



HAL
open science

Assemblages réversibles de nanoparticules d'or en solution induits par des polymères thermosensibles

Céline Durand-Gasselin

► **To cite this version:**

Céline Durand-Gasselin. Assemblages réversibles de nanoparticules d'or en solution induits par des polymères thermosensibles. Chimie-Physique [physics.chem-ph]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2011. Français. NNT : . tel-00662431

HAL Id: tel-00662431

<https://pastel.hal.science/tel-00662431>

Submitted on 24 Jan 2012

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

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

THÈSE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité :
Chimie et Physico-chimie des Polymères
(ED 397 - Physique et Chimie des Matériaux)

Présentée par
Céline DURAND-GASSELIN

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :
**Assemblages réversibles de nanoparticules d'or en solution
induits par des polymères thermosensibles**

Soutenue le 03/10/2011 devant le jury composé de :

Mme Valérie CABUIL	Présidente du jury
M. Christophe CHASSENIEUX	Examinateur
M. Christophe MINGOTAUD	Rapporteur
M. Patrice WOISEL	Rapporteur
M. Nicolas SANSON	Co-directeur de thèse
M. Nicolas LEQUEUX	Directeur de thèse

Remerciements

Mon travail de thèse a été réalisé au laboratoire de Physico-chimie des Polymères et des Milieux Dispersés à l'ESPCI. Je remercie François Lequeux et Christian Fréty, les directeurs successifs, de m'avoir accueillie dans le laboratoire.

Je remercie tout d'abord mes encadrants : Nicolas et Nicolas ! Merci pour leur accompagnement durant ces trois années, pour leur expérience qu'ils ont su me transmettre à travers nos nombreuses discussions toujours constructives. Je n'oublierai jamais vos arrivées fracassantes dans le bureau en disant : "T'as vu la publi qui vient de sortir sur le sujet ? ? ?" Un grand merci pour votre patience, jusqu'à la préparation à ma soutenance ! Merci enfin de m'avoir permis d'enseigner à l'ESPCI et pour tous les voyages que j'ai pu faire durant ces trois années : à Prague, et tout autour de la France au Mans, à Nantes, à Bordeaux et à Porquerolles (même si le temps était pire qu'en Normandie !).

Je tiens à remercier chaleureusement tous les membres du jury d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Merci à Valérie Cabuil d'avoir présidé ce jury, merci à Christophe Mingotaud et à Patrice Woisel d'avoir accepté de rapporter ce travail de thèse. Et merci également à Christophe Chassenieux d'avoir enrichi la discussion par la pertinence de ses questions.

Un grand merci à tous les stagiaires qui ont collaboré à ce projet : Mathieu Capelot pour avoir débuté sur le projet et m'avoir donné envie de continuer, André de Almeida pour ton travail sur les nanoparticules d'or de 2 nm, Régis Koerin pour ta patience à purifier les nanoparticules sans voir aucune agrégation... et Aurélie Legrand pour les résultats sur les nanobâtonnets d'or.

Je souhaite remercier Liliane de m'avoir permis de faire des TP et tutorats en IR, Tetsu pour son aide en DLS, Agnès et Mohamed pour les analyses de SEC, ainsi qu'Armand Hakopian pour son aide en informatique !

Je remercie également toutes les personnes que j'ai pu rencontrer à l'extérieur pour divers analyses : Marie-Noëlle Rager de l'ENSCP et Claude Chassagnard du LCO de l'ESPCI pour la RMN, Joel Belleney du LCP de l'UPMC pour le MALDI-TOF, Michel Boissière de l'université de Cergy Pontoise pour des tests biologiques, Jutta Rieger du LCP à l'UPMC pour l'agent RAFT, Olivier Spalla du LIONS au CEA de Saclay pour les analyses de SAXS, le LCMD à l'ESPCI pour les mesures de Zeta Potentiel et enfin

Guylaine Frébourg de l'UPMC pour les images de cryo-MET. Et surtout un grand merci à Xiangzhen du LPEM pour son aide précieuse en MET.

Merci à l'ensemble du Projet Nan'Onsen pour leur accueil et pour les échanges qu'on a eu pour me sortir un peu de ma recherche et voir qu'on peut trouver une application à mes nanoparticules qui changent de couleur ! Bruno Palpant et Simona Laza de Centrale Paris, Hynd Remita et Cécile Sicard-Roselli du LCP à Paris-sud, Marie Carrière et Emilie Brun du CEA de Saclay et Philippe Ben Abdallah de l'université de Nantes, bonne continuation à vous dans ce projet !

Enfin je souhaite remercier Nadège, Cécile, François et Denis Bendejacq pour les discussions qu'on a pu avoir pendant ma thèse.

Je remercie chaleureusement l'ensemble du PPMD pour ces trois années passées en votre compagnie. Merci en particulier à Guylaine, Bruno, Freddy et Flore pour leur aide au quotidien. Merci à mes co-bureaux de m'avoir supportée : d'abord Nadège et Claire puis Maxime, Gabriel et Julien, et pour les tonnes de bonbons dévorés !

Merci à tous les post-docs et thésards que j'ai eu la chance de croiser : Elise, Sarra, Zied, Anne-Magali, Mélanie, David, Lorraine, Marie-Charlotte, Piero, Karine (merci pour ma première visite au labo !), Astrid, Juliette (merci pour tes macarons !), Guillaume, Elodie, Wei, Aurélie, Sandrine, Eloïse, François, Séverine, Clémence, Lucie, Etienne, Solenn, Basile, Jennifer. Merci à tous pour votre compagnie et tous les supers moments qu'on a pu avoir ensemble : les déjeuners à la Kfet avec les petits moelleux au chocolat de Picard, les mots fléchés, les pauses Kinder avec un petit thé, la gym suédoise et les bières du vendredi soir !

Un grand merci "aux QDs" du LPEM : Sandrine, Helena, Thomas, Alexandra, Brice, Emerson, Benoît, Elsa, Cécile, Pierre... Merci pour les discussions scientifiques ou non et pour votre bonne humeur !

Et enfin merci beaucoup à Charles pour son soutien et pour avoir partagé nos expériences de thésards pendant trois ans et pour avoir relu totalement ma thèse ! Je n'avais pas réussi à faire de même pour la sienne...

Glossaire

λ_{long}	longueur d'onde longitudinale maximale de la SPR
λ_{SPR}	longueur d'onde maximale de la SPR
λ_{trans}	longueur d'onde transversale maximale de la SPR
DP_n	Degré de Polymérisation moyen
$D_h (R_h)$	Diamètre (Rayon) hydrodynamique
$D_c (R_c)$	Diamètre (Rayon) de coeur
D_g	Densité de greffage
h	Epaisseur de la couronne de polymère
I_p	Indice de Polydispersité
$L_{étiré}$	longueur du polymère étiré
M_n	Masse moléculaire moyenne en nombre
M_w	Masse moléculaire moyenne en masse
R_g	Rayon de gyration
T_{agg}	Température d'agrégation
T_θ	Température critique d'une solution de polymère de masse infinie
T_c^*	Température critique à la UCST
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ATG	Analyse ThermoGravimétrique
AuNP6@x/y	AuNPs de 6 nm, fonctionnalisées par un ratio molaire DHLA-M600/DHLA-M1000
AuNP@PSPPx	AuNPs fonctionnalisées par du PSPP de masse molaire $M_w = x \text{ g.mol}^{-1}$
AuNPs	NanoParticules d'or
AuNPx@DHLA-M600	AuNPs de x nm, fonctionnalisées par du DHLA-M600
AuNR@a/x/y	AuNRs fonctionnalisées par un ratio molaire DHLA-M600/DHLA-M1000
AuNRs	Bâtonnets d'or
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CMC	Concentration Critique de Micellisation

CMT	Température Critique de Micellisation
CTAB	Bromure de CétyltriméthylAmmonium
DCC	N,N-diCyclohexylCarbodiimide
DDAB	Bromure de DidécylDiméthylAmmonium
DHLA	Acide DiHydroLipoïque
DLS	Diffusion dynamique de la lumière
DMAP	(N,N-DiMéthylAmino)Pyridine
DSC	Calorimétrie différentielle à balayage
EO	oxyde d'éthylène
HLB	Balance Hydrophile-Lipophile
IR	Infra-Rouge
LCST	Lower Critical Solution Temperature
M1000	Jeffamine de 1000 g/mol
M600	Jeffamine de 600 g/mol
MALDI-TOF	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time-of-Flight
MET	Microscopie Electronique en Transmission
P123	Pluronic
PEO	Poly(Oxyde d'Ethylène)
PETA	PentaErythriol Tétracrylate
PNiPAm	poly(N-isopropyl acrylamide)
PO	oxyde de propylène
PPO	Poly(Oxyde de Propylène)
RAFT	Transfert Addition-Fragmentation Réversible
RMN ¹ H	Résonance Magnétique Nucléaire Proton
SEC	Chromatographie d'Exclusion Stérique
SPP	PropylSulfonate diméthylammonium Propylméthacrylate
SPR	Résonance Plasmon de Surface
TA	Acide Thioctique
TBAB	Borohydrure de TétrabutylAmmonium
UCST	Upper Critical Solution Temperature
UV	Ultra-Violet
V50	2,2'-azobis(2-méthylpropionamide)-dihydrochloride

Table des matières

Introduction générale	xi
1 Assemblage de nanoparticules	1
1.1 Assemblage de nanoparticules à l'aide de polymères	3
1.1.1 Interactions électrostatiques	3
1.1.2 Interactions spécifiques	4
1.1.3 Interactions solvophobes	5
1.2 Application à l'assemblage de nanoparticules anisotropes	5
1.3 Assemblage de NPs via des polymères <i>stimuli-</i> répondants	6
1.3.1 Le pH	7
1.3.2 La lumière	8
1.3.3 La température	9
1.3.3.1 Les polymères à LCST	10
1.3.3.2 Les polymères à UCST	13
1.4 But de la thèse	13
2 Agrégation de nanoparticules d'or par des polymères à LCST	17
2.1 Le ligand	19
2.1.1 Description des polymères de départ	19
2.1.2 Synthèse du ligand	21
2.1.3 Caractérisation et propriétés en solution aqueuse	22
2.2 Nanoparticules d'or stabilisées par des DHLA- Jeffamines	23
2.2.1 Synthèse	23
2.2.1.1 Synthèse directe	24
2.2.1.2 Synthèse par échange de ligands	24
2.2.2 Purification	25
2.2.3 Caractérisation	26
2.2.3.1 Microscopie électronique en transmission	26
2.2.3.2 Analyse thermogravimétrique	28

2.2.3.3	Spectroscopie UV-visible	29
2.2.3.4	Diffusion dynamique de la lumière	30
2.3	Thermosensibilité des AuNPs@DHLA-Jeffamine	32
2.3.1	Détermination de la température d'agrégation des AuNPs	32
2.3.1.1	AuNP6@DHLA-M1000	33
2.3.1.2	AuNP6@DHLA-M600	33
2.3.2	Réversibilité	35
2.3.3	Influence de la concentration en AuNPs	36
2.3.4	Influence de la force ionique du milieu	37
2.3.5	Influence de la taille des AuNPs	39
2.3.5.1	Interactions de Van der Waals	40
2.3.5.2	Changement de conformation du polymère avec la taille des AuNPs	41
2.3.6	Influence de la composition de la couronne	44
	Conclusion	47
3	Agrégation de nanobâtonnets d'or par des polymères à LCST	49
3.1	Description	51
3.2	Synthèse	51
3.3	Purification	52
3.4	Caractérisation	52
3.5	Thermosensibilité	53
3.5.1	AuNR@DHLA-M1000	53
3.5.2	AuNR@DHLA-M600/DHLA-M1000	53
3.5.2.1	Spectroscopie UV-visible	53
3.5.2.2	Microscopie électronique en transmission	55
3.5.3	Réversibilité	56
3.5.4	Influence de la composition de la couronne	57
	Conclusion	59
4	Contrôle de l'assemblage de nanoparticules d'or stabilisées par les polymères à LCST	61
4.1	Description du polymère amphiphile	64
4.2	Mélange de nanoparticules d'or AuNP@DHLA- Jeffamines avec du Pluronic P123	66
4.3	Caractérisation des agrégats	66
4.3.1	Influence de la présence de Pluronic P123 sur la stabilité des solu- tions de AuNPs	66
4.3.2	Thermo-réversibilité : réversibilité de l'agrégation	69
4.3.3	Influence de la longueur du bloc PPO	69

4.3.4	Influence de la quantité de P123 : modulation de la taille des agrégats avec le rapport P123/AuNP	70
4.3.4.1	Spectroscopie UV-visible	70
4.3.4.2	Diffusion dynamique de la lumière	72
4.3.4.3	Microscopie électronique en transmission	73
4.3.5	Influence de la couronne de polymère greffé	74
4.3.6	Discussion	76
4.3.6.1	Mécanisme de contrôle de l'assemblage	76
4.3.6.2	Équilibre thermodynamique	77
	Conclusion	79
5	Agrégation de nanoparticules d'or par des polymères à UCST	81
5.1	Le ligand	83
5.1.1	Description	83
5.1.2	Synthèse du ligand	84
5.1.3	Caractérisation et comportement en solution aqueuse	86
5.1.3.1	Diagramme de phase des PSPP en solution aqueuse	86
5.1.3.2	Détermination de la température theta T_θ par la méthode de Schultz-Flory.	87
5.1.3.3	Variation de la taille du polymère avec la température	88
5.2	Nanoparticules d'or stabilisées par des PSPP	89
5.2.1	Synthèse	89
5.2.2	Purification	90
5.2.3	Caractérisation	90
5.2.3.1	Microscopie électronique en transmission	91
5.2.3.2	Spectroscopie UV-visible	91
5.2.3.3	Diffusion dynamique de la lumière	91
5.2.3.4	Potentiel zeta	93
5.3	Stabilité des AuNP@PSPP	94
5.3.1	Avec la température	94
5.3.2	Avec la force ionique	95
5.4	Thermosensibilité des AuNP@PSPP en présence de polymère en solution	96
5.4.1	Détermination de la température d'agrégation des AuNPs	96
5.4.2	Réversibilité	97
5.4.3	Agrégation induite par un phénomène de déplétion	99
5.4.3.1	Influence de la quantité de polymère libre en solution	99
5.4.3.2	Influence de la masse molaire du polymère greffé ou du polymère libre	100
5.4.4	Discussion : modèle de déplétion	102

5.4.4.1	Théorie du modèle de déplétion	102
5.4.4.2	Influence de la qualité du solvant	103
5.4.4.3	Influence de la force ionique	104
5.4.4.4	Influence de polymère neutre en solution ou à la surface des AuNPs	105
5.4.4.5	Influence de la quantité de polymère libre	106
5.4.4.6	Influence de la masse molaire du polymère greffé et du polymère libre	108
	Conclusion	110
	Conclusion générale	111
	Bibliographie	125
	A Techniques expérimentales utilisées	127
A.1	Spectroscopie UV-visible	127
A.2	Chromatographie d'exclusion stérique (SEC)	128
A.3	Résonance Magnétique Nucléaire (RMN ^1H)	129
A.4	MALDI-TOF	129
A.5	Spectroscopie Infra-Rouge (IR)	129
A.6	Analyse ThermoGravimétrique (ATG)	129
A.7	Diffusion dynamique de la lumière (DLS)	130
A.8	Microscopie électronique en transmission (MET, HRMET)	132
A.9	Zetapotentiométrie	132
	B Caractérisation des polymères	133
B.1	MALDI-TOF	133
B.2	SEC	133
	C Synthèse des ligands	135
C.1	DHLA-Jeffamine	135
C.2	Polyzwitterions PSPP	138
	D Synthèse des nanoparticules	141
D.1	AuNPs	141
D.1.1	Synthèse directe	141
D.1.2	Synthèse des AuNPs "précurseurs"	142
D.1.2.1	Synthèse des AuNP6@C ₁₀	142
D.1.2.2	Synthèse des AuNP7@CTAB	142
D.1.2.3	Synthèse des AuNPs@Citrate	143
D.1.3	Échange de ligands	143

D.1.3.1	Avec le polymère à LCST	143
D.1.3.2	Avec le polymère à UCST	144
D.2	AuNRs	144
D.2.1	Synthèse des AuNR@CTAB	144
D.2.2	Échange de ligands	145
Table des figures		153
Liste des tableaux		155

Introduction générale

Précieux, l'or l'est aussi par les caractéristiques optiques, thermiques et chimiques qu'il présente à l'échelle nanométrique. Une taille qui n'altère pas son caractère inoxydable et qui fait naître des propriétés que l'on ne retrouve pas à une échelle macroscopique. Le matériau noble possède à l'échelle nanométrique des propriétés uniques et inattendues qui en font le candidat parfait pour de nombreuses applications.

L'intérêt de la science pour ce corps inaltérable et inoxydable est ancien. La médecine antique, en Egypte, en Chine ou en Inde, en aurait fait usage pour soigner des ulcères de la peau ou certaines maladies infectieuses. Mais l'or se pare aujourd'hui de nouveaux attraits en raison des progrès des nanosciences. Cet élément acquiert en effet lorsqu'il est réduit en particules de la taille de quelques nanomètres, des propriétés très intéressantes. Il change tout d'abord de couleur, virant du jaune au rouge. Ce changement spectaculaire vient de ce que, dans les nanoparticules, les atomes adoptent un comportement collectif, si bien qu'ils n'absorbent pas les mêmes longueurs d'onde du spectre de la lumière visible que l'or massif. Ces propriétés optiques sont utilisées depuis l'Antiquité pour la décoration mais aujourd'hui on sait les expliquer et surtout les exploiter.

Les nanoparticules fonctionnalisées [1] ont reçu, grâce à leurs propriétés physiques et chimiques, un intérêt considérable pour des applications dans une gamme diverse de domaines incluant la biomédecine [2, 3] (avec le relargage de médicaments [4, 5], le biodiagnostic [6, 7, 8], les thérapies ciblées [9], l'imagerie biomédicale), mais aussi la catalyse [10], l'optique et le stockage d'information.

La synthèse de nanoparticules d'or (AuNPs) est maintenant bien décrite dans la littérature, mais leur auto-assemblage en 3D reste un défi [11, 12, 13]. Dans cette optique, des polymères thermo-répondants biocompatibles, de type LCST avec des copolymères poly(oxyde d'éthylène-*st*-oxyde de propylène) ou de type UCST avec des polyzwitterions, ont été greffés à la surface de nanoparticules d'or. L'objectif de cette thèse a été dans un premier temps d'optimiser la synthèse des polymères et de caractériser leur comportement en solution aqueuse avec la température, puis dans un deuxième temps optimiser la synthèse et la purification des nanoparticules, et enfin dans un troisième temps, étudier l'assemblage des nanoparticules avec la température et comprendre les paramètres qui gèrent l'agrégation.

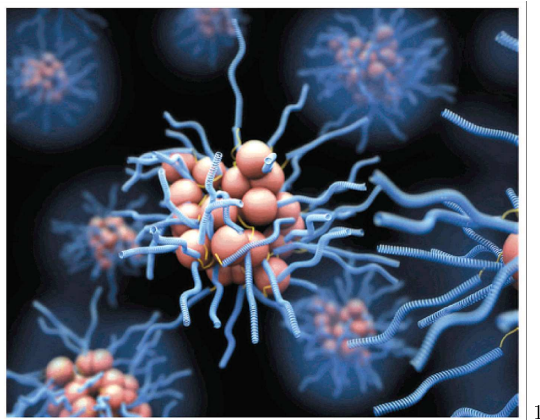
Chapitre 1

Assemblage de nanoparticules

Depuis son émergence, l'auto-assemblage apparaît comme une technique puissante pour le contrôle de la structure et des propriétés des ensembles de nanoparticules NPs inorganiques [14]. L'intérêt actuel de ces assemblages est motivé par la capacité d'exploiter leurs propriétés collectives et la possibilité d'utiliser ces propriétés pour des applications bien ciblées. L'auto-assemblage apporte une méthode simple et peu coûteuse pour la production d'ensembles de nanoparticules de façon contrôlable.

L'objectif de cette thèse a été d'étudier l'assemblage réversible en solution de nanoparticules d'or avec la température par l'intermédiaire de polymères thermosensibles greffés à leur surface.

Au vu de la quantité de publications relatives à l'assemblage de NPs, nous présentons dans ce premier Chapitre une liste non exhaustive de méthodes d'assemblages, que nous illustrerons par des exemples choisis.



1. Image d'après Euliss *et al.* [15].

Sommaire

1.1	Assemblage de nanoparticules à l'aide de polymères	3
1.1.1	Interactions électrostatiques	3
1.1.2	Interactions spécifiques	4
1.1.3	Interactions solvophobes	5
1.2	Application à l'assemblage de nanoparticules anisotropes . .	5
1.3	Assemblage de NPs via des polymères <i>stimuli-</i>	
	répondants	6
1.3.1	Le pH	7
1.3.2	La lumière	8
1.3.3	La température	9
	1.3.3.1 Les polymères à LCST	10
	1.3.3.2 Les polymères à UCST	13
1.4	But de la thèse	13

1.1 Assemblage de nanoparticules à l'aide de polymères

Comment des NPs recouvertes de polymère peuvent-elles s'agréger ?

Les principales méthodes déjà existantes d'assemblages de nanoparticules via des polymères greffés à leur surface ou en solution, sont basées sur des interactions électrostatiques (complexation entre ligands de charges opposées), sur des reconnaissances biospécifiques (lien ADN), ou encore sur des interactions solvophobes.

