

France

Tel. : +33 (0)4 91 28 28 10

Email : yohann.guillaneuf@univ-amu.fr

Site internet : <http://icr-amu.cnrs.fr>

Twitter : @YGuillaneuf

Références

- (1) Delplace, V.; Nicolas, J. *Nature Chem* **2015**, 7 (10), 771–784.
- (2) Tardy, A.; Nicolas, J.; Gigmes, D.; Lefay, C.; Guillaneuf, Y. *Chem. Rev.* **2017**, 117 (3), 1319–1406.
- (3) Tardy, A.; Delplace, V.; Siri, D.; Lefay, C.; Harrisson, S.; Pereira, B. de F. A.; Charles, L.; Gigmes, D.; Nicolas, J.; Guillaneuf, Y. *Polym. Chem.* **2013**, 4 (17), 4776–4787.
- (4) Delplace, V.; Tardy, A.; Harrisson, S.; Mura, S.; Gigmes, D.; Guillaneuf, Y.; Nicolas, J. *Biomacromolecules* **2013**, 14 (10), 3769–3779.
- (5) Delplace, V.; gain, E. G. X.; Harrisson, S.; Gigmes, D.; Guillaneuf, Y.; Nicolas, J. *Chem. Commun.* **2015**, 51 (64), 12847–12850.
- (6) Gigmes, D.; Van Steenberge, P. H. M.; Siri, D.; D'hooge, D. R.; Guillaneuf, Y.; Lefay, C. *Macromol Rapid Commun* **2018**, 39 (19), 1800193–1800197.
- (7) Tardy, A.; Honoré, J.-C.; Tran, J.; Siri, D.; Delplace, V.; Bataille, I.; Letourneur, D.; Perrier, J.; Nicoletti, C.; Maresca, M.; Lefay, C.; Gigmes, D.; Nicolas, J.; Guillaneuf, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 129 (52), 16742–16747.