1.1.1 Interactions électrostatiques

L'agrégation de nanoparticules induite par complexation est couramment utilisée pour l'obtention de matériaux nanostructurés [16]. Les agrégations attractives entre des polyélectrolytes et des espèces métalliques de charges opposées sont reconnues comme permettant la formation d'un nouveau type de colloïdes [17]. Les copolymères diblocs polyélectrolyte-neutre possèdent un bloc complexant permettant l'agrégation et un bloc neutre qui assure une stabilisation stérique. L'interaction de ce type de copolymères et des NPs de charge opposée a permis la formation d'assemblages supramoléculaires en solution aqueuse. Les agrégats colloïdaux de NPs en présence de ces polymères se forment spontanément par complexation électrostatique dès le mélange des deux solutions et présentent une structure de type cœur-couronne où le cœur est constitué d'un complexe polyélectrolyte/NPs et la couronne de polymères neutres maintenant les agrégats en suspension.

Nous présentons ici les travaux de Berret *et al.* [18, 19]. À partir de nanoparticules d'oxyde de fer possédant une charge négative et de copolymères diblocs cationique-neutre poly(éthylacrylate de triméthylammonium)-*b*-poly(acrylamide) PTEA-*b*-PAm, ils ont formé des clusters de nanoparticules stables dans une gamme de tailles de 20 à 100 nm (Figure 1.1).

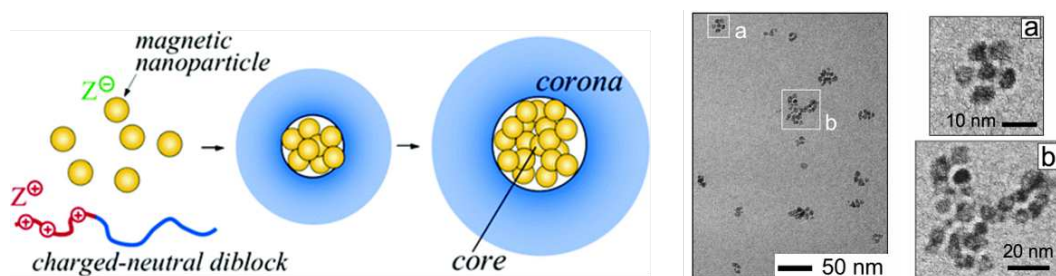


FIGURE 1.1 – Représentation schématique et images Cryo-MET d'agrégats obtenus par complexation de PTEA-*b*-PAM et de nanoparticules d'oxyde de fer [19].

La forme des agrégats préparés en solution n'est pas du tout contrôlée comme le montre la Figure 1.1. Le non-contrôle de la forme peut s'expliquer par le fait que les assemblages supramoléculaires se forment spontanément dès le contact entre les NPs et les copolymères. En revanche, la taille des agrégats peut être modulée par le rapport bloc

complexant sur NP. Plus ce rapport est important et plus la taille des agrégats formés est petite.

Ces assemblages supramoléculaires basés sur des interactions électrostatiques peuvent être dissociés en écrantant ces interactions par une augmentation de la force ionique du milieu. Sans purification, cette dissociation reste alors irréversible.

1.1.2 Interactions spécifiques

Les polymères peuvent également interagir de manière spécifique. L'ADN en est un très bon exemple, ainsi que les autres biopolymères, comme les protéines, dont leur reconnaissance est basée principalement sur des liaisons hydrogène [20, 21, 22]. Ces matériaux polymères sont très intéressants pour les applications biomédicales. De plus, ils présentent la possibilité d'assembler des nanoparticules de manière réversible.

Proposé en 1996 par Mirkin [23] et Alivisatos [24], le concept d'assemblage de nanoparticules contrôlé par l'ADN a extrêmement gagné en popularité [25, 26, 27]. Dans ce processus, des NPs stabilisées par des brins d'ADN non complémentaires s'assemblent avec d'autres NPs fonctionnalisées par les brins d'ADN complémentaires (Figure 1.2).

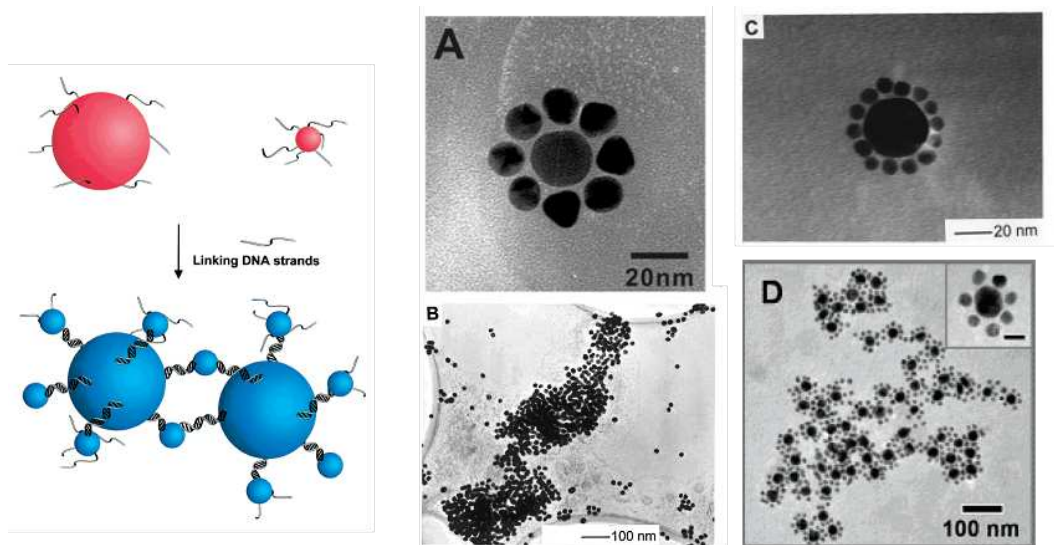


FIGURE 1.2 – Assemblages de NPs par complémentarité de brins d'ADN. Images MET tirées respectivement des références [27, 23, 26, 25].

Les nanoparticules peuvent être fonctionnalisées par de grands nombres de brins d'ADN, donnant lieu à des agrégats macroscopiques de NPs d'or (Figure 1.2 (B)). Il est également possible de contrôler ces assemblages pour obtenir des agrégats colloïdaux en limitant le nombre de brins d'ADN à la surface de la particule (Figure 1.2 (A)-(C-D)). Les exemples donnés montrent une dissymétrie de taille avec des nanoparticules de silice entourées de nanoparticules d'or. Les agrégats de NPs d'or peuvent être aisément redissociés en augmentant la température, ce qui a pour effet de casser les liaisons hydrogène.

Cette particularité de pouvoir agréger des NPs d'or de manière contrôlée et réversible par la température est intéressante, cependant le contrôle du greffage et la purification restent des étapes difficiles.

1.1.3 Interactions solvophobes

En combinant le comportement d'auto-assemblage des copolymères amphiphiles et la nature hydrophobe des nanoparticules, des vésicules ou des micelles hybrides peuvent être préparées (groupe de Taton [28]). Dans ce système, les blocs hydrophobes fournissent la compatibilité avec les nanoparticules hydrophobes. Lorsqu'ils sont exposés à des solvants polaires, comme l'eau, les blocs hydrophobes s'assemblent avec les NPs, alors que les blocs hydrophiles se répartissent à l'extérieur pour former des structures hybrides dispersables dans l'eau (Figure 1.3). Parmi les copolymères amphiphiles, le copolymère le plus répandu pour les assemblages est le polymère dibloc polystyrène-poly(acide acrylique) PS-PAA (Eisenberg [29]).

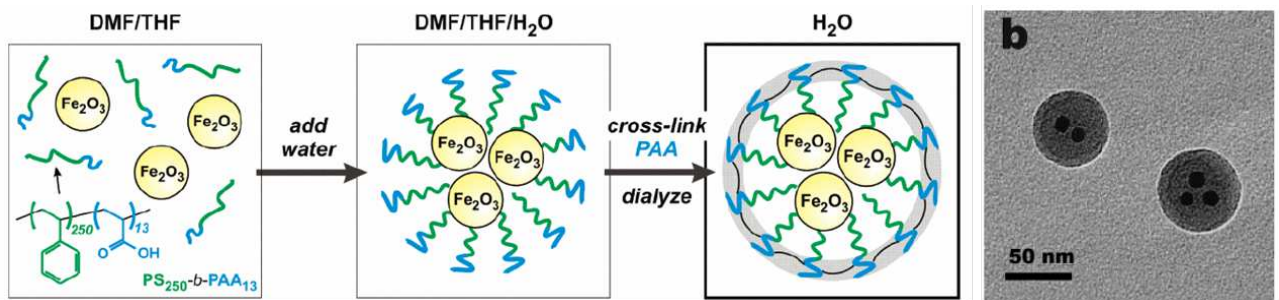


FIGURE 1.3 – Représentation et imagerie MET de l'encapsulation de nanoparticules Fe₂O₃ dans des micelles de PS-PAA [28].

Les composés possèdent un coeur de NPs et de PS stabilisé par une couronne hydrophile. La taille des agrégats est contrôlée en modifiant les fractions volumiques polymère/NP et la vitesse d'injection de l'eau. En formant de telles structures, des micelles hybrides à partir de NPs hydrophobes de métaux variables (Au [30]), d'oxydes métalliques (oxydes de fer [31, 32, 33]) et de semi-conducteurs (quantum dots [34, 35]) sont construites.

1.2 Application à l'assemblage de nanoparticules anisotropes

Les différentes interactions que nous venons d'exposer pour la formation d'agrégats de NPs isotropes peuvent être transposées à l'assemblage de **nanoparticules anisotropes**. Le greffage de polymères sur des NPs anisotropes permet de développer des assemblages plus complexes. Par exemple, les nanobâtonnets sont des nanoparticules qui possèdent

différents rayons de courbure. Le greffage différentiel et régiosélectif des polymères à la surface des nanobâtonnets permet de cette manière d'obtenir des assemblages particuliers et de contrôler leur directionnalité.

Pour illustrer l'assemblage de nanoparticules anisotropes, nous présentons l'exemple de nanobâtonnets d'or dont les extrémités sont fonctionnalisées par du polystyrène. Une stratégie importante utilisée pour l'assemblage de nanobâtonnets repose sur la solubilité réduite de ligands attachés aux côtés ou aux extrémités des bâtonnets. La solubilité réduite des ligands régiosélectifs induit leur attraction et permet de contrôler la directionnalité dans l'assemblage de bâtonnets. Les mélanges de solvant peuvent moduler les forces hydrophobes également pour des nanoparticules anisotropes, comme l'a exploité le groupe de Kumacheva [36].

Des nanobâtonnets d'or ont été assemblés à partir de mélanges de DMF ou THF dans l'eau par des interactions hydrophobes causées par un changement de la fraction volumique de l'eau, donnant lieu à des structures en chaînes ou des agrégats sphériques (Figure 1.4). Les paramètres qui influencent l'assemblage sont la masse du PS et la fraction volumique des différents solvants. La réversibilité de tels assemblages est uniquement possible en modifiant l'affinité du solvant pour les polymères.

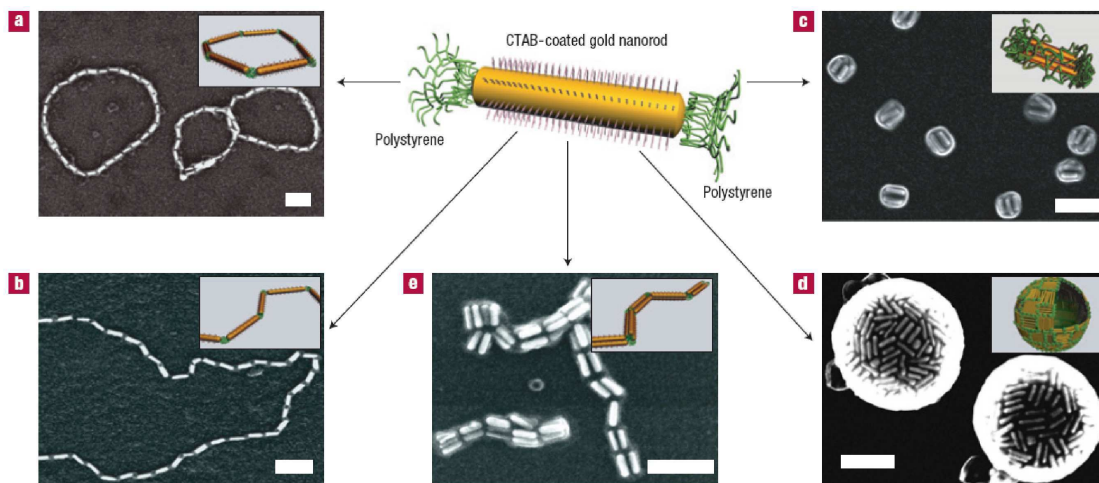


FIGURE 1.4 – Auto-assemblage de nanobâtonnets d'or fonctionnalisées par du polymère en solvant sélectif : (a) anneaux, (b) chaînes (DMF/H₂O à 6 et 20 % en eau), (c) paquets de bâtonnets, (d) nanosphères (THF/H₂O à 6 et 20 % en eau), (e) paquets de bâtonnets en chaînes (DMF/THF/H₂O à 42,5 :42,5 :15) [36].

1.3 Assemblage de NPs via des polymères *stimuli-répondants*

Une façon originale pour générer l'agrégation de NPs consiste à greffer à leur surface des **polymères *stimuli-répondants*** [37, 38, 39, 40, 41]. De tels polymères sont habituel-

lement choisis pour leurs changements de conformation en réponse à un *stimulus* externe tel que le pH, la lumière ou encore la température. Cela leur donne la capacité de contrôler des systèmes particuliers. Dans les paragraphes qui suivent, nous présentons les principes généraux concernant l'agrégation de NPs induite par des *stimuli* environnementaux par l'intermédiaire des polymères greffés à leur surface (voir Figure 1.5).

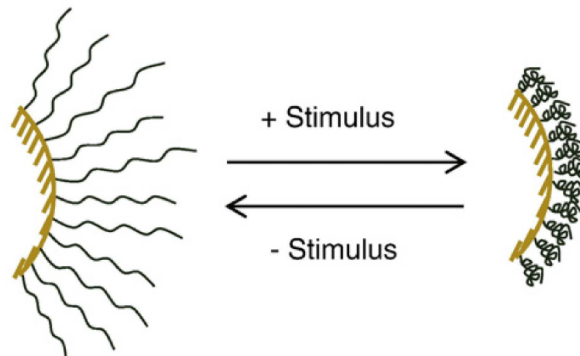


FIGURE 1.5 – Structure schématique de chaînes de polymère *stimuli*-répondants sur une surface solide. L'effondrement des chaînes de polymère sur le coeur dur diminue l'espace occupé et les propriétés de surface. D'après Li *et al.* [42].

1.3.1 Le pH

La stabilité colloïdale de nanoparticules métalliques fonctionnalisées par des ligands possédant des groupements ionisables (comme des groupes carboxyliques ou amine) dépend très fortement du **pH** de la solution environnante. Ce type d'assemblage induit par un changement de pH est dicté via des interactions de type liaison hydrogène fortes pour l'agrégation et des interactions électrostatiques répulsives pour la dissociation (Figure 1.6).

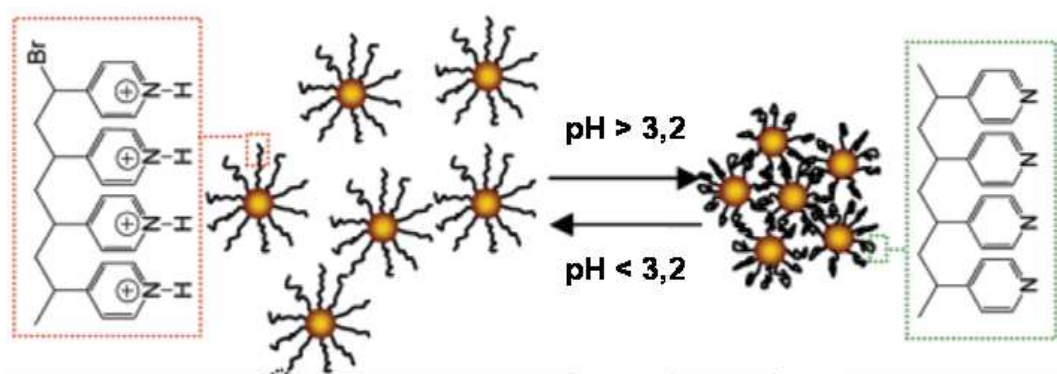


FIGURE 1.6 – Illustration schématique du mécanisme d'assemblage réversible de NPs stabilisées par du poly(4-vinylpyridine) PVP en fonction du pH [43].

La réversibilité de ces assemblages est donc fortement dépendante de la force ionique du milieu, ce qui signifie que le cyclage n'est plus possible dès lors que les charges portées

par les polymères greffés sont écartées. En revanche, l'agrégation n'est pas contrôlée et aboutit à des objets possédant une structure fractale. Ce concept a été appliqué pour l'assemblage réversible de nanoparticules sphériques [44, 45, 46] et anisotropes [47].

1.3.2 La lumière

Une attention grandissante est également portée sur l'assemblage de nanoparticules induit par la **lumière** [48]. Certaines molécules organiques changent leurs propriétés physiques lorsqu'elles sont irradiées sous une longueur d'onde spécifique. Un exemple rapporté dans la littérature est celui des composés organiques azobenzènes qui changent de polarité suivant la longueur d'onde d'éclairement : initialement non polaires, ils deviennent polaires sous irradiation de lumière UV, alors que sous lumière visible, ils retournent à leur état initial. Des polymères possédant des fonctions azobenzènes comme groupements pendants de la chaîne principale peuvent être utilisés pour assembler des NPs. La lumière UV induit une transition d'un état "trans" plus stable en l'isomère "cis", facilitant ainsi les attractions intermoléculaires. Par conséquent, greffées à la surfaces des NPs, ces polymères permettent l'assemblage de nanoparticules, lorsqu'elles sont irradiées sous lumière UV (Figure 1.7).

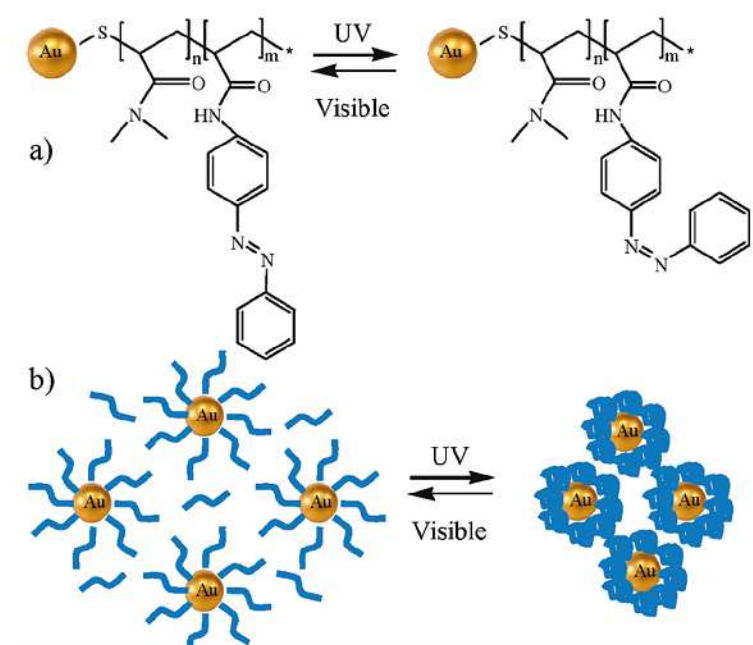


FIGURE 1.7 – Représentation schématique de l'assemblage photo-induit de NPs stabilisées par des composés azobenzènes [49].

La lumière est un *stimulus* avantageux dans le sens où il ne nécessite pas de modification de la solution contrairement au pH où l'ajout d'un acide ou d'une base en solution est nécessaire. C'est un processus totalement réversible mais l'agrégation est également non-contrôlée comme dans le cas du pH.

1.3.3 La température

Dans la dernière décennie, plusieurs auteurs se sont concentrés sur la préparation de NPs stabilisées par des polymères thermosensibles qui subissent des changements conformationnels en réponse à la **température** [50]. Nous avons choisi dans cette thèse de travailler sur l'**assemblage de nanoparticules d'or recouvertes de polymères thermosensibles**. Nous commençons tout d'abord par présenter le principe de ces polymères.

Nous nous focaliserons exclusivement sur les polymères thermosensibles en solution aqueuse. Dans l'étude de polymères solubles en milieu aqueux, la température est un paramètre très important. Lorsqu'une solution de polymère présente une séparation de phase lors d'un changement de température, cela signifie que le polymère subit une transition de phase réversible, d'un état hydrophile à un état hydrophobe. Il existe deux types de polymères thermosensibles (voir Figure 1.8) :

- les polymères à **LCST** (Lower Critical Solution Temperature ou température critique inférieure de solubilité en français), dans la majeure partie des cas,
- les polymères à **UCST** (Upper Critical Solution Temperature ou température critique supérieure de solubilité), dans des cas plus rares.

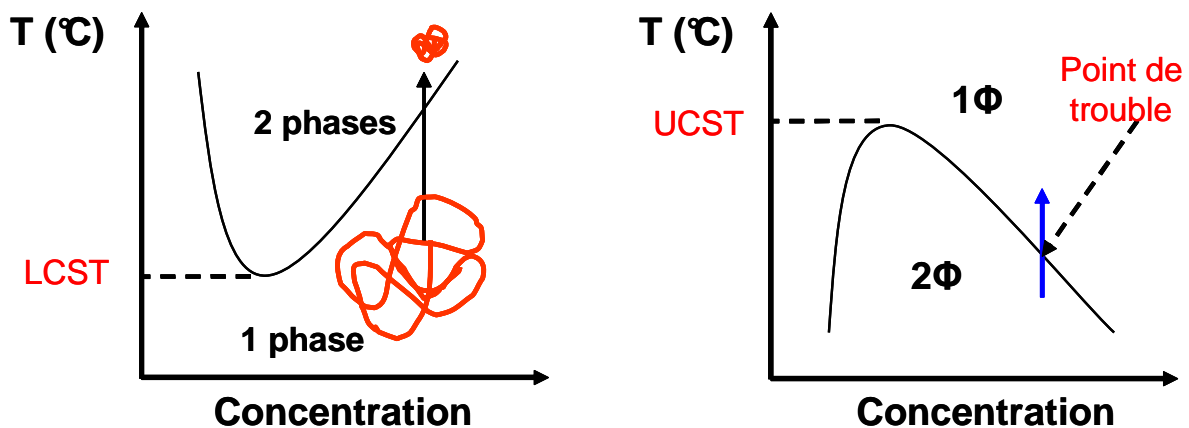


FIGURE 1.8 – Diagrammes de phase de polymères thermosensibles de type LCST (à gauche) et UCST (à droite).

Le polymère devient insoluble lors d'une augmentation ou d'une diminution de la température. Cette transition de phase est généralement marquée par une augmentation de la turbidité de la solution suivie de l'apparition d'un précipité macroscopique : la température de transition de phase est désignée par un point de trouble. De plus, la transition de phase varie avec la concentration en polymère et le diagramme de phase évolue en fonction de la masse molaire du polymère. Lorsqu'il possède un minimum (respectivement maximum), ce point de trouble critique correspond à la LCST (respectivement UCST). Le phénomène de séparation de phase d'un polymère sous l'effet de la température tout comme le phénomène de dissolution de ce même polymère sont deux mécanismes qui

reposent sur les interactions polymère-solvant.

1.3.3.1 Les polymères à LCST

Dans le cas de polymères possédant un comportement de type LCST, ce sont les liaisons hydrogène qui promeuvent la solubilité du polymère en solution aqueuse. Ces liaisons hydrogène sont la force motrice de la solubilité de polymère dans l'eau. En dessous de la température de transition de phase, ce sont les interactions polymère-solvant, basées sur la formation de liaisons hydrogène, qui prédominent : le polymère est soluble dans l'eau et gonflé. Au-delà de la température de transition de phase, il y a un affaiblissement des liaisons hydrogène, qui entraîne une déshydratation des chaînes de polymère et facilite les interactions attractives hydrophobes polymère-polymère au détriment des interactions polymère-solvant. Les chaînes de polymère deviennent alors hydrophobes et insolubles dans l'eau. Elles expulsent l'eau et se replient sur elles-mêmes afin de présenter une surface minimale à l'eau. Ce changement de conformation rend la solution turbide et entraîne la précipitation du polymère (voir Figure 1.9).

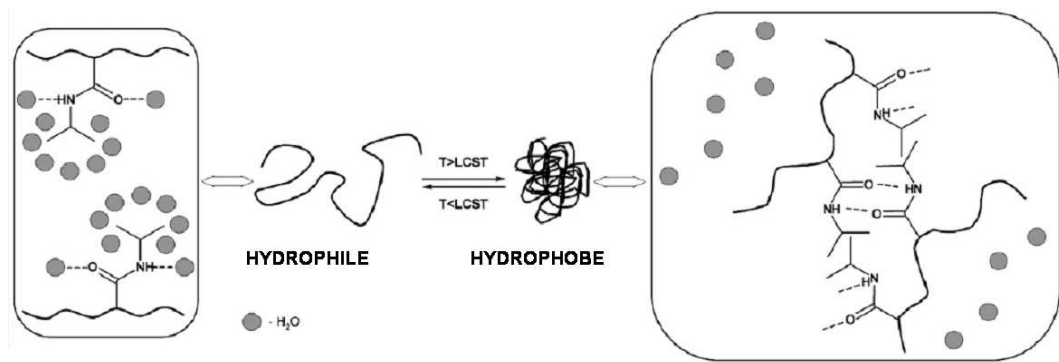


FIGURE 1.9 – Représentation schématique de la transition de phase du PNiPAM d'après Dimitrov *et al.* [51].

Les polymères à LCST sont variés [52] mais nous nous intéresserons uniquement

- aux poly((méth)acrylamide)s et particulièrement au poly(*N*-isopropyl acrylamide) PNiPAm qui a une LCST de ~ 32 °C [53],
- aux poly(ether)s comme le poly(oxyde d'éthylène) PEO qui possède une LCST vers 100 °C.

Le cas du PNiPAm

Jusqu'à maintenant, les nanoparticules recouvertes de polymères thermosensibles ont été préparées avec le polymère le plus commun, le PNiPAm [54, 55, 56, 57]. Le principe de l'agrégation de NPs stabilisées par du polymère thermosensible PNiPAm est présenté à travers l'exemple reporté dans la littérature par Yusa *et al.* [58]. En greffant du PNiPAm à la surface de NPs, les auteurs ont produit des nanoparticules hybrides thermosensibles

qui s'agrègent réversiblement en augmentant la température au-dessus de la LCST du polymère (Figure 1.10). Une fois encore, l'agrégation est macroscopique comme dans le cas du pH et de la lumière.

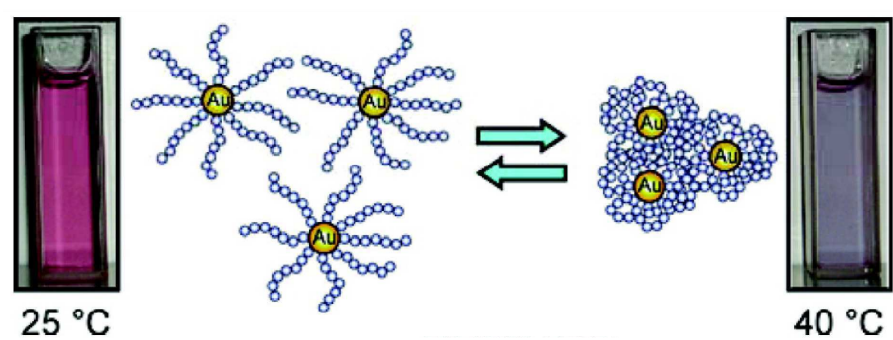


FIGURE 1.10 – Représentation de l'assemblage thermosensible de nanoparticules d'or recouvertes par des chaînes de PNIPAm en dessous et au-dessus de la LCST du PNIPAm [58].

La principale limitation du PNIPAm est que sa température de transition de phase est identique sur une large gamme de concentrations et dépend peu de la masse molaire. Heskins et Guillet [59] ont été les premiers à présenter un diagramme de phase du PNIPAm dans l'eau sur une gamme de concentration très large. La Figure 1.11 montre l'existence d'une température de transition de phase relativement constante sur un large domaine de concentration ($T = 30\text{-}35\text{ °C}$ pour des fractions massiques de 0,01 à 0,4).

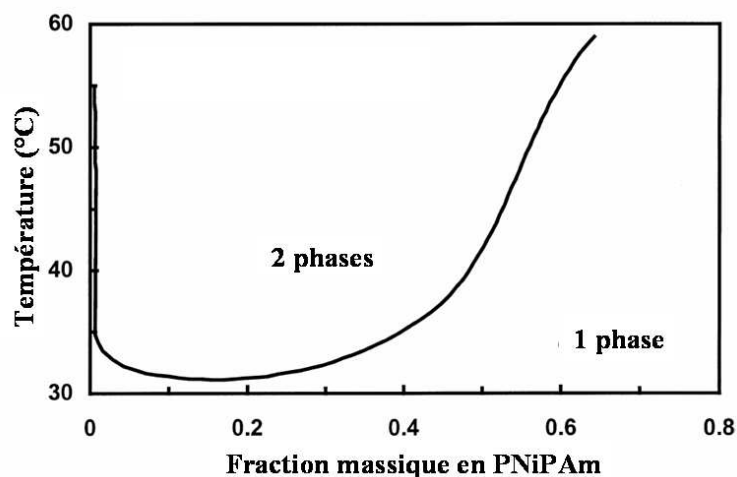


FIGURE 1.11 – Diagramme de phase du PNIPAm dans l'eau d'après Heskins et Guillet [59].

Alternatives au PNIPAm

Pour le PNIPAm, et plus généralement pour les polymères thermosensibles, il est possible de contrôler ou d'ajuster la température de transition de phase du polymère

en jouant sur la balance hydrophile-hydrophobe du polymère par ajout de groupements hydrophiles (respectivement hydrophobes) qui ont pour effet d'augmenter (d'abaisser) cette température [60, 61]. La localisation du groupement incorporé dans la chaîne de polymère peut également influencer sur la température de transition de phase du polymère [62].

Dans le cas du PNiPAm, il est possible d'ajuster sa température de transition par copolymérisation avec des monomères hydrophiles ou hydrophobes [63, 64]. Par exemple, Shan *et al.* ont rapporté la synthèse d'oligomères de NiPAm terminés par du 2-hydroxyethyl acrylate (HEA) [65] (voir Figure 1.12). Ils ont mentionné que la température de transition de phase de ces oligomères NiPAm peut être ajustée à la fois par la masse molaire de la chaîne de polymère ou par la concentration.

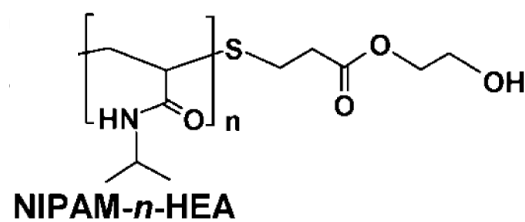


FIGURE 1.12 – Structure chimique du PNiPAm-HEA. D'après Shan *et al.* [65].

Récemment, une nouvelle classe de copolymères thermosensibles tend à remplacer le PNiPAm [66, 67, 68, 69]. Ce sont des polymères constitués d'oligomonomères d'oxydes d'éthylène de différentes masses molaires, c'est-à-dire di(oxyde d'éthylène) (EO₂), oligo(oxyde d'éthylène) (EO₈₋₉), de structure analogue au PEO (voir Figure 1.13). La température de transition de phase de ces copolymères thermosensibles (EO₂)_{*n*}-*co*-(EO₈₋₉)_{*m*} peut être modulée de 15 à 90 °C en changeant le ratio d'oligomonomères EO [68, 70, 71].

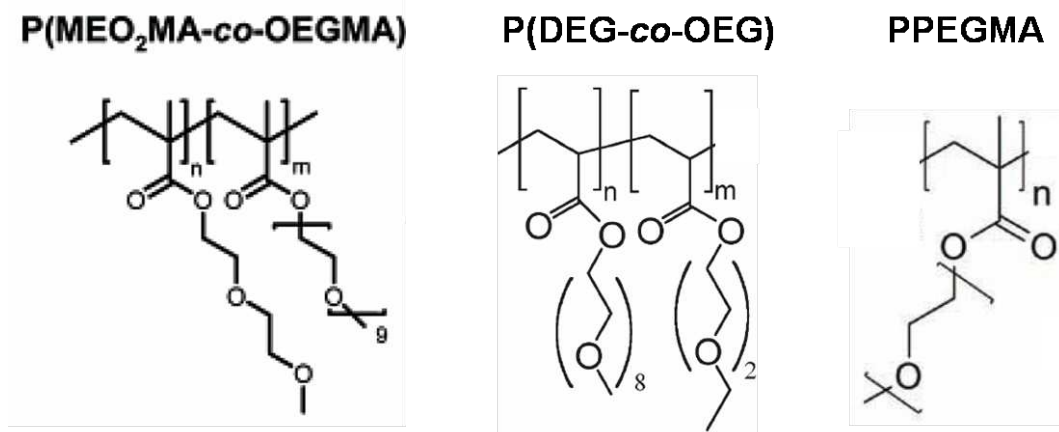


FIGURE 1.13 – Structure chimique des polymères synthétisés par Lutz *et al.* [69] (2-(2-méthoxyéthoxy)éthyl méthacrylate-oligo(éthylène glycol) méthacrylate), Boyer *et al.* [70] (di(éthylène glycol) méthyl éther méthacrylate-oligoéthylène glycol méthacrylate) et Gibson *et al.* [72] (poly(poly(éthylène glycol)mono-méthyléther)méthacrylate)).

1.3.3.2 Les polymères à UCST

La seconde classe de polymères thermosensibles est celle des polymères présentant un comportement à UCST. Ce ne sont plus les liaisons hydrogène mais les interactions électrostatiques qui gouvernent la solubilité du polymère en solution aqueuse. De plus, la situation est inversée : le polymère devient insoluble par une diminution de température. Le polymère est soluble au-dessus de la température de transition de phase. En dessous de la température de transition de phase, les chaînes de polymère interagissent entre elles par association de paires d'ions (voir Figure 1.14).

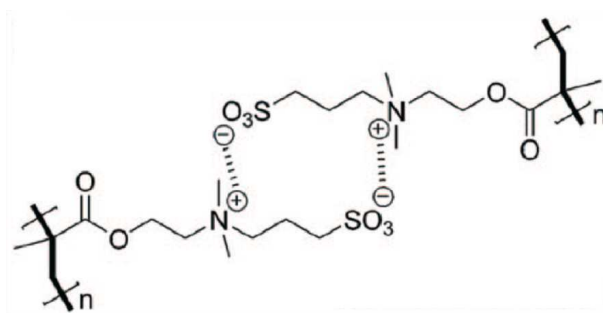


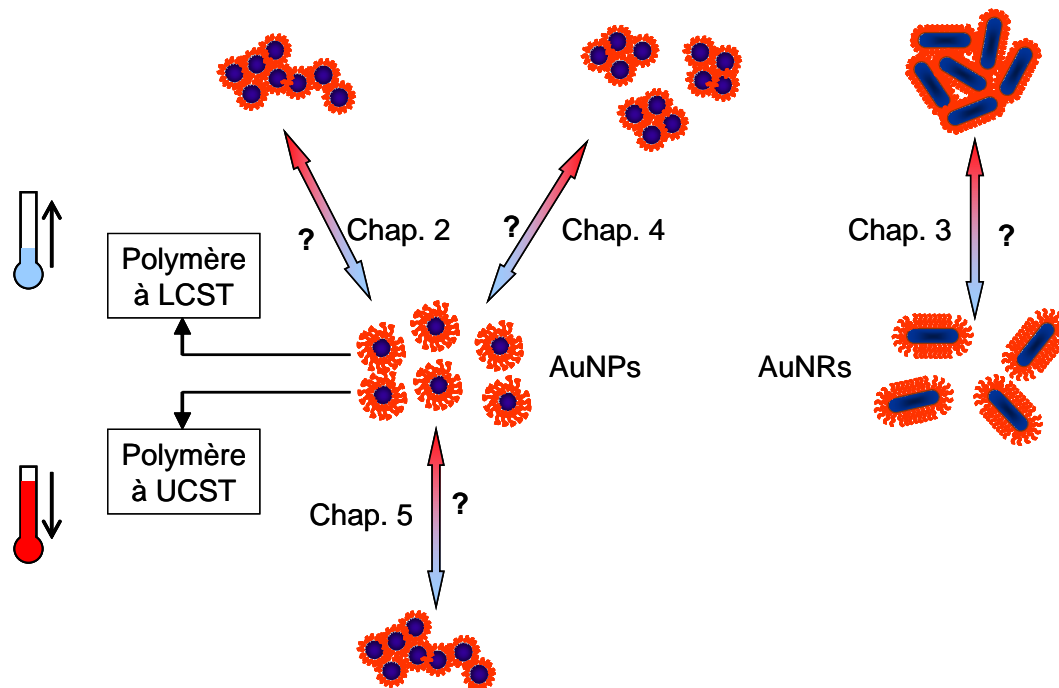
FIGURE 1.14 – Association de paires d'ions entre monomères zwitterioniques. D'après Cheng *et al.* [73].

En solution aqueuse, comme évoqué précédemment, très peu de polymères arborent un diagramme de phase de type UCST. Les polymères à UCST les plus connus sont les polyzwitterions [74, 75]. Ces polymères possèdent sur chacune de leurs unités monomères une charge positive et une charge négative.

La grande stabilité des particules stabilisées par des ligands zwitterioniques a déjà été illustrée dans de nombreuses publications. Des nanoparticules stabilisées par des mono-sulfobétaïnes montrent une très grande stabilité et une grande résistance à l'agrégation [76, 77, 78, 79]. Cette propriété remarquable fait l'objet de nombreuses applications dans le domaine biomédical. En revanche, dans le cas de polymères zwitterioniques, les propriétés de stabilité colloïdale en fonction de la température de NPs fonctionnalisées par des polymères à UCST ne sont pas bien établies, contrairement au cas de polymère à LCST [80, 81, 82].

1.4 But de la thèse

Mon travail de thèse consiste à étudier l'agrégation de nanoparticules d'or protégées par des polymères thermosensibles de type LCST et UCST. Le schéma suivant représente la stratégie globale de l'étude.



Nanoparticules d'or comme particules modèle

Pourquoi avons-nous choisi l'or ? L'or est un élément chimique inerte. Il est caractérisé par sa résistance à l'oxydation, ce qui en fait un métal qui ne se dégrade pas.

L'or, à l'échelle nanométrique, possède des propriétés optiques extrêmement intéressantes. Les nanoparticules d'or possèdent une résonance plasmon de surface dont la longueur d'onde se situe dans le visible. L'assemblage des nanoparticules d'or peut donc être parfaitement caractérisé par spectroscopie d'absorbance UV-visible. La section efficace d'absorption de l'or est grande, ce qui permet de travailler en milieu très dilué.

La synthèse des nanoparticules d'or est maintenant connue et bien maîtrisée dans la littérature [1]. De plus, la chimie de surface de l'or est intéressante. Le soufre possède une grande affinité avec l'or et permet ainsi un accrochage très fort à la surface de l'or de molécules à base de soufre, comme les thiols.

Les nanoparticules d'or anisotropes, comme les nanobâtonnets, ont des propriétés optiques supplémentaires. En plus de la résonance plasmon de surface dans le visible, elles en possèdent une seconde dans le proche infra-rouge.

Pour toutes ces raisons, les nanoparticules d'or AuNPs sont utilisées comme particules modèles dans cette thèse, pour mieux comprendre les paramètres qui influent sur l'agrégation des nanoparticules.

Ce manuscrit est divisé en quatre parties.

Le Chapitre 2 est consacré à l'étude de l'agrégation de nanoparticules d'or stabilisées par des polymères thermosensibles à LCST. Nous avons choisi un polymère statistique composé de motifs d'oxydes d'éthylène EO et d'oxydes de propylène PO, $EO_x-st-PO_y$,

appelé Jeffamine. Sa température de transition de phase varie avec la concentration. De plus, son diagramme de phase peut être modulé sur une large gamme de températures de 0 à 100 °C en jouant sur la masse molaire du polymère ainsi que la proportion des deux motifs EO et PO [83]. Nous disposons de deux polymères thermosensibles terminés par une fonction amine. Ces deux polymères, Jeffamine M600 et M1000, possédant des rapports EO/PO différents, modulant ainsi leurs températures de transition de phase. Nous modifierons chimiquement ces polymères par une fonction dithiol permettant leur greffage à la surface des nanoparticules. Dans un même temps, des nanoparticules sphériques de taille différente seront préparées. Le greffage des polymères fonctionnalisés à la surface des nanoparticules d'or nous permettra d'obtenir des nanoparticules hybrides thermosensibles. Nous étudierons l'agrégation réversible des nanoparticules en solution aqueuse en fonction de la température et des paramètres physico-chimiques du système comme la composition du polymère greffé, la force ionique de la solution, la concentration en particules, la composition de la couronne de polymère et la taille des nanoparticules.

Le Chapitre 3 nous permet d'étendre les connaissances acquises sur les nanoparticules isotropes fonctionnalisées par des Jeffamines, à des nanoparticules de forme anisotrope, telles que les nanobâtonnets d'or. Nous montrerons que les différences de courbure le long et à l'extrémité des bâtonnets sont à l'origine d'assemblages orientés.

Une des limitations évoquée en introduction est l'agrégation macroscopique non contrôlée que provoque une augmentation de la température. Cette précipitation macroscopique des nanoparticules s'explique par l'absence d'interaction répulsive à longue distance stabilisant les agrégats en croissance. Pour parvenir à contrôler la croissance des agrégats de nanoparticules fonctionnalisées par des Jeffamines, nous ajouterons en solution des copolymères triblocs de type Pluronic. Ce polymère possède un bloc ayant une bonne affinité pour la surface des nanoparticules d'or et deux blocs apportant une stabilisation stérique. Le Pluronic, poly(oxyde d'éthylène)-poly(oxyde de propylène)-poly(oxyde d'éthylène) PEO-PPO-PEO, de même composition chimique que le polymère greffé sur les NPs et connu pour former des micelles en solution aqueuse, possède les caractéristiques physico-chimiques pour jouer le rôle de surfactant [84, 85]. L'étude des paramètres physico-chimiques, tels que la température d'agrégation des NPs, la température critique de micellisation CMT des Pluronic et le rapport Pluronic/NP, sur la taille des agrégats fera l'objet du Chapitre 4.

Le Chapitre 5 sera consacré à l'agrégation en solution aqueuse de nanoparticules stabilisées par des polymères à UCST de type zwitterioniques. Dans un premier temps, des polymères zwitterioniques de différentes masses molaires seront synthétisés par polymérisation radicalaire contrôlée. L'agent de transfert utilisé pendant la synthèse permettra d'obtenir un groupement d'accroche pour la surface des nanoparticules d'or. Dans un second temps, nous étudierons l'agrégation des ces nanoparticules hybrides par abaissement

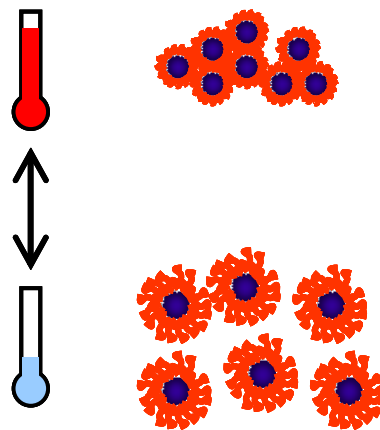
de la température et nous tenterons d'expliquer les phénomènes observés par un modèle de déplétion.

Nous concluons ce travail en présentant les collaborations directement liées à l'élaboration de ces nanoparticules hybrides ainsi que les nombreuses perspectives pour ces matériaux.

Chapitre 2

Agrégation de nanoparticules d'or par des polymères à LCST

Dans ce Chapitre, nous présentons les propriétés de l'agrégation de nanoparticules d'or induite par une augmentation de température, par l'intermédiaire de ligands greffés à leur surface qui sont des polymères thermosensibles de type LCST. Nous commencerons par décrire les ligands et la façon dont ils ont été préparés puis nous étudierons en détail leur effet sur les nanoparticules avec la température et nous établirons les paramètres physico-chimiques qui influent sur l'agrégation des AuNPs [86].



Sommaire

2.1	Le ligand	19
2.1.1	Description des polymères de départ	19
2.1.2	Synthèse du ligand	21
2.1.3	Caractérisation et propriétés en solution aqueuse	22
2.2	Nanoparticules d'or stabilisées par des DHLA-Jeffamines	23
2.2.1	Synthèse	23
2.2.1.1	Synthèse directe	24
2.2.1.2	Synthèse par échange de ligands	24
2.2.2	Purification	25
2.2.3	Caractérisation	26
2.2.3.1	Microscopie électronique en transmission	26
2.2.3.2	Analyse thermogravimétrique	28
2.2.3.3	Spectroscopie UV-visible	29
2.2.3.4	Diffusion dynamique de la lumière	30
2.3	Thermosensibilité des AuNPs@DHLA-Jeffamine	32
2.3.1	Détermination de la température d'agrégation des AuNPs	32
2.3.1.1	AuNP6@DHLA-M1000	33
2.3.1.2	AuNP6@DHLA-M600	33
2.3.2	Réversibilité	35
2.3.3	Influence de la concentration en AuNPs	36
2.3.4	Influence de la force ionique du milieu	37
2.3.5	Influence de la taille des AuNPs	39
2.3.5.1	Interactions de Van der Waals	40
2.3.5.2	Changement de conformation du polymère avec la taille des AuNPs	41
2.3.6	Influence de la composition de la couronne	44
	Conclusion	47

2.1 Le ligand

2.1.1 Description des polymères de départ

Deux copolymères statistiques poly(oxyde d'éthylène-*st*-oxyde de propylène), fonctionnalisés par un groupement amine à l'une de leurs extrémités, sont utilisés comme polymères de départ (voir Figure 2.1).

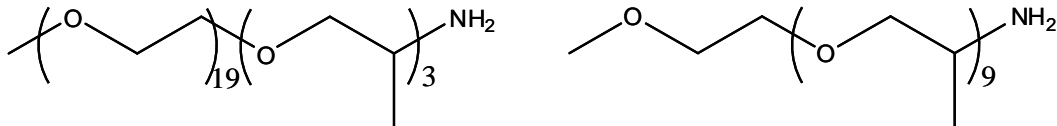


FIGURE 2.1 – Structures chimiques des Jeffamines M1000 (à gauche) et M600 (à droite).

Les deux polymères $\text{EO}_x\text{-st-PO}_y$ terminés amine, appelés Jeffamines M1000 et M600, de masse molaire respective 1000 et 600 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, ont été caractérisés par spectroscopie RMN ^1H , spectroscopie Infra-Rouge, MALDI-TOF et chromatographie d'exclusion stérique SEC (voir Annexe B). Leurs caractéristiques principales sont reportées dans le Tableau 2.1.

TABLE 2.1 – Résumé des caractéristiques des polymères Jeffamines M1000 et M600 utilisés dans cette étude.

Jeffamine	ratio EO/PO ^a	HLB ^a	$M_{n,RMN}^b$ ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	$M_{n,M-T}^c$ ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	$M_{n,GPC}^d$ ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	$I_{p,GPC}^d$	LCST ^e (°C)
M600	1/9	2,0	580	580	-	-	26
M1000	19/3	17,0	990	960	1020	1,03	> 80

^a Donné par Hunstman[®], ^b Déterminé par RMN ^1H , ^c Déterminé par MALDI-TOF, ^d Déterminé par SEC aqueuse (LiNO_3 0,5 M), ^e Déterminé par des mesures de turbidité en spectroscopie UV-visible.

Constituée de 19 unités monomères oxydes d'éthylène EO et de 3 unités monomères oxydes de propylène PO, la **Jeffamine M1000** est principalement composée de motifs oxydes d'éthylène. Par sa composition, ce polymère est très proche du poly(oxyde d'éthylène) PEO, qui ne montre pas de transition de phase dans l'eau pour des températures inférieures à 80 °C [87, 52].

La **Jeffamine M600** contient une proportion importante d'unités monomères oxydes de propylène, 9 motifs PO contre un seul EO. Ce polymère est très semblable au poly(oxyde de propylène) PPO, qui est soluble dans l'eau à température ambiante uniquement pour des faibles masses molaires ($M \leq 400 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ [52]). La Jeffamine M600 présente alors un diagramme de phase à LCST (Lower Critical Solution Temperature) dans l'eau, c'est-à-dire qu'à basse température, les chaînes de polymère adoptent une conformation de pelotes statistiques solvatées où les interactions polymère-solvant prédominent. Lorsque

la température augmente, les interactions polymère-polymère se renforcent aux dépens des interactions polymère-eau. Ces interactions induisent alors un repliement progressif des chaînes macromoléculaires sur elles-mêmes avant de s'effondrer au-delà des conditions critiques (point de trouble). À cette température, les chaînes de polymère sont déshydratées et forment des globules denses. Cette transition conformationnelle pelote/globule (interactions intra) s'accompagne d'une agrégation plus ou moins importante des chaînes macromoléculaires (interactions inter), c'est le phénomène de séparation de phases.

Le diagramme de phase de la Jeffamine M600 dans l'eau a été déterminé par spectroscopie UV-visible par la méthode de "point de trouble" et a été construit dans la gamme de concentration de 0,2 à 48 % en masse (Figure 2.2). Pour cela, l'intensité transmise est mesurée en fonction de la température. Pour une concentration donnée (en pourcentage massique), nous définissons le point de trouble, c'est-à-dire la température de transition de phase T_c , comme étant la température à laquelle l'intensité transmise atteint 50 % de l'intensité incidente (voir Annexe A). La LCST correspond au minimum du diagramme de phase et est donc associée à un pourcentage massique particulier. Dans le cas de la Jeffamine M600, la LCST est de ~ 26 °C et est obtenue pour une solution à 25 % en masse de polymère.

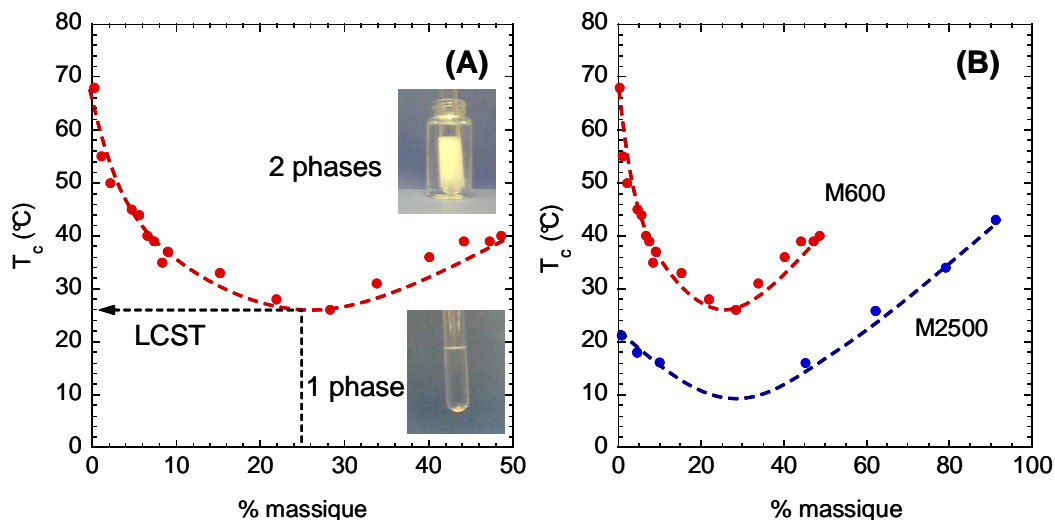


FIGURE 2.2 – (A) Diagramme de phase de la Jeffamine M600 en phase aqueuse, (B) comparaison avec le diagramme de phase de la Jeffamine M2500 d'après [88].

Klara Podhajecka [88] avait construit pendant sa thèse le diagramme de phase de la Jeffamine M2500 $\text{EO}_{7-st}\text{-PO}_{37}\text{-NH}_2$, par calorimétrie différentielle à balayage (DSC). Ce polymère de masse molaire moyenne 2500 g.mol^{-1} possède un caractère hydrophobe très proche de celui de la Jeffamine M600, sa balance hydrophile-lipophile HLB est de 2,8 contre 2 pour la Jeffamine M600. Les compositions de ces deux Jeffamines sont comparables puisque le rapport EO sur PO est très proche ainsi que la proportion en masse de PO (86 % pour la Jeffamine M2500 contre 87 % pour la Jeffamine M600). Les diagrammes

de phase en phase aqueuse des Jeffamines M600 et M2500 sont reportés sur la Figure 2.2 (B). Le diagramme de phase de la Jeffamine 2500 est décalé par rapport à celui de la Jeffamine M600 vers les basses températures : LCST ~ 10 °C. Ce résultat est cohérent avec la théorie de Flory-Huggins des polymères en solution, à savoir que la LCST diminue avec la masse du polymère [89].

Le paramètre d'interaction de Flory-Huggins à la température critique χ_{12}^c est relié avec le nombre de segments du polymère m_2 ($\sim DP_n \sim M_n$) de la manière suivante :

$$\chi_{12}^c = \frac{1}{2} \left(1 + \frac{1}{\sqrt{m_2}} \right) \quad (2.1)$$

χ_{12}^c traduit la solubilité du polymère en solution, ainsi si la masse du polymère augmente, χ_{12}^c augmente et donc la solubilité diminue.

De plus, à la LCST notée T_c^* ,

$$\chi_{12}^c = A + \frac{B}{T_c^*} \text{ avec } B < 0 \quad (2.2)$$

Ainsi, l'augmentation de la masse du polymère induit bien une diminution de la LCST.

C'est ce caractère thermosensible du polymère en solution aqueuse que nous avons voulu appliquer dans le cadre de l'agrégation de nanoparticules d'or. Cependant, pour assurer le greffage de ce polymère à la surface des AuNPs, le polymère nécessite une modification chimique par l'ajout d'une fonction d'accroche.

2.1.2 Synthèse du ligand

Le ligand joue un rôle primordial dans la stabilité de nanoparticules. Dans le cadre de AuNPs, les molécules à base de soufre sont des excellents ligands pour l'or [1]. Les Jeffamines M1000 et M600 ont été modifiées dans le but de substituer la fonction amine terminale par une fonction dithiol qui présente une très bonne affinité avec la surface d'or et une énergie de liaison supérieure à celle des monothiols [90, 91, 92].

La modification des Jeffamines M1000 et M600 s'effectue en deux étapes, comme le montre le schéma réactionnel de la Figure 2.3.

La première étape est le couplage peptidique [93] de la Jeffamine avec l'acide thioctique (TA) dans le dichlorométhane, selon un protocole expérimental bien décrit dans la littérature [94] (voir Annexe C). Les produits obtenus sont alors les amides correspondants, TA-M1000 et TA-M600 respectivement, terminés par une fonction dithiolane.

Après purification du polymère sur colonne de chromatographie de gel de silice, la réduction du groupement 1,2-dithiolane terminal en dithiol, conduisant aux ligands DHLA-M1000 et DHLA-M600 (DHLA pour acide dihydrolipoïque), est obtenue :

- soit en utilisant comme réducteur le borohydrure de sodium (NaBH_4) dans un mélange eau/méthanol pour le TA-M1000 (eau/éthanol pour le TA-M600) avant l'échange

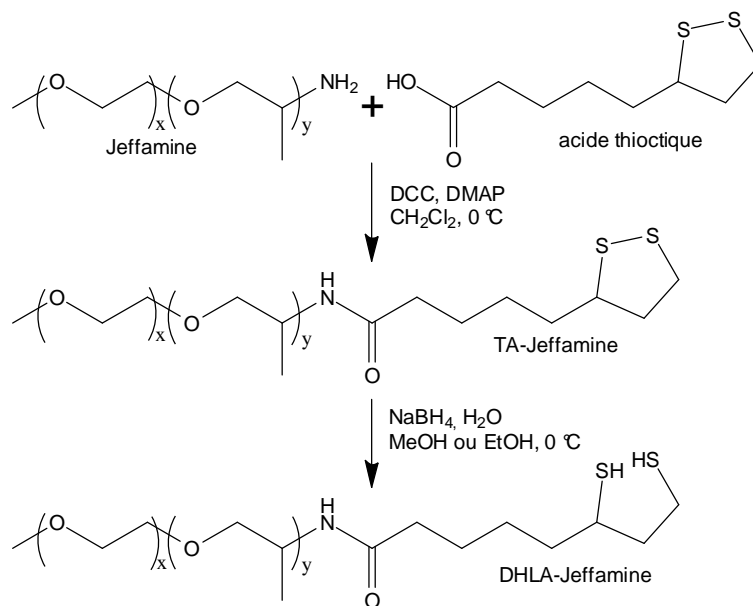


FIGURE 2.3 – Représentation schématique de la fonctionnalisation des Jeffamines M1000 ($x=19$, $y=3$) et M600 ($x=1$, $y=9$) en TA-Jeffamines puis en DHLA-Jeffamines correspondantes.

de ligands sur les AuNPs,

- soit en même temps que la synthèse des AuNPs à partir du chlorure d'or, en utilisant du borohydrure de tétrabutylammonium (TBAB) comme agent réducteur (voir paragraphe 2.2.1.1).

2.1.3 Caractérisation et propriétés en solution aqueuse

La formation de la liaison amide ainsi que l'ouverture du cycle du groupe dithiolane des différents polymères fonctionnalisés ont été caractérisées et confirmées par spectroscopie IR et RMN ^1H (voir Annexe C).

Le diagramme de phase du nouveau polymère TA-M600 en solution aqueuse a été construit de la même manière que précédemment pour le polymère M600 (Figure 2.4).

La fonctionnalisation de la Jeffamine M600 par l'acide thioctique modifie considérablement son diagramme de phase en solution aqueuse. Dans la gamme de concentration étudiée dans ce travail, le diagramme de phase du polymère TA-M600 est décalé vers les basses températures. Ce décalage est principalement dû à l'incorporation d'une chaîne alkyle hydrophobe provenant de l'acide thioctique.

Comme le montre la Figure 2.3, les ligands synthétisés sont donc constitués d'une part d'un polymère thermosensible et d'autre part d'une terminaison thiolane qui possède une forte affinité avec l'or, et donc permet un fort ancrage à la surface des AuNPs. Par la suite, ces polymères fonctionnalisés vont être greffés à la surface des nanoparticules d'or.

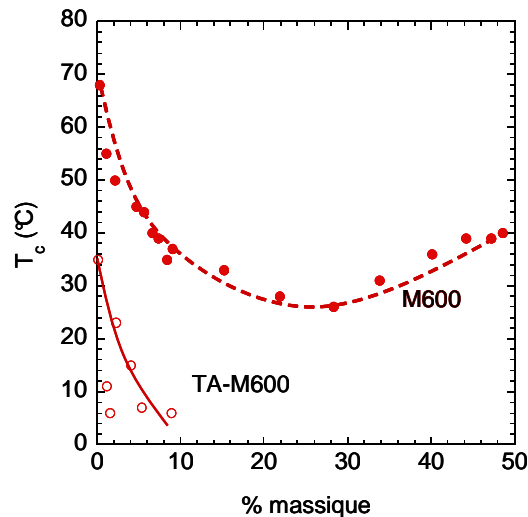


FIGURE 2.4 – Diagramme de phase du polymère TA-M600 en phase aqueuse.

2.2 Nanoparticules d'or stabilisées par des DHLA-Jeffamines

2.2.1 Synthèse

Des nanoparticules d'or AuNPs, stabilisées par les ligands Jeffamines précédemment modifiées, le DHLA-M1000 et/ou le DHLA-M600, ont été préparées en utilisant deux méthodes distinctes, comme indiqué sur la Figure 2.5 (voir Annexe D pour les protocoles expérimentaux) :

- par synthèse directe de nanoparticules d'or en présence d'un surfactant, le bromure de didécyldiméthylammonium (DDAB) et du polymère,
- par échange de ligands à partir de nanoparticules d'or stabilisées par de l'acide décanoïque, du bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB) ou des ions citrates (voir Annexe D).

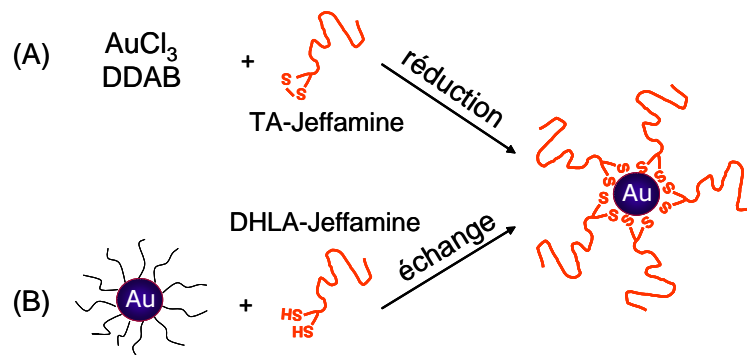


FIGURE 2.5 – Voies de synthèse des AuNPs : (A) synthèse directe dans le toluène, (B) échange de ligands.

Par la suite, les nanoparticules d'or stabilisées par du polymère seront notées

AuNP_x@DHLA-M1000 et AuNP_x@DHLA-M600, où x désigne le diamètre moyen du coeur de la nanoparticule exprimé en nanomètres.

2.2.1.1 Synthèse directe

Les AuNP2@DHLA-M1000 et AuNP2@DHLA-M600 ont été directement synthétisées par réduction simultanée, par le borohydrure de tétrabutylammonium (TBAB), du sel d'or AuCl₃, dissous dans une solution de surfactant DDAB, et du polymère modifié TA-Jeffamine, c'est-à-dire terminé par le groupement dithiolane, en milieu organique (Figure 2.5 (A)). Un rapport molaire élevé ligand:Au de 3:1 est fixé pour assurer un large excès de ligands libres et garantir la passivation complète de la surface des nanoparticules d'or ainsi qu'une croissance très limitée des nanoparticules.

En effet, Oh *et al.* [95] ont récemment proposé une méthode similaire à la nôtre pour la synthèse de AuNPs stabilisées par du poly(oxyde d'éthylène) par réduction du PEO fonctionnalisé avec de l'acide thioctique (TA-PEO de masse molaire de 550 ou 750 g.mol⁻¹) et de HAuCl₄ dans l'eau en utilisant NaBH₄ comme réducteur. Ils ont montré que la taille de la nanoparticule peut être contrôlée en faisant varier le rapport ligand TA-PEO sur or. Lorsque le ratio ligand:Au diminue de 10:1 à 1:4000, le diamètre des AuNPs augmente de 1,5 à 18 nm. Dans notre étude, nous n'avons pas cherché à optimiser la taille des AuNPs en faisant varier le rapport ligand sur Au.

2.2.1.2 Synthèse par échange de ligands

Dans la seconde voie de synthèse, des AuNPs stabilisées par du DHLA-Jeffamine ont été préparées par échange de ligands (Figure 2.5 (B)) sur des nanoparticules préalablement synthétisées, à partir de différents procédés dans le but d'obtenir des AuNPs de taille différente (voir Annexe D).

- Des AuNPs fonctionnalisées par de l'acide décanoïque (AuNP6@C₁₀) ont été synthétisées par réduction par TBAB de sel d'or dans le toluène en présence d'acide décanoïque [96].

- Des AuNPs stabilisées par du CTAB (AuNP7@CTAB) ont été préparées en solution aqueuse via une approche de croissance de noyaux [97].

- Des AuNPs stabilisées par des ions citrates (AuNP13@Citrates et AuNP17@Citrates) ont été préparées en solution aqueuse en suivant la méthode classique de Turkevich [98].

L'acide décanoïque, le CTAB et les ions citrates sont des ligands faibles pour l'or comparés aux molécules soufrées et peuvent être facilement échangés par les ligands Jeffamines terminés dithiol. L'ensemble des protocoles de synthèse des AuNPs est résumé dans le Tableau 2.2.

- La procédure d'échange de ligands pour les AuNP7@CTAB et les AuNPs@Citrates est effectuée directement dans une dispersion aqueuse de nanoparticules d'or préalable-

ment synthétisées. La température d'échange sur les AuNPs@Citrate est maintenue à une température proche de 4 °C afin d'éviter la précipitation des ligands DHLA-M600 très hydrophobes (voir Section 2.1.3).

- Pour les AuNP7@CTAB, le large excès de CTAB permet la solubilisation du DHLA-Jeffamine en phase aqueuse et la réaction d'échange est effectuée avec succès à température ambiante.

- Enfin pour les AuNP6@C₁₀, l'échange de ligands est réalisé dans le toluène, qui est un bon solvant pour les DHLA-Jeffamines.

TABLE 2.2 – Résumé des modes opératoires de la synthèse et de la purification des différentes AuNPs@DHLA-Jeffamines.

	AuNPs ou sel	solvant	température	purification	précision
Synthèse directe	AuCl ₃	toluène	25 °C	ultrafiltration dans l'EtOH	coupure de 5k MW
Échange de	AuNP6@C ₁₀	toluène	25 °C	ultracentrifugation dans l'EtOH	300k g (80k rpm) pendant 30 min
	AuNP7@CTAB	eau	25 °C	ultrafiltration dans l'EtOH	coupure de 10k MW
ligands	AuNPs@Citrate	eau	25 °C avec DHLA-M1000 4 °C avec DHLA-M600	centrifugation dans l'eau à 25 ou 4 °C	17k g (13k rpm) pendant 20 min

2.2.2 Purification

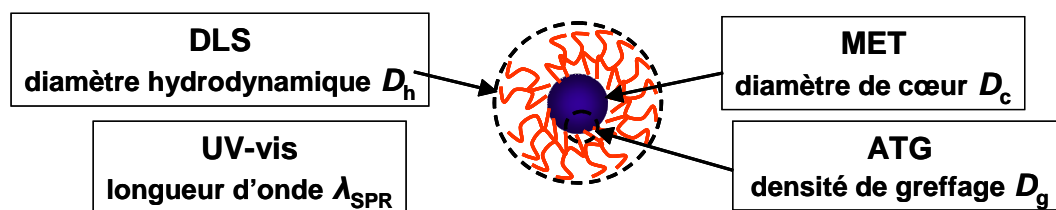
Toutes les dispersions de nanoparticules d'or ont été soigneusement purifiées des chaînes de copolymères libres non greffées par des cycles répétés de centrifugation et lavage, et finalement redispersées dans une solution aqueuse de chlorure de potassium (KCl) à 10 mM refroidie à 0 °C (voir Annexe D pour plus de détails). Un protocole d'optimisation de la purification des AuNPs a été établi pour déterminer au mieux, selon le type et la taille des nanoparticules, la méthode adéquate de lavage parmi l'ultrafiltration sur membrane de dialyse en Polyethersulfone PES (Vivaspin), la centrifugation ou l'ultracentrifugation. Les méthodes de purification utilisées sont également résumées dans le Tableau 2.2.

Ces dispersions sont stockées à 4 °C et montrent une très bonne stabilité dans le temps (plusieurs mois) sans aucun signe d'agglomération, à l'exception des AuNP17@DHLA-M600 qui ont tendance à précipiter en quelques jours (voir plus loin le paragraphe 2.2.3.4 pour la discussion).

Le greffage des DHLA-Jeffamines sur les nanoparticules est confirmé qualitativement par les propriétés de dispersion des nanoparticules dans l'éthanol et dans l'eau à 4 °C. En effet, l'éthanol est un mauvais solvant pour les AuNP@C₁₀, les AuNP@CTAB et les AuNPs@Citrate. De plus, les AuNP@C₁₀ précipitent dans l'eau. Tandis que l'ajout de sel en grande quantité (~ 100 mM) entraîne une précipitation rapide des AuNP@Citrate par écrantage électrostatique, les particules échangées par des DHLA-Jeffamines sont stables en présence de sel. Les expériences de DLS et d'ATG présentées par la suite confirmeront l'échange de ligands.

2.2.3 Caractérisation

Toutes les AuNPs stabilisées par du polymère ont été caractérisées par MET, par analyse thermogravimétrique (ATG), par diffusion dynamique de la lumière (DLS pour Dynamic Light Scattering en anglais), et par spectroscopie UV-visible (voir Annexe A pour plus de détails).



2.2.3.1 Microscopie électronique en transmission

La Figure 2.6 montre les images de MET des nanoparticules d'or stabilisées par du DHLA-M600 préparées soit par la synthèse directe (Figure 2.6 A) soit par échange de ligands (Figure 2.6 B-E).

Ces images MET nous permettent de mesurer la taille moyenne ainsi que la polydispersité en taille des AuNPs@DHLA-M600 préparées. Les nanoparticules sont sphériques, à l'exception des AuNP13@DHLA-M600 et AuNP17@DHLA-M600 synthétisées à partir de nanoparticules stabilisées par des ions citrates qui sont légèrement facettées. De plus, toutes les dispersions de AuNPs présentent une distribution en taille étroite.

La synthèse directe aboutit à des nanoparticules de 2 nm. Cette taille est due au large excès de ligands utilisé lors de la synthèse et le résultat est en accord avec ceux de Oh *et al.* [95] ($2,4 \pm 0,3$ nm pour un rapport ligand/Au de 3:1 contre $2,0 \pm 0,3$ nm dans notre cas).

Dans le cas de la synthèse par échange de ligands, la taille et la forme des nanoparticules d'or stabilisées par les polymères DHLA-Jeffamines ainsi préparées n'évoluent pas pendant la réaction d'échange, ce que nous avons vérifié par observation au MET avant échange. Les tailles de l'ensemble des AuNPs synthétisées sont reportées dans le Tableau 2.3.

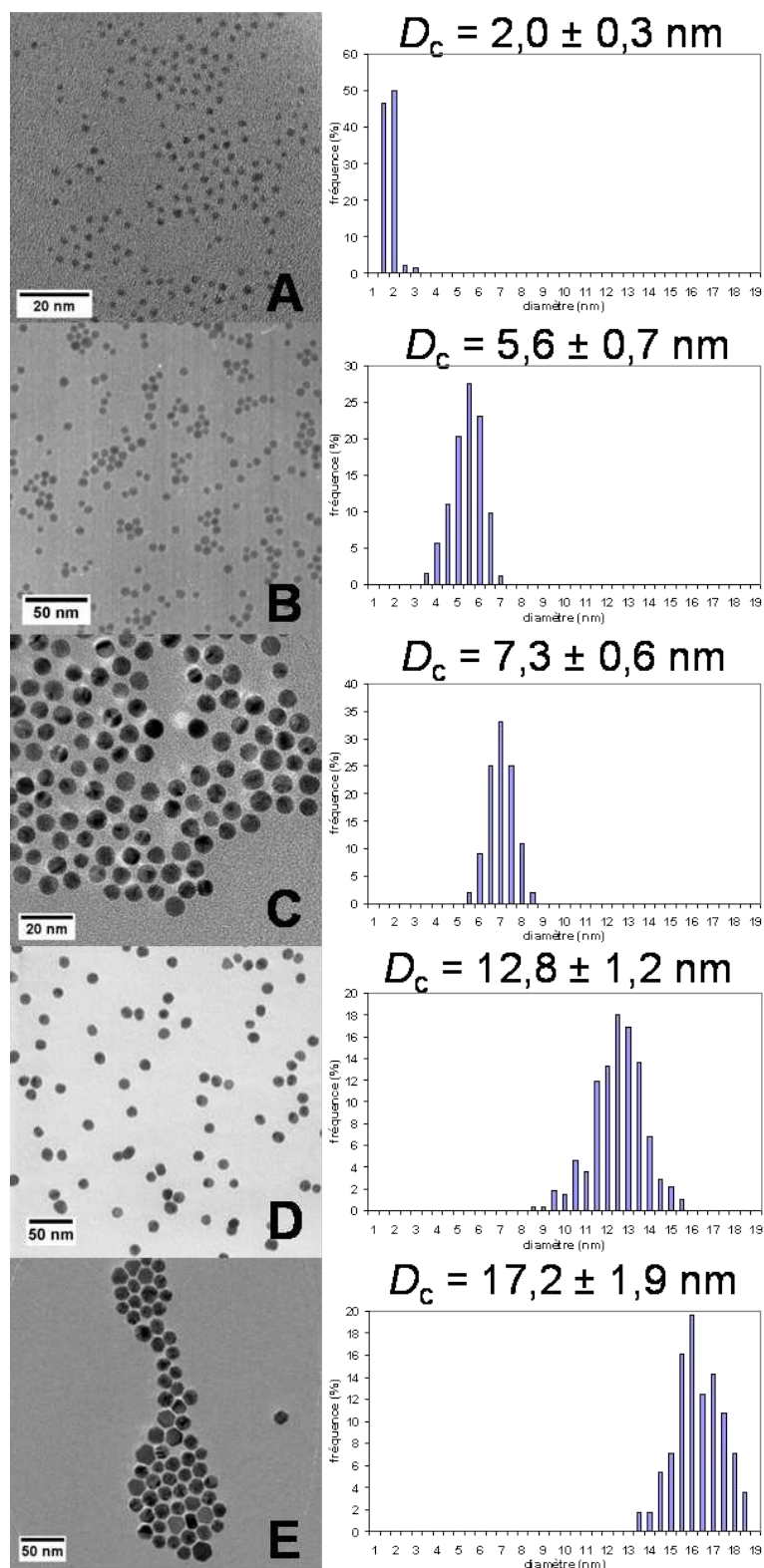


FIGURE 2.6 – Images de MET et distributions en taille correspondantes des AuNPs préparées par les deux méthodes : (A) synthèse directe, (B-E) échange de ligands. (A) AuNP2@DHLA-M600, (B) AuNP6@DHLA-M600, (C) AuNP7@DHLA-M600, (D) AuNP13@DHLA-M600, (E) AuNP17@DHLA-M600.

2.2.3.2 Analyse thermogravimétrique

La densité de greffage, c'est-à-dire le nombre de chaînes de polymère attachées à la surface d'une nanoparticule (exprimée en chaînes.nm⁻²), est calculée à partir des données d'analyse thermogravimétrique (ATG). Le principe de mesure est détaillé en Annexe A. La Figure 2.7 présente les pertes de masse des nanoparticules stabilisées par le DHLA-M1000 ainsi que du polymère seul, TA-M1000.

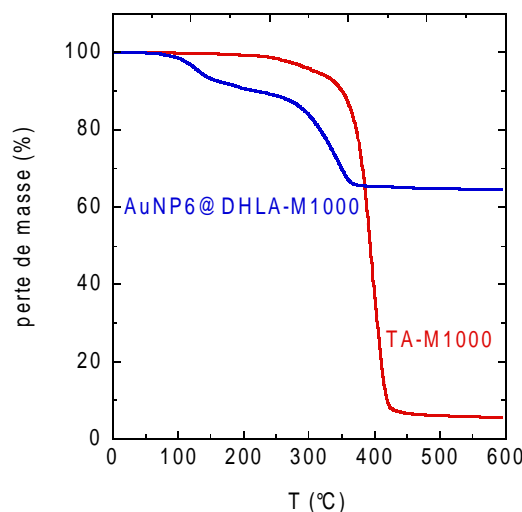


FIGURE 2.7 – Évolution de la perte de masse (%) en fonction de la température déterminée par ATG du TA-M1000 et des AuNP6@DHLA-M1000.

Les mesures d'ATG indiquent que le polymère EO_x-st-PO_y modifié en TA-M1000 se décompose dans la gamme de température de 350 à 400 °C, valeurs cohérentes avec celles reportées dans la littérature pour le PEO et le PPO[99]. Nous observons un léger décalage de la perte de masse du ligand lorsque celui-ci est greffé à la surface des nanoparticules d'or.

La densité moyenne de greffage des chaînes de polymère à la surface des nanoparticules d'or est estimée à $D_g = 4,0 \pm 0,5$ chaînes.nm⁻² (voir Annexe A). Cette valeur est quasi constante et est indépendante à la fois de la taille de la nanoparticule d'or et de la nature de la Jeffamine. Ces valeurs élevées de densité de greffage sont cohérentes avec la faible masse molaire du ligand et la forte affinité de la fonction dithiol avec la surface d'or. Du fait du large excès de ligands utilisés lors des synthèses (échange de ligands ou synthèse directe), nous anticipons sur le fait que toutes les AuNPs ont leur surface totalement passivée par les ligands dithiols. Ceci est en accord avec le fait que la densité de greffage soit indépendante de :

- la méthode employée pour la préparation des AuNPs,
- la courbure des AuNPs,
- la masse molaire des polymères EO_x-st-PO_y utilisés dans cette étude.

Des valeurs similaires de densité de greffage ont également été observées pour des

AuNPs stabilisées par des ligands ou des polymères thiolés. L'équipe du Pr Tenhu [54, 55, 57, 56, 58] a synthétisé des AuNPs stabilisées par du PNiPAm-SH de $M_n = 5\,400$ et $4\,700\text{ g.mol}^{-1}$ et avec des densités de greffage de 1,8 à 2,5 chaînes.nm⁻² respectivement. De même, Corbierre *et al.* [100] ont aussi étudié des AuNPs stabilisées par des ligands de faibles masses molaires, PEO₄₅-SH, PS₁₉-SH et C₁₄-SH, et ont obtenu des densités de greffage de 2,0, 4,2 et 5,5 chaînes.nm⁻² respectivement. La valeur de la densité de greffage que nous avons trouvée pour les AuNPs@DHLA-Jeffamines semble donc en bon accord avec ce qui est reporté dans la littérature.

2.2.3.3 Spectroscopie UV-visible

La spectroscopie UV-visible est la technique de choix pour l'étude de dispersions aqueuses de nanoparticules d'or, due à la bande de résonance plasmon de surface (SPR) caractéristique, qui est très sensible à la taille, à la forme et à l'environnement local des nanoparticules d'or [101, 102, 103].

La Figure 2.8 montre les spectres d'absorption UV-visible caractéristiques de dispersions de nanoparticules d'or dans une solution aqueuse de KCl à 10 mM. Les spectres ont été réalisés à une température en dessous de la température de transition de phase du polymère greffé, afin d'assurer un état suffisamment hydraté du polymère et une bonne dispersion des nanoparticules. Dans le cas des AuNPs stabilisées avec du DHLA-M600, la température expérimentale est fixée à 4 °C. Pour les AuNPs@DHLA-M1000, puisqu'il n'y a pas ou très peu d'effet de la température sur l'état d'hydratation des polymères en surface des nanoparticules, les mesures ont été effectuées à 25 °C.

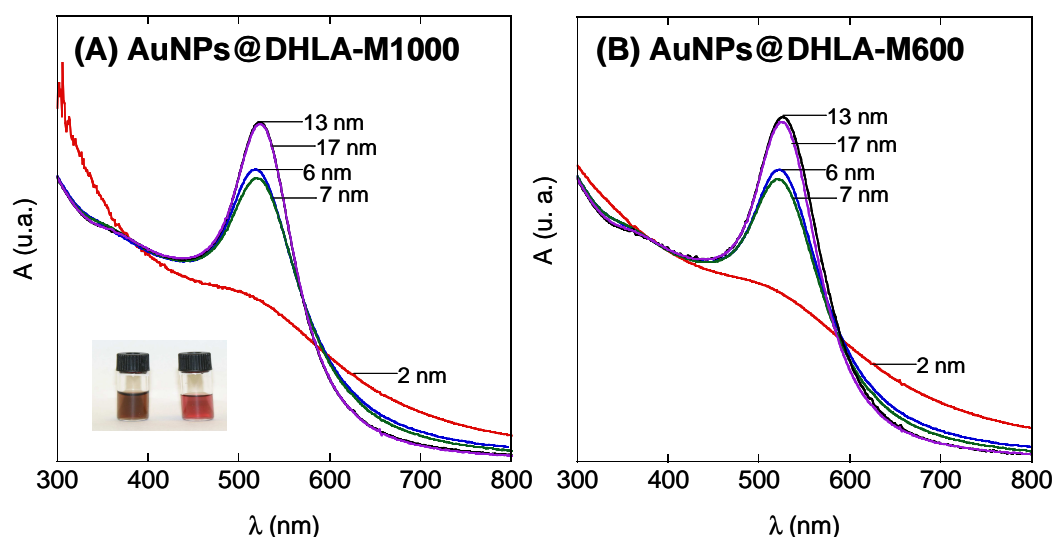


FIGURE 2.8 – Spectres d'absorption UV-visible des AuNPs dans une solution de KCl à 10 mM de (A) AuNPs@DHLA-M1000 mesurés à 25 °C et (B) AuNPs@DHLA-M600 mesurés à 4 °C, normalisés à 400 nm. Photos des dispersions de AuNP2@DHLA-M1000 (à gauche) et de AuNP6@DHLA-M1000 (à droite).

Les AuNPs présentent en solution, une bande de résonance plasmon de surface intense avec un maximum à ~ 524 nm, qui est caractéristique de nanoparticules d'or sphériques, dispersées individuellement dans une gamme de taille de 3 à 50 nm [104, 103, 105].

Les AuNP2@DHLA-M600 et AuNP2@DHLA-M1000 présentent une bande plasmon très atténuée, ce qui indique que la taille des nanoparticules est inférieure à 3 nm [106], comme le confirment les images de MET (voir paragraphe 2.2.3.1). Cette variation de l'absorbance de la bande plasmon explique le changement de couleur de rouge à marron foncé lorsque la taille des nanoparticules diminue de 17 à 2 nm (voir sur la Figure 2.8).

2.2.3.4 Diffusion dynamique de la lumière

En complément des expériences de MET et de spectroscopie UV-visible, les diamètres hydrodynamiques moyens D_h des nanoparticules d'or ont été déterminées par DLS à 4 °C pour les AuNPs@DHLA-M600 et à 25 °C pour les AuNPs@DHLA-M1000 (voir Annexe A pour plus de détails). Les résultats sont reportés dans le Tableau 2.3 avec les diamètres de coeur D_c déterminés par MET.

TABLE 2.3 – Résumé des tailles moyennes des AuNPs@DHLA-Jeffamine obtenues en MET et en DLS.

	DHLA-M600			DHLA-M1000		
	D_c (nm) ^a	D_h (nm) ^b	h (nm) ^d	D_c (nm) ^a	D_h (nm) ^c	h (nm) ^d
AuNP2	2,0 ± 0,3	6,3 ± 0,1	2,2 ± 0,2	2,0 ± 0,5	8,1 ± 0,3	3,1 ± 0,4
AuNP6	5,6 ± 0,7	12,1 ± 0,2	3,3 ± 0,5	6,0 ± 0,7	15,6 ± 0,3	4,8 ± 0,5
AuNP7	7,3 ± 0,6	14,9 ± 1,2	3,8 ± 0,9	7,3 ± 0,5	15,6 ± 0,1	4,2 ± 0,3
AuNP13	12,8 ± 1,2	24,8 ± 1,9	6,0 ± 1,6	13,4 ± 0,9	24,4 ± 0,2	5,5 ± 0,6
AuNP17	17,2 ± 1,9	42,2 ± 3,0	-	16,7 ± 1,7	29,7 ± 0,6	6,5 ± 1,2

^a Diamètres de coeur déterminés par MET, ^b Diamètres hydrodynamiques déterminés par DLS à 4 °C dans une solution de 10 mM en KCl, ^c Diamètres hydrodynamiques déterminés par DLS à 25 °C dans une solution de 10 mM en KCl, ^d $h = (D_h - D_c)/2$.

Les D_h sont plus grands que les diamètres homologues mesurés par MET du fait que la DLS est sensible non seulement au coeur inorganique mais également aux chaînes de polymère hydratées qui sont liées à la surface. Des mesures de D_h pour les AuNPs@DHLA-M600 et les AuNPs@DHLA-M1000 montrent des valeurs similaires pour toutes les tailles des particules et confirment ainsi l'absence d'agrégat en solution. Cependant, pour les AuNPs de taille la plus élevée, stabilisées avec du DHLA-M600 ($D_c = 17$ nm), la valeur de D_h ($D_h = 42$ nm) est incohérente avec celle obtenue avec le DHLA-M1000 ($D_h = 30$ nm). Cette valeur inattendue est probablement due à la présence d'une faible fraction de petits agrégats en solution. En effet, puisque l'intensité de la lumière diffusée dépend de la taille à la puissance 6, le signal DLS est très sensible à la présence de gros objets, même en petites quantités. Quoiqu'il en soit, nous pensons que la proportion d'agrégats

en solution est minime comparée aux particules dispersées car nous n'observons pas de décalage de la bande plasmon vers les grandes longueurs d'onde, qui est caractéristique de la présence d'agrégats.

En combinant les résultats de DLS et de MET, nous avons estimé l'épaisseur $h = (D_h - D_c)/2$ de la couche de polymères hydratés localisés autour de la nanoparticule (voir Tableau 2.3). Nous observons que cette épaisseur augmente avec la taille de la nanoparticule d'or, passant respectivement de ~ 2 à 6 nm (~ 3 à 6 nm) pour les AuNPs@DHLA-M600 (pour les AuNPs@DHLA-M1000), lorsque la taille du coeur croît de 2 à 17 nm. Il est intéressant de comparer ces valeurs aux dimensions caractéristiques des chaînes de polymères, afin de se représenter la conformation de la chaîne à la surface des AuNPs.

Calcul théorique des dimensions caractéristiques des chaînes de polymère greffées, R_g et $L_{étiré}$:

- Le rayon de giration R_g en solvant θ peut être calculé d'après la formule suivante :

$$R_g^2 = \frac{n \cdot l_{moy}^2 \cdot C_\infty}{6} \quad (2.3)$$

avec $C_\infty = 5$ pour le PPO et 4 pour le PEO (d'après le Polymer Handbook [107]), n le nombre de segments $n = 3DP_n$ pour le PEO et le PPO, où le degré de polymérisation $DP_n = 10$ pour la Jeffamine M600 et 22 pour la Jeffamine M1000, et l_{moy} la longueur moyenne entre deux atomes voisins de la chaîne de polymère :

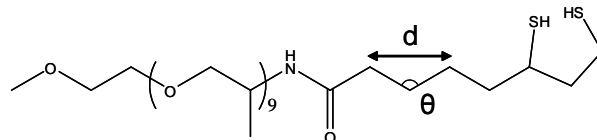
$$l_{moy} = \frac{2l_{C-O} + l_{C-C}}{3}$$

Avec $l_{C-O} = 0,143$ nm et $l_{C-C} = 0,154$ nm, $l_{moy} = 0,147$ nm. On néglige dans ce calcul la fonction dithiolane.

D'où $R_g = 0,7$ nm pour le M600 et $R_g = 1,0$ nm pour le M1000.

- La longueur d'un polymère totalement étiré $L_{étiré}$ est estimée à :

$$L_{étiré} = d \cdot n_{segments} \text{ avec } d = 2l_{moy} \sin\left(\frac{\theta}{2}\right) \quad (2.4)$$



où $\theta = 109^\circ 28' = 1,91$ rad et $n_{segments} = 19$ pour le DHLA-M600, 37 pour le DHLA-M1000.

D'où $L_{étiré} = 4,5$ nm pour le DHLA-M600 et $L_{étiré} = 8,9$ nm pour le DHLA-M1000.

Les valeurs des épaisseurs de la couche de polymère, mesurées expérimentalement pour les différentes AuNPs, sont comprises entre les valeurs théoriques des rayons de giration

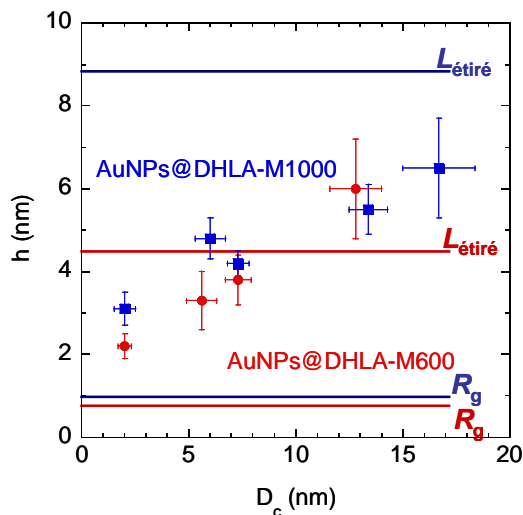


FIGURE 2.9 – Comparaison des épaisseurs de couronne de polymères sur les AuNPs avec les longueurs caractéristiques des polymères. D_c est le diamètre de coeur des particules

(calculées en condition theta uniquement pour les Jeffamines de départ non modifiées) et des longueurs de chaînes de polymère étirées (voir Figure 2.9). Les chaînes de polymère tendent de plus en plus vers une conformation étirée avec la taille de la nanoparticule. Cette évolution signifie donc un changement de conformation du polymère greffé à la surface des AuNPs lorsque la taille des nanoparticules augmente. Ce point important sera discuté ultérieurement.

En conclusion préliminaire, différentes méthodes ont été décrites pour la préparation de AuNPs stabilisées par des polymères de type $EO_x-st-PO_y$, sphériques et monodisperses dans la gamme de taille de 2 à 17 nm. Les nanoparticules AuNPs@DHLA-Jeffamine se trouvent dans un état bien dispersé et présentent une excellente stabilité en solution aqueuse.

2.3 Thermosensibilité des AuNPs@DHLA-Jeffamine

2.3.1 Détermination de la température d'agrégation des AuNPs

Le caractère thermosensible des nanoparticules d'or induit par les polymères greffés à la surface de l'or a été établi par spectroscopie UV-visible et par DLS.

Nous venons de montrer que les nanoparticules d'or, recouvertes des polymères thermosensibles DHLA-Jeffamines, sont bien dispersées lorsque la température est inférieure à la température de transition de phase du polymère. En effet, les polymères greffés à la surface des AuNPs se trouvent dans un état hydraté et procurent une stabilité stérique des AuNPs (voir Figure 2.10 à 5 °C).

Lorsque la température est supérieure à la température de transition de phase des polymères, l'eau devient un mauvais solvant pour les chaînes de polymère greffées, induisant l'effondrement des polymères déshydratés sur la surface de la particule. Puis, des interactions hydrophobes apparaissent et conduisent à la formation de gros agrégats (voir Figure 2.10) [58], qui peuvent être facilement dissociés en refroidissant la suspension, comme nous le verrons par la suite.

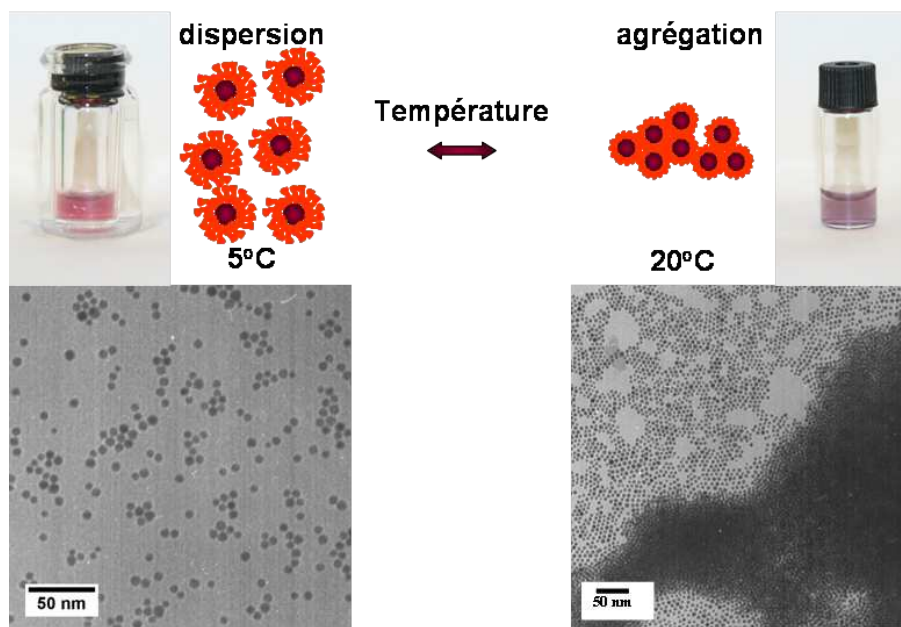


FIGURE 2.10 – Représentation schématique de la formation d'agrégats de nanoparticules d'or AuNP6@DHLA-M600, induite par des polymères thermosensibles en solution aqueuse avec la température. Photos et images MET correspondantes.

2.3.1.1 AuNP6@DHLA-M1000

La spectroscopie d'absorption UV-visible ne montre pas de preuve d'agglomération pour les AuNPs stabilisées par le DHLA-M1000 lorsque la température augmente jusqu'à 70 °C (Figure 2.11). En effet, puisque la Jeffamine M1000 ne présente pas de transition de phase en dessous de 80 °C, les nanoparticules AuNP6@DHLA-M1000 présentent un état dispersé dans la gamme de températures étudiée (10-70 °C), où tous les spectres UV-visible se superposent. Aucun déplacement de la bande de résonance plasmon n'est observé.

2.3.1.2 AuNP6@DHLA-M600

Cette situation est très différente dans le cas de dispersions de nanoparticules stabilisées par du DHLA-M600, pour lesquelles une augmentation de la température induit la formation d'agrégats. En effet, l'agglomération de nanoparticules d'or se traduit par un changement de couleur de rouge à violet (Figure 2.10). Ce changement de couleur est dû

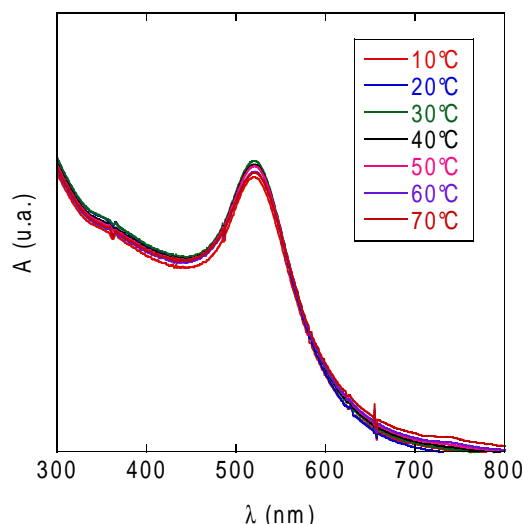


FIGURE 2.11 – Spectres d'absorbance UV-visible des AuNP6@DHHLA-M1000 dans une solution de KCl à 10 mM en fonction de la température.

au déplacement de la bande plasmon vers les plus grandes longueurs d'onde, induit par une interaction dipôle-dipôle entre les plasmons de nanoparticules voisines [108]. La Figure 2.12 (A) montre les spectres d'absorption UV-visible des dispersions de AuNP6@DHHLA-M600 mesurés à différentes températures.

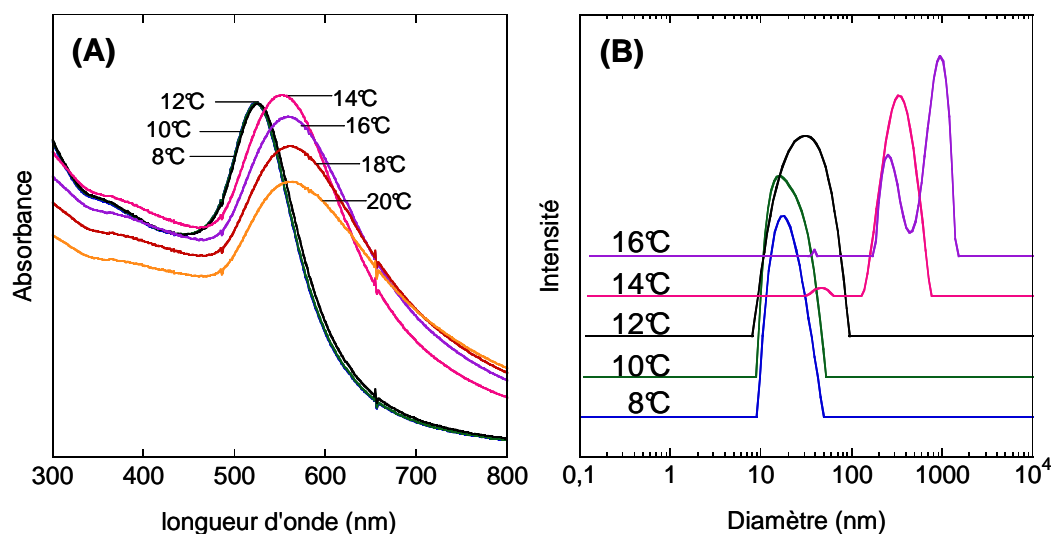


FIGURE 2.12 – (A) Spectres d'absorption UV-visible des AuNP6@DHHLA-M600 dans une solution de KCl à 10 mM en fonction de la température de 8 à 20 °C (par pas de 2 °C toutes les 5 min), (B) Distributions de taille déterminées par DLS des mêmes particules en fonction de la température (par pas de 2 °C toutes les 20 min).

Les spectres UV-visible se superposent jusqu'à 12 °C, puis un décalage vers les grandes longueurs d'environ 25 nm (de 524 à 550 nm) apparaît lorsque la température atteint 14 °C. Ce déplacement est de plus en plus prononcé lorsque la température augmente, traduisant l'agrégation des nanoparticules d'or. Nous définissons alors la température

d'agrégation T_{agg} des nanoparticules comme étant la température à partir de laquelle le maximum de la bande plasmon commence à se décaler vers les grandes longueurs d'onde. Dans le cas des AuNP6@DHLA-M600, T_{agg} vaut 12 °C.

Le mécanisme d'agrégation des nanoparticules en fonction de la température a été confirmé par des expériences de DLS (voir Figure 2.12 (B)). En dessous de 12 °C, les profils d'intensité en fonction du diamètre moyen sont identiques. À 12 °C, le léger décalage de la distribution de taille vers les plus grandes tailles correspond au début de la formation d'agrégats. Au-dessus de 14 °C, le profil de distribution de taille se décale de plus d'une décade en nm. Le maintien des dispersions de AuNPs@DHLA-M600 au-dessus de la température d'agrégation pendant plusieurs heures conduit à une précipitation macroscopique.

Par l'excellente corrélation entre ces deux techniques, nous pouvons déterminer précisément la température d'agrégation T_{agg} des AuNPs thermosensibles de notre étude.

Dans les paragraphes suivants, la réversibilité de l'agrégation des nanoparticules et les différents paramètres qui affectent T_{agg} seront examinés (concentration, force ionique, taille des AuNPs, composition de la couronne).

2.3.2 Réversibilité

Le phénomène d'agrégation des nanoparticules stabilisées par les polymères thermosensibles est un processus totalement réversible, comme le montre la Figure 2.13 où des cycles complets de chauffage/refroidissement en spectroscopie UV-visible ont été effectués sur des AuNP6@DHLA-M600.

En partant d'une dispersion de AuNP6@DHLA-M600 à 4 °C (avec une bande de résonance plasmon de surface centrée à 524 nm), le maximum de la bande plasmon λ_{SPR} se décale vers 550 nm à 14 °C et revient exactement à 524 nm en redescendant la température (voir Figure 2.13 (A)). La température de dissociation des AuNPs apparaît à une température légèrement plus faible (hystérésis de 1-2 °C) que celle observée pour leur agrégation. Cette hystérésis est comparable à ce qui a déjà été observé avec des polymères à LCST de type PEO pur [67]. Le processus d'agrégation-dissociation peut être répété plusieurs fois sur des cycles de chauffage/refroidissement sans le moindre signe d'agglomération irréversible (voir Figure 2.13 (B)).

La thermo-réversibilité des AuNPs peut également être suivie par des expériences de DLS (voir Figure 2.14).

En effet, le retour à 8 °C de la solution de AuNP6@DHLA-M600 après un cycle en température, montre une légère persistance de quelques agrégats d'après la distribution des tailles après 3 h à 8 °C, mais ces derniers disparaissent totalement après 12 h laissés à froid, sans aucune refiltration de la solution.

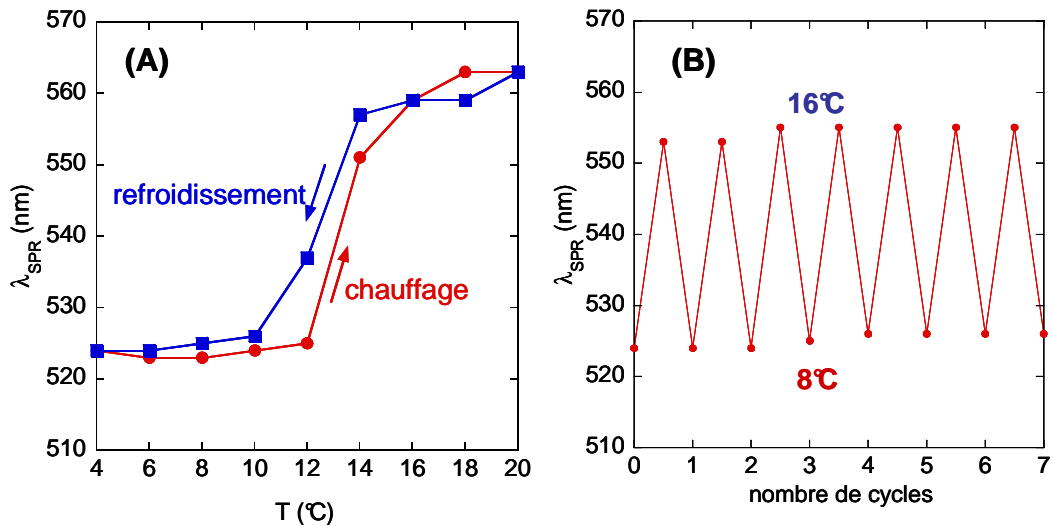


FIGURE 2.13 – (A) Évolution du maximum de la bande de résonance plasmon de surface λ_{SPR} en fonction de la température pour les AuNP6@DHLA-M600 dans une solution de KCl à 10 mM pour un cycle complet de chauffage/refroidissement (par pas de 2 °C toutes les 5 min), (B) Variation de λ_{SPR} pour plusieurs cycles de chauffage/refroidissement du même échantillon (par pas de 8 °C toutes les 15 min).

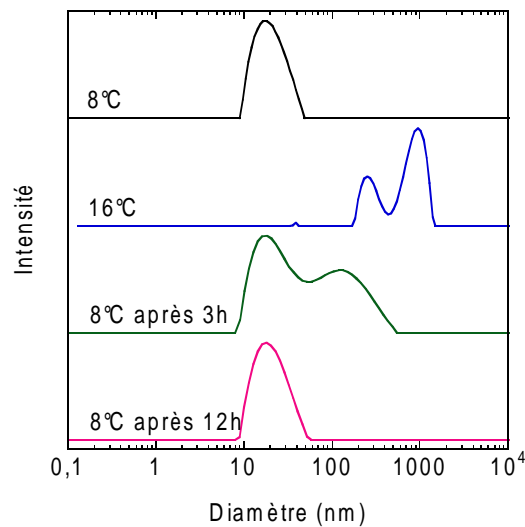


FIGURE 2.14 – Distributions de taille (déterminées en DLS) des AuNP6@DHLA-M600 dans une solution de KCl à 10 mM sur un cycle de chauffage/refroidissement.

2.3.3 Influence de la concentration en AuNPs

Il est bien connu que la température de transition de phase d'un polymère dépend de la concentration totale en polymère en solution. En effet, pour un polymère à LCST, lorsque la concentration en polymère augmente ou diminue, la température de transition de phase augmente de part et d'autre de la LCST.

L'effet de la concentration totale en polymère en solution sur la température de transition de phase du polymère, et par conséquent sur T_{agg} , a été indirectement étudié en

faisant varier la concentration totale en AuNP6@DHLA-M600 en solution (voir Figure 2.15).

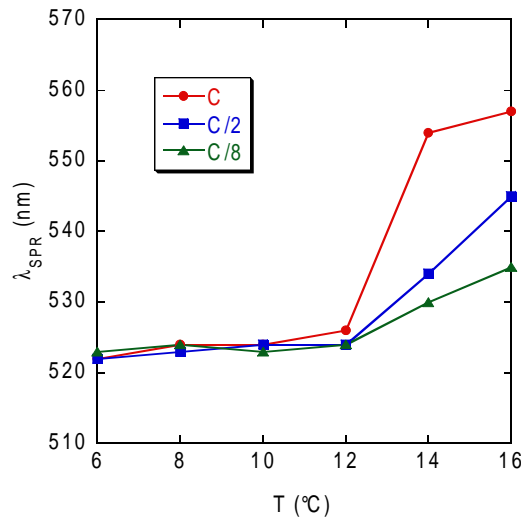


FIGURE 2.15 – Évolution du maximum de la SPR (déterminé par spectroscopie UV-visible) en fonction de la température pour les AuNP6@DHLA-M600 dans une solution de KCl à 10 mM avec différentes concentrations en AuNPs ($C = C_{NP} = 1,7 \mu\text{mol.L}^{-1}$ qui correspond à une concentration totale en polymère de $\sim 0,7 \text{ mmol.L}^{-1}$).

Sur la gamme de concentrations étudiée (environ une décade), T_{agg} reste constante à 12 °C, indépendamment de la concentration totale en AuNPs en solution. Par conséquent, T_{agg} ne dépend pas de la concentration totale en polymère en solution.

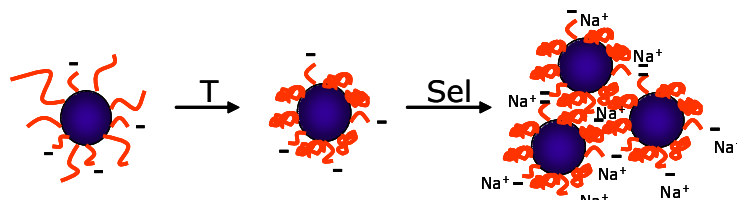
2.3.4 Influence de la force ionique du milieu

Avant de rentrer dans les détails de l'influence de la taille de la nanoparticule sur T_{agg} , nous voulons présenter l'effet du sel sur la thermosensibilité des AuNPs stabilisées avec du DHLA-M600.

Une différence du comportement de thermo-association avec ou sans sel a parfois été observée sur les AuNP6@DHLA-M600, selon le lot de synthèse des ligands. En effet, certaines nanoparticules ne s'agrègent pas dans l'eau pure en chauffant la solution. Nous retrouvons le mécanisme d'agrégation décrit précédemment en augmentant légèrement la force ionique (10 mM en KCl). Ce comportement a déjà été décrit dans la littérature. En effet, Yusa *et al.* [58] ont trouvé que des nanoparticules d'or stabilisées par du PNiPAm ($M_n \sim 10^4 \text{ g.mol}^{-1}$) ne s'agglomèrent pas lorsque la température est supérieure à la LCST du PNiPAm dans l'eau pure ($\sim 32 \text{ °C}$), tandis qu'une association réversible des nanoparticules est observée dans une solution de NaCl à 50 mM. Les auteurs expliquent ce phénomène par l'existence en solution aqueuse au-dessus de la LCST, de répulsions électrostatiques provenant de charges résiduelles à la surface de l'or nu, qui inhiberaient l'agrégation des chaînes de polymère PNiPAm déshydratées. En présence de sel, les charges

seraient écartées et la floculation serait dictée par la transition de phase du polymère thermosensible.

A la différence de Yusa *et al.*, nous pensons que les charges proviennent plutôt des ligands que de l'or nu. Après synthèse et purification des polymères, il peut rester du DHLA. Au cours de l'échange sur les particules, une fraction de DHLA pourrait se greffer et apporter quelques fonctions carboxylates en surface des particules.¹



Pour appuyer cette hypothèse, nous avons vérifié l'effet du pH de la solution sur l'agrégation des particules. L'ajout d'acide chlorhydrique HCl pour diminuer le pH à 4 permet la protonation des groupements acides. L'ajout de sel permet d'écranter les charges. Dans tous les cas, nous retrouvons l'agrégation des nanoparticules.

D'autre part, nous avons étudié l'effet de la concentration en sel sur T_{agg} (voir Figure 2.16).

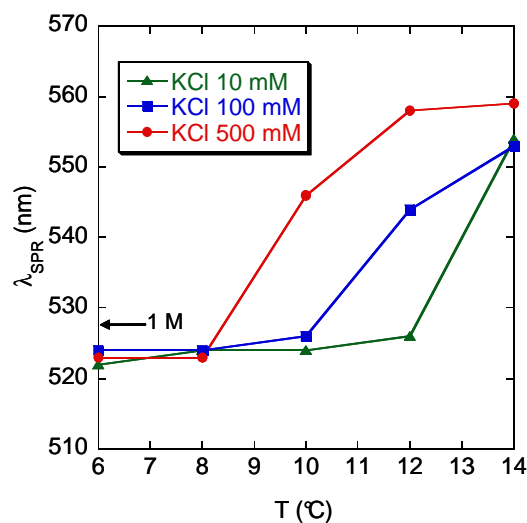


FIGURE 2.16 – Évolution du maximum de la SPR (déterminé par spectroscopie UV-visible) en fonction de la température pour les AuNP6@DHLA-M600 dans différentes concentrations en KCl (par pas de 2 °C toutes les 5 min).

Lorsque la concentration en sel augmente de 10 à 500 mM, la température d'agrégation T_{agg} des AuNP6@DHLA-M600 se décale vers les plus faibles températures de 12 à 8 °C. Dans une solution de KCl à 1 M à 4 °C, la couleur de la dispersion des AuNPs est déjà violette, ce qui indique que T_{agg} est inférieure à 4 °C. Cet effet de la concentration en sel sur

1. Un potentiel zeta très légèrement négatif (-5,5 mV) a été mesuré pour les AuNP6@DHLA-M1000.

la température de transition est bien connu pour les chaînes de polymère linéaire comme le PEO, pour lequel l'interaction entre l'électrolyte et l'eau induit une déshydratation plus rapide des chaînes de polymère [109].

Jusqu'à maintenant, nous avons étudié l'influence de changements de l'environnement des nanoparticules sur leur température d'agrégation, comme la force ionique du milieu ou la concentration en nanoparticules dans la solution. Maintenant, nous allons voir l'influence de paramètres propres à la nanoparticule sur son agrégation, comme la taille du coeur ou la composition de la couronne de polymère.

2.3.5 Influence de la taille des AuNPs

Nous avons pour l'instant traité uniquement le comportement thermosensible des AuNP6@DHLA-M600. Des comportements similaires ont été reportés pour toutes les AuNPs@DHLA-M600. La valeur de la température d'agrégation T_{agg} des AuNPs est toujours bien corrélée avec les mesures de DLS. Dans le cas des dispersions de AuNP2@DHLA-M600, la température d'agrégation n'a pu être déterminée que par DLS du fait de la trop faible intensité de la SPR.

Les mesures de DLS, reportées sur la Figure 2.17, en fonction de la température pour des AuNPs de différentes tailles, montrent très clairement que la température d'agrégation de ces dernières varie avec la taille du coeur.

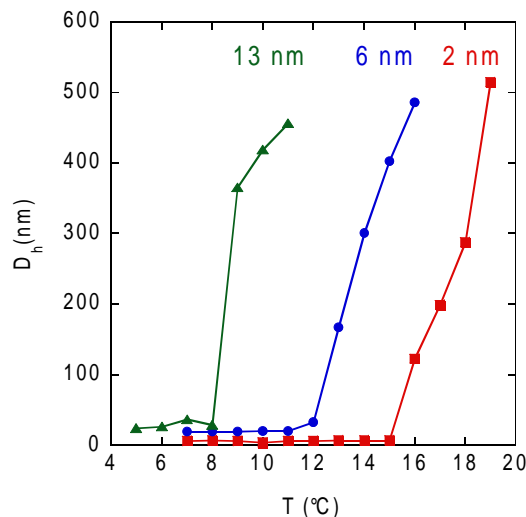


FIGURE 2.17 – Variation du diamètre hydrodynamique D_h (mesuré par DLS) avec la température des AuNP2@DHLA-M600, AuNP6@DHLA-M600 et AuNP13@DHLA-M600 dans une solution de KCl à 10 mM (par pas de 2 °C toutes les 5 min).

La Figure 2.18 résume la dépendance de T_{agg} avec le diamètre de coeur D_c des nanoparticules d'or.

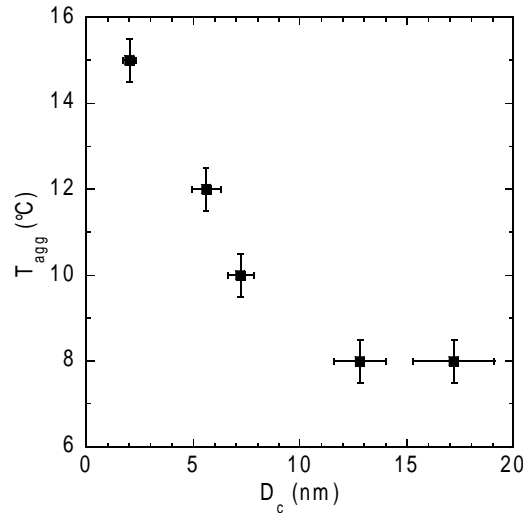


FIGURE 2.18 – Dépendance de la température d'agrégation T_{agg} en fonction du diamètre de coeur D_c estimé par MET.

La température d'agrégation diminue de 15 à 8 °C pour les petites AuNPs (de 2 à 6 puis 7 nm) et atteint un plateau à 8 °C pour les grosses nanoparticules d'or (13 et 17 nm).

Pour expliquer ce comportement, nous avons confronté deux idées :

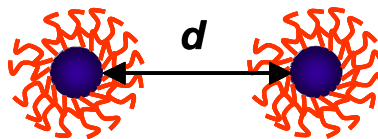
- les interactions attractives de Van der Waals, sensibles à la taille du coeur de la particule,
- la conformation du polymère à la surface des particule.

2.3.5.1 Interactions de Van der Waals

La première explication qui vient naturellement à l'esprit est l'interaction attractive coeur dur-coeur dur qui augmente lorsque la taille du coeur augmente.

Pour comprendre qualitativement les caractéristiques de solubilité, nous avons calculé le potentiel attractif dû aux forces de Van der Waals entre deux sphères de coeur dur de même rayon R_c , dont les surfaces sont séparées d'une distance d , en utilisant la formule suivante :

$$V_{VdW} = -\frac{A_H}{6} \left[\frac{2R_c^2}{d^2 + 4R_c \cdot d} + \frac{2R_c^2}{d^2 + 4R_c \cdot d + 4R_c^2} + \ln \left(\frac{d^2 + 4R_c \cdot d}{d^2 + 4R_c \cdot d + 4R_c^2} \right) \right] \quad (2.5)$$



où A_H est la constante de Hamaker ($A_H = 4 \cdot 10^{-19}$ J pour l'or dans l'eau) [110].

Nous avons assumé que les deux sphères sont séparées par la longueur des chaînes des polymères attachés aux particules d'or en supposant que les couronnes de polymère de deux particules d'or adjacentes ne sont pas inter-pénétrables. La valeur minimale du potentiel dans le cas des AuNPs@DHLA-Jeffamines correspond à $d = 2h$, où h est l'épaisseur de la couronne de polymère. Le tableau 2.4 résume les valeurs des potentiels pour les différentes nanoparticules.

TABLE 2.4 – Potentiels de Van der Waals pour $d = 2h$ des différentes AuNPs@DHLA-Jeffamines comparés à l'énergie thermique $k_B T$.

	DHLA-M600	DHLA-M1000
AuNP2	0,003 $k_B T$	0,001 $k_B T$
AuNP6	0,04 $k_B T$	0,01 $k_B T$
AuNP7	0,06 $k_B T$	0,04 $k_B T$
AuNP13	0,09 $k_B T$	0,13 $k_B T$
AuNP17		0,15 $k_B T$

k_B est la constante de Boltzmann, $k_B = 1,38.10^{-23}$ J.K⁻¹, $T = 277$ K pour DHLA-M600 et 298 K pour DHLA-M1000.

Le potentiel de Van der Waals augmente avec le rayon de coeur dur R_c mais dans tous les cas, l'énergie d'attraction est inférieure à l'agitation thermique ($\sim k_B T$), ce qui montre bien que les interactions de Van der Waals coeur-coeur sont négligeables quelle que soit la taille du coeur. L'hypothèse de l'influence du coeur dur sur la stabilité des nanoparticules et sur le phénomène d'agrégation n'est donc pas envisageable.

2.3.5.2 Changement de conformation du polymère avec la taille des AuNPs

Au paragraphe 2.2.3.4, nous avons observé que l'épaisseur de la couronne de polymère à la surface de l'or augmentait avec la taille des AuNPs et qu'il existe un changement de conformation des chaînes de polymère à la surface des nanoparticules d'or suivant la taille du coeur. Pour les petites nanoparticules d'or possédant une courbure importante, les chaînes de polymère, qui sont attachées par leur extrémité à la surface, sont gonflées par le solvant et adoptent une conformation en "cône". À densité de greffage constante, lorsque la taille de la nanoparticule augmente, la courbure devient plus faible, ce qui induit une compression et un étirement des chaînes de polymère adjacentes, à la surface de l'or (voir les schémas sur la Figure 2.19). Cet étirement est confirmé par une augmentation de l'épaisseur de la couche de polymère h à la surface des AuNPs, estimée à partir des mesures de diamètres hydrodynamiques de DLS et de diamètres de coeur dur de MET (voir Tableau 2.3).

Comme le montre la Figure 2.19, la compression latérale des chaînes de polymère conduit à une diminution de l'état d'hydratation des unités monomère le long des chaînes de polymère, ce qui induit une diminution de la température de transition de phase du

polymère, et par conséquent une diminution de la température d'agrégation des AuNPs.

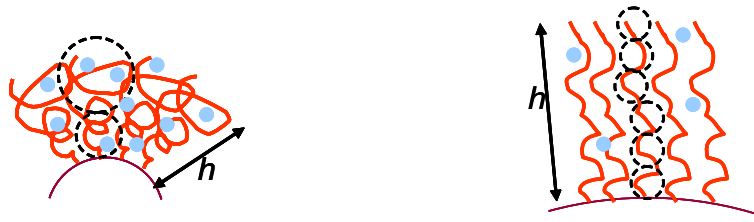


FIGURE 2.19 – Représentation schématique des différentes conformations du polymère à la surface de la particule. Les ronds bleus schématisent les molécules d'eau.

La formation d'une brosse dense de polymère à la surface des AuNPs lorsque la taille de la nanoparticule augmente peut être également validée par le calcul de la concentration en polymère en périphérie de la brosse de polymère en fonction de la taille des AuNPs en utilisant le modèle des polymères en étoile de Daoud et Cotton [111], illustrée sur la Figure 2.20.

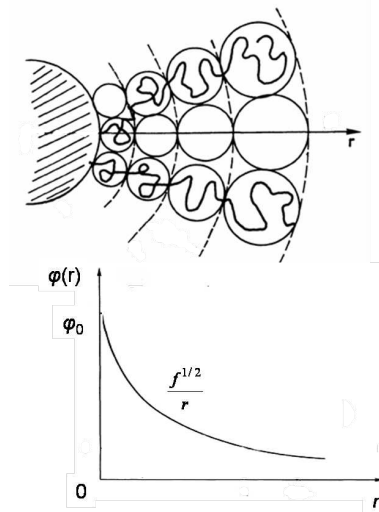


FIGURE 2.20 – Représentation du modèle de Daoud et Cotton et du profil de concentration en polymère correspondant [111].

La variation radiale de la concentration en monomères dans la couronne $\varphi(r)$ s'exprime en fonction de f , le nombre de branches, et de l , la longueur associée à un monomère ($l = 0,25$ nm) :

$$\varphi(r) = \left(\frac{r}{l}\right)^{-1} f^{1/2} \sim \frac{1}{r} \quad (2.6)$$

où r est la distance depuis la surface du coeur (voir Figure 2.21). Dans notre cas, nous assimilerons f au nombre de chaînes de polymère greffées à la surface de la nanoparticule : $f = S_{NP} \cdot D_g = 4\pi R_c^2 \cdot D_g$.

La concentration en polymère à la périphérie de la couche de polymère ($r = D_h/2$) rapportée à la concentration en polymère à la surface du coeur ($r = D_c/2$) a été estimée

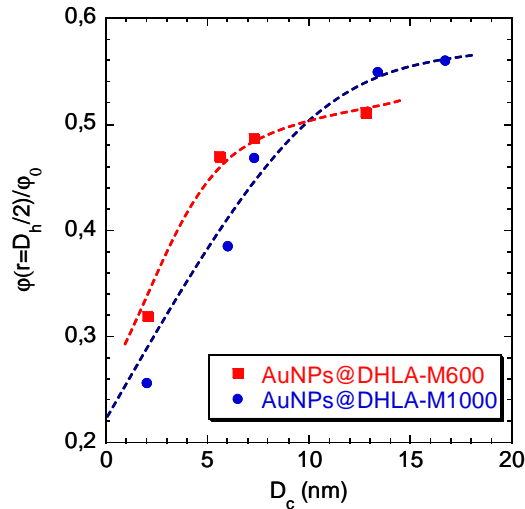


FIGURE 2.21 – Concentration en polymère calculée à la surface externe $\varphi(r)$ ($r = D_h/2$) rapportée à la concentration en polymère à la surface du coeur φ_0 en fonction du diamètre de coeur D_c .

en assumant que la concentration à la surface du coeur φ_0 ($r = D_c$) est constante pour toutes les particules puisque φ_0 est proportionnel à la densité de greffage. φ/φ_0 augmente avec la taille des AuNPs pour les deux polymères, c'est-à-dire AuNPs@DHLA-M600 et AuNPs@DHLA-M1000.

Selon la théorie [112], le paramètre d'interaction de Flory-Huggins χ_{12} augmente avec φ . χ_{12} représente la solubilité du polymère en solution : la solubilité diminue lorsque χ_{12} augmente. De plus, χ_{12} est inversement proportionnel à la température :

$$\chi_{12} = A + \frac{B}{T}$$

avec $B < 0$ pour un polymère à LCST.

La valeur de χ_{12} critique conduisant à l'agrégation sera atteinte pour une température plus basse lorsque φ , donc D_c , augmente. Ainsi, T_{agg} diminue bien avec φ et D_c , ce qui est bien en accord avec nos données expérimentales (Figure 2.18). Pour appuyer le modèle, nous pouvons noter que, lorsque la taille de la particule augmente, φ/φ_0 atteint une valeur asymptotique (mode étiré), en accord avec la saturation de la valeur de la température d'agrégation.

Gibson *et al.* [72] ont publié peu de temps après nos travaux le même résultat, à savoir la dépendance de la température des AuNPs avec la taille de ces dernières. Ils ont greffé un polymère à LCST de masse molaire moyenne $M_n = 16\,800 \text{ g.mol}^{-1}$, du poly(poly(éthylène glycol)monométhyléther)méthacrylate) PPEGMA, sur des nanoparticules d'or stabilisées par des ions citrates, de différentes tailles. Leur valeur de densité de greffage est constante quelle que soit la taille des particules et est égale à $0,3 \text{ chaînes.nm}^{-2}$. La température d'agrégation des AuNPs varie de 93 à 75 °C pour des tailles hydrodynamiques de AuNPs

stabilisées par le polymère allant de 15 à 70 nm. Ils expliquent cette tendance par la variation de la fraction massique en polymère (masse en polymère par rapport à la masse totale en matière, à savoir polymère et or) avec la taille du coeur : la diminution de la fraction massique en polymère conduirait, d'après les auteurs, à une dispersion colloïdale moins stable et donc à une température d'agrégation plus basse. Il est logique que la masse de polymère greffé sur la masse totale de la nanoparticule diminue avec la taille de la nanoparticule, à densité de greffage constant, mais cela n'apporte pas de réponse claire quant à la dépendance de la température d'agrégation des nanoparticules avec la taille du coeur. Ce raisonnement n'est pas en accord avec le nôtre puisque d'après leurs données, l'épaisseur de la couronne de polymère augmente de 4,7 à 11,2 nm avec la taille du coeur, ce qui irait plus dans le sens d'un étirement des chaînes de polymère comme nous le montrons.

Revenons pour finir au cas des AuNPs de 17 nm qui sont les particules de plus grande taille synthétisées dans cette étude. Ces particules greffées par du DHLA-M600 ont tendance à s'agréger lentement, même à basse température (4 °C). Ces particules synthétisées par réduction de sel d'or par des ions citrates ont des surfaces facettées. Le polymère greffé se trouve dans la conformation la plus étirée qui soit, pour un taux de greffage donné. De plus, nous ne pouvons vraisemblablement plus négliger les interactions de Van der Waals, qui deviennent très fortes dans le cas de surfaces planes en vis-à-vis. Nous pensons donc que cette morphologie facettée, associée à une taille de coeur de plus en plus grande, limite considérablement la stabilité colloïdale des AuNP17@DHLA-M600.

2.3.6 Influence de la composition de la couronne

Nous venons de montrer que la température d'agrégation des AuNPs@DHLA-M600 pouvait être modulée dans une gamme de températures de 8 à 15 °C en ajustant la force ionique du milieu mais aussi la taille de la nanoparticule. Cette étroite gamme de température représente un frein dans l'élaboration et l'étude de matériaux constitués de ces nanoparticules. La cause principale de cette limitation est due au faible nombre de Jeffamines disponibles commercialement. Pour contourner ce problème, nous avons essayé de moduler T_{agg} en greffant un mélange de deux ligands Jeffamines modifiés, ayant un comportement à LCST différent (proche de 28 °C pour la Jeffamine M600 et supérieure à 80 °C pour la Jeffamine M1000), comme proposé dans la littérature [113]. Ces deux copolymères modifiés, DHLA-M600 et DHLA-M1000, ont été mélangés ensemble, dans des rapports molaires différents (75/25, 60/40 et 50/50), puis greffés aux AuNP6@C₁₀ (voir Annexe D pour le protocole expérimental). La Figure 2.22 montre l'évolution de λ_{SPR} en fonction de la température de ces solutions de nanoparticules d'or, notées AuNP6@x/y, où x/y est le rapport molaire de DHLA-M600 sur DHLA-M1000.

Nous observons que la température d'agrégation des AuNPs stabilisées par des mé-

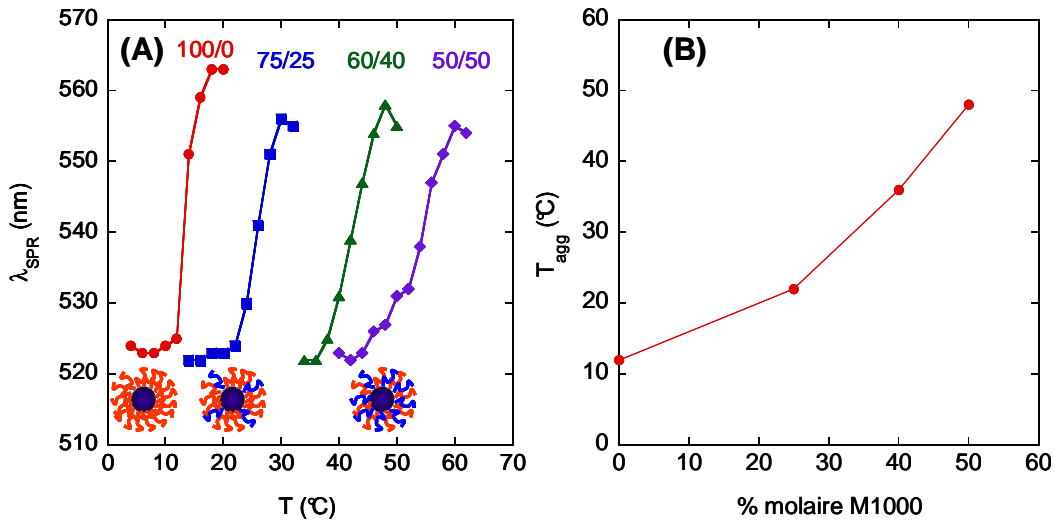


FIGURE 2.22 – (A) Évolution du maximum de la SPR (déterminé par spectroscopie UV-visible) en fonction de la température pour les AuNP6@x/y dans une solution de 10 mM en KCl avec différents ratios molaires x/y : 100/0, 75/25, 60/40 et 50/50 (par pas de 2 °C toutes les 5 min), (B) Résumé des différentes T_{agg} mesurées, en fonction de la composante hydrophile de la couronne de polymère.

lange de polymères se décale vers les hautes températures lorsque la proportion de DHLA-M1000, quasiment similaire au PEO, augmente dans le mélange de polymères. Les AuNP6@x/y s'agrègent à 12, 22, 36 et 44 °C pour des rapports molaires x/y de 100/0, 75/25, 60/40 et 50/50 respectivement, avec des transitions très similaires les unes aux autres. Cependant, la transition apparaît moins abrupte pour les mélanges de ligands que pour le DHLA-M600 pur. Ceci pourrait être relié à la fluctuation de la distribution des deux polymères greffés d'une particule à l'autre.

Boyer *et al.* [70] ont greffé à des AuNPs stabilisées par des ions citrates de 20 nm des mélanges de polymères poly(di(oxyde d'éthylène)-*co*-oligo(oxyde d'éthylène)) poly(DEG-*co*-OEG) de masse molaire M_n variant de 18 500 à 22 300 g.mol⁻¹, qui présentent des températures de transition de phase variant de 15 à 90 °C selon leurs compositions en motifs DEG et OEG. Les AuNPs ainsi obtenues ont une double réponse à la température. Ils ont observé deux températures de transition de phase, correspondant à celles des différents polymères thermosensibles greffés. La température d'agrégation est principalement contrôlée par le polymère greffé le plus hydrophile (température de transition de phase la plus élevée), qui est capable de stabiliser les nanoparticules, et ce malgré l'effondrement du polymère le moins hydrophile à la surface du coeur.

À l'inverse du travail de Boyer, nos nanoparticules stabilisées par un mélange de copolymères montre une température intermédiaire T_{agg} entre les LCST des deux DHLA-Jeffamines. Le mélange des deux polymères, constituant la couronne de polymère autour de la nanoparticule, semble se comporter comme un copolymère statistique EO_x-*st*-PO_y, de composition intermédiaire, possédant une unique transition.

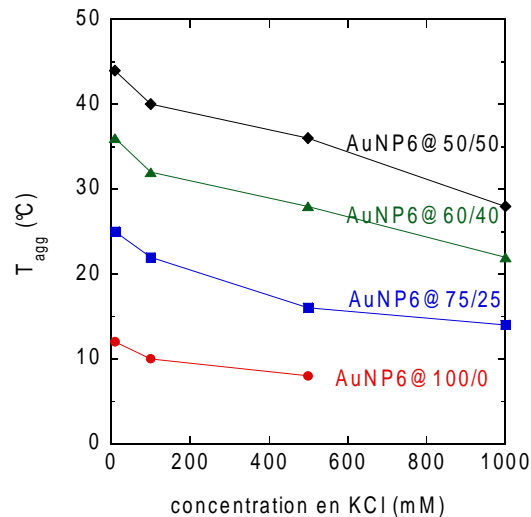


FIGURE 2.23 – Évolution de la température d'agrégation T_{agg} en fonction de la concentration en KCl pour les différentes AuNP6@x/y.

La composition de la couronne de polymère apporte ainsi une autre variable qui permet de moduler la température d'agrégation de ces nanoparticules dans une large gamme de température de 12 à 60 °C. L'influence de la force ionique démontrée au paragraphe 2.3.4 permet également d'ajuster la température d'agrégation des AuNPs pour une composition de couronne donnée. Ainsi, comme le résume la Figure 2.23, il est possible de choisir le système adéquat (composition de la couronne et force ionique) pour avoir l'agrégation de AuNPs à la température désirée. Ceci pourrait être très intéressant pour des applications biologiques où le milieu est très riche en sel et requiert des températures spécifiques ($\sim 37\text{-}40$ °C).

Conclusion

Deux copolymères à LCST terminés amine poly(oxyde d'éthylène-*st*-oxyde de propylène) EO_x -*st*- PO_y , M600 et M1000, avec des ratios oxyde d'éthylène EO sur oxyde de propylène PO différents, respectivement 1/9 et 19/3, ont été couplés par l'acide thiocétique afin d'obtenir une fonction dithiol, présentant une forte affinité avec la surface de l'or. Leurs comportements thermosensibles en solution aqueuse ont été étudiés.

Les copolymères statistiques fonctionnalisés dithiol, DHLA-M1000 et DHLA-M600, ont ensuite été greffés à la surface de nanoparticules d'or de différentes tailles. Les AuNPs thermosensibles ont été préparées de deux façons :

- soit en une seule étape par réduction directe du sel d'or en présence des polymères stabilisants,

- soit en deux étapes (par échange de ligands sur des nanoparticules d'or préalablement synthétisées).

Les AuNPs ainsi obtenues sont stables en milieu aqueux et monodisperses avec une taille variant de 2 à 17 nm selon la synthèse utilisée.

Les AuNPs présentent un comportement d'agrégation réversible, sensible à la température et bien contrôlé. Les paramètres principaux contrôlant les assemblages des AuNPs ont été identifiés :

- la force ionique de la solution,
- le ratio EO/PO dans la couronne de polymère et
- la courbure des nanoparticules.

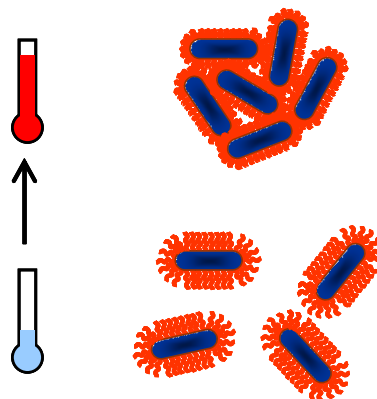
Nous avons d'abord démontré qu'il est possible de moduler la température d'agrégation T_{agg} de 15 à 8 °C des AuNPs recouvertes par le même polymère uniquement en modifiant la courbure de la nanoparticule et donc la taille des AuNPs de 2 à 17 nm. Ce résultat est interprété par la diminution du volume d'hydratation par groupement hydrophile dans la couronne, due au changement de la conformation de la chaîne de polymère greffé à la surface de la nanoparticule.

De plus, une température d'agrégation unique entre 12 et 60 °C peut être obtenue par mélange de copolymères de ratio EO/PO différents. Ainsi, la couronne, constituée d'un mélange de copolymères, se comporte comme une couronne composée d'un copolymère statistique moyen de composition intermédiaire. Le mélange de polymères greffés se comporte comme un seul copolymère statistique EO_x -*st*- PO_y avec une composition intermédiaire, menant à une température de transition de phase modulée par le rapport moyen EO/PO.

Chapitre 3

Agrégation de nanobâtonnets d'or par des polymères à LCST

Dans le Chapitre 2, nous avons montré que la courbure des nanoparticules influence fortement la température d'agrégation dans le sens où plus la courbure est importante, plus la température d'agrégation est faible. Nous avons voulu tirer parti de cette propriété en greffant les deux polymères thermosensibles à LCST, le DHLA-M1000 et le DHLA-M600 à la surface des nanobâtonnets d'or, particules anisotropes qui possèdent deux courbures très distinctes (sur la longueur du bâtonnet et à l'extrémité du bâtonnet) et en étudiant leur agrégation en fonction de la température.



Sommaire

3.1	Description	51
3.2	Synthèse	51
3.3	Purification	52
3.4	Caractérisation	52
3.5	Thermosensibilité	53
3.5.1	AuNR@DHLA-M1000	53
3.5.2	AuNR@DHLA-M600/DHLA-M1000	53
3.5.2.1	Spectroscopie UV-visible	53
3.5.2.2	Microscopie électronique en transmission	55
3.5.3	Réversibilité	56
3.5.4	Influence de la composition de la couronne	57
	Conclusion	59

3.1 Description

Les nanobâtonnets d'or AuNRs (NRs = NanoRods en anglais) présentent des résonances plasmon de surface transversales et longitudinales qui correspondent à des oscillations dipolaires induites par la lumière, orientées perpendiculairement ou parallèlement au grand axe des bâtonnets [114, 115, 116, 117]. Ces deux résonances plasmon peuvent être influencées par la présence d'autres AuNRs dans son voisinage immédiat : lorsque deux AuNRs sont suffisamment proches, les électrons oscillants dans un bâtonnet sont affectés par le champ électrique induit par les oscillations des électrons dans le second [118]. Les oscillations de plasmons collectives dans l'ensemble des AuNRs et le couplage plasmonique résultant mènent à un déplacement de la longueur de résonance des ensembles de AuNRs. Ce décalage est influencé par la distance entre les AuNRs, leur orientation relative et le nombre de AuNRs dans l'ensemble.

Le couplage de plasmons de surface entre des AuNRs assemblés "bout-à-bout" produit un déplacement de la bande plasmon longitudinale vers les fortes longueurs d'onde, en raison du couplage dipolaire attractif. L'assemblage "côté-par-côté" de AuNRs induit un déplacement de la bande plasmon longitudinale λ_{long} vers les faibles longueurs d'onde et un déplacement de la bande plasmon transversale λ_{trans} vers les fortes longueurs d'onde. Le décalage et la force du couplage plasmonique augmentent avec le nombre de AuNRs interagissant et la réduction de l'espace entre les AuNRs [119].

C'est grâce aux propriétés optiques des AuNRs que nous avons essayé d'étudier l'arrangement des nanobâtonnets d'or stabilisés par des DHLA-Jeffamines sous l'effet de la température.

3.2 Synthèse

La méthode de croissance de noyaux est la méthode la plus courante pour la synthèse de nanobâtonnets d'or colloïdaux [120]. Ce protocole inclut deux étapes :

- La synthèse de solution de noyaux par la réduction d'acide aurique HAuCl_4 en présence de bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB) avec une solution de borohydrure de sodium NaBH_4 .
- L'addition de la solution de noyaux dans une solution de Au^+ , obtenue par réduction de HAuCl_4 en solution aqueuse par l'acide ascorbique, en présence de CTAB et de nitrate d'argent AgNO_3 . Les ions argents permettent un bon contrôle de la forme des nanobâtonnets.

Comme le montre la Figure 3.1, des nanobâtonnets d'or, stabilisés par les ligands DHLA-Jeffamines, ont été préparés par échange de ligands à partir de nanobâtonnets d'or stabilisés par une bicouche de CTAB, AuNR@CTAB (voir Annexe D).

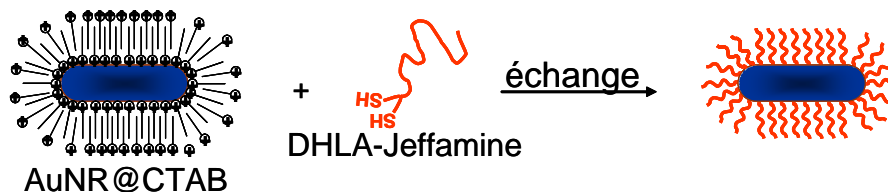


FIGURE 3.1 – Voie de synthèse des AuNRs stabilisés par les DHLA-Jeffamines.

La procédure d'échange de ligands est directement effectuée dans la dispersion aqueuse de nanobâtonnets d'or (Murphy [120]). Le large excès de CTAB permet la solubilisation du DHLA-Jeffamine et la réaction d'échange est effectuée avec succès à température ambiante.

3.3 Purification

Les dispersions de nanobâtonnets d'or ont été purifiées soigneusement des chaînes de polymères libres non greffées et du CTAB en excès par des cycles répétés d'ultrafiltration sur membrane de dialyse en Polyethersulfone PES (Vivaspin) et lavage dans l'éthanol, et finalement redispersées dans une solution de KCl à 10 mM refroidie dans un bain de glace. La redispersion dans l'éthanol indique que l'échange de ligands et le greffage des DHLA-Jeffamines à la surface des bâtonnets ont bien eu lieu. En effet, l'éthanol est un mauvais solvant pour les AuNR@CTAB.

Ces dispersions stockées à 4 °C, montrent une très bonne stabilité pendant plusieurs mois, sans aucun signe d'agglomération.

Dans ce qui suit, les nanobâtonnets d'or stabilisés par du polymère seront notés AuNR@x/y, où x/y est le rapport molaire de DHLA-M600 sur DHLA-M1000.

3.4 Caractérisation

Tous les AuNRs stabilisés par du polymère ont été caractérisés par MET et par spectroscopie UV-visible (voir Annexe A pour plus de détails).

La Figure 3.2 (B) montre une image MET acquise pour les nanobâtonnets d'or stabilisés par un mélange DHLA-M600 et DHLA-M1000 dans un rapport 75/25. La longueur des nanobâtonnets est de l'ordre de 28 nm et le diamètre d'environ 7 nm. Quelques nanoparticules de forme cubique sont présentes dans le mélange.

La Figure 3.2 (A) montre le spectre d'absorption UV-visible des mêmes nanobâtonnets d'or AuNR@75/25 en solution aqueuse. Le spectre a été mesuré à 6 °C, c'est-à-dire à une température au-dessous de la température de transition des polymères greffés, afin d'assurer un état suffisamment hydraté des polymères et une bonne dispersion des bâtonnets.

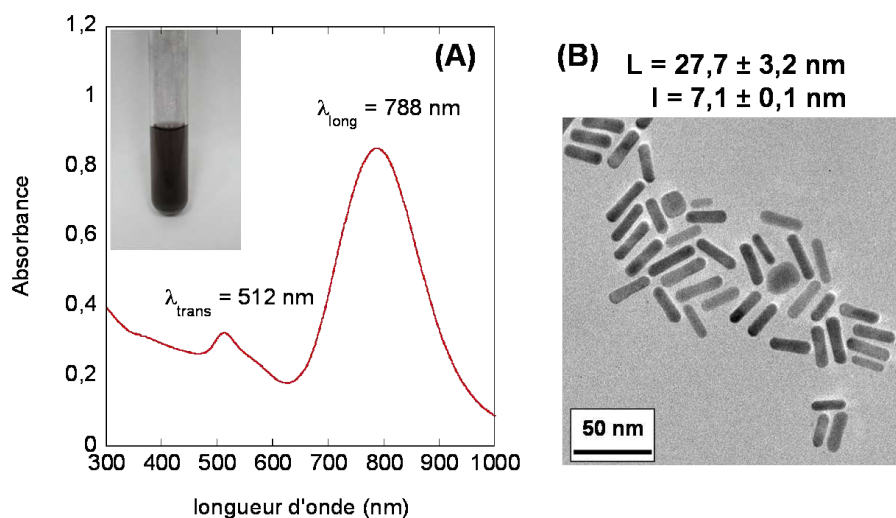


FIGURE 3.2 – (A) Spectre d'absorption UV-visible des AuNR@75/25 dans une solution de KCl à 10 mM mesurés à 6 °C (Photo des dispersions de AuNRs à 6 °C). (B) Image de MET des AuNR@75/25 préparées.

Comme décrit précédemment, les AuNRs présentent deux bandes de résonance plasmon de surface, une faible vers 510 nm correspondant à λ_{trans} et une intense avec un maximum à ~ 790 nm correspondant à λ_{long} . Tous les nanobâtonnets stabilisés par du DHLA-M600 ou du DHLA-M1000 (ou un mélange des deux) présentent le même spectre d'adsorption à 6 °C et sont donc bien dispersés à basse température.

3.5 Thermosensibilité

Le caractère thermosensible des nanobâtonnets d'or induit par les polymères greffés à la surface de l'or a été établi par spectroscopie UV-visible et par MET.

3.5.1 AuNR@DHLA-M1000

Comme dans le cas des particules isotropes AuNPs@DHLA-M1000, l'absorption UV-visible ne montre pas de preuve d'agglomération pour les AuNRs stabilisés par le DHLA-M1000 lorsque la température augmente jusqu'à 70 °C (Figure 3.3), puisque le polymère reste hydraté dans la gamme de température étudiée (6-70 °C).

3.5.2 AuNR@DHLA-M600/DHLA-M1000

3.5.2.1 Spectroscopie UV-visible

La Figure 3.4 (A) montre les spectres d'absorption UV-visible des dispersions de AuNR@75/25 en fonction de la température.

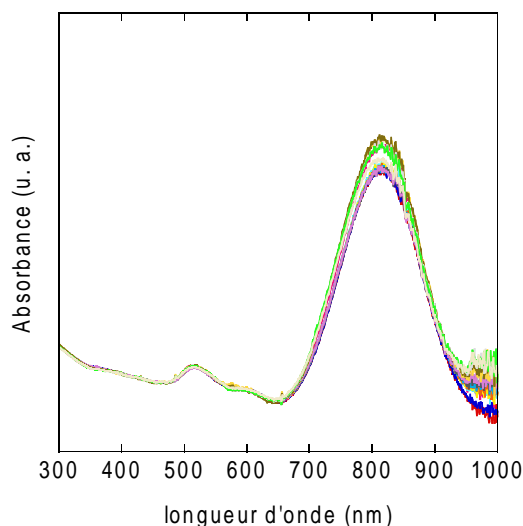


FIGURE 3.3 – Spectres d'absorption UV-visible des AuNR@0/100 dans une solution de KCl à 10 mM en fonction de la température de 6 à 70 °C (par pas de 4 °C toutes les 10 min).

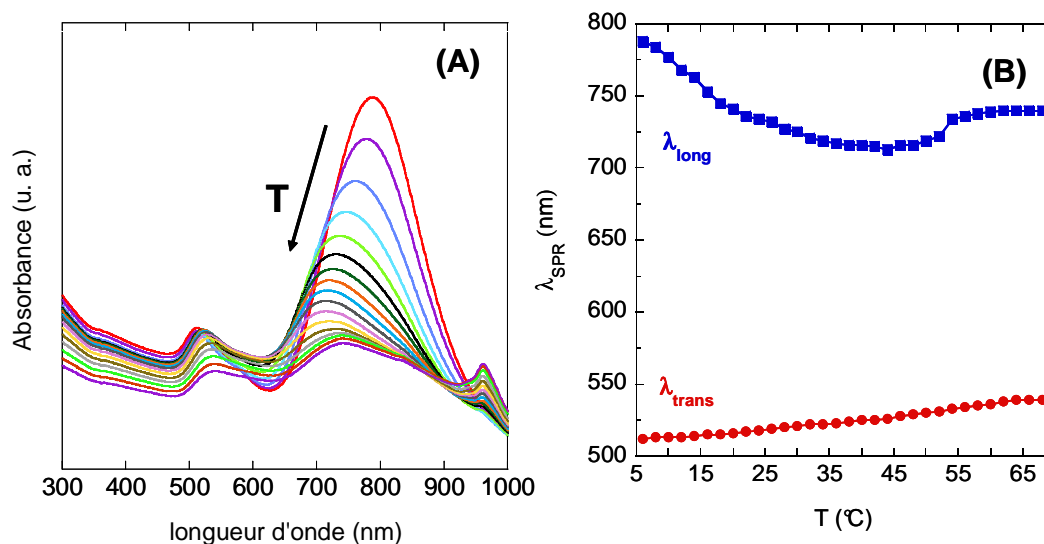


FIGURE 3.4 – (A) Spectres d'absorption UV-visible des AuNR@75/25 dans une solution de KCl à 10 mM en fonction de la température de 6 à 70 °C (par pas de 4 °C toutes les 10 min), (B) Évolution des longueurs d'onde maximales correspondantes λ_{long} et λ_{trans} en fonction de la température.

Lorsque la température augmente, la longueur d'onde longitudinale se déplace vers les faibles longueurs d'onde ($\lambda_{long} = 790$ à 6 °C jusqu'à 715 nm à 44 °C) puis se déplace à nouveau vers les grandes longueurs d'onde (740 nm à 70 °C). Ce décalage s'accompagne d'une diminution très claire de l'absorbance qui rend compte de la précipitation des AuNRs. Parallèlement, la longueur d'onde transversale se déplace vers les grandes longueurs d'onde ($\lambda_{trans} = 510$ à 6 °C jusqu'à 545 nm à 70 °C). Ces évolutions de longueurs d'onde sont reportées sur la Figure 3.4 (B). Les résultats obtenus en spectroscopie

UV-visible mettent en évidence un premier mécanisme d'agrégation "côté-par-côté" suivi, lorsque la température augmente, d'une agrégation "bout-à-bout", comme schématisé sur la Figure 3.5.

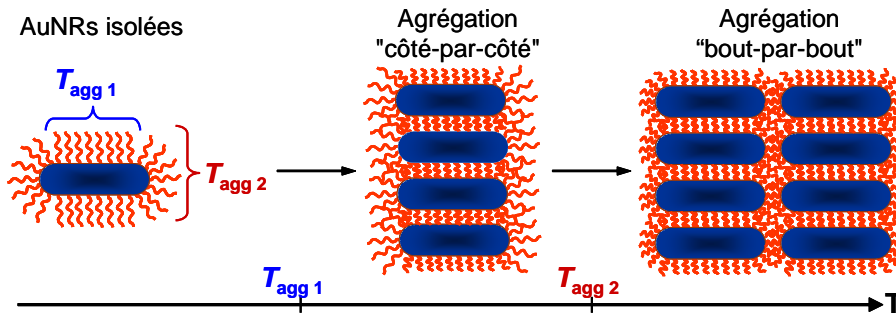


FIGURE 3.5 – Représentation schématique de l'assemblage des nanobâtonnets d'or AuNR@DHLA-Jeffamine avec la température.

Ce comportement est à relier à la différence de courbure moyenne le long et aux extrémités du bâtonnet. En admettant un taux de greffage homogène sur toute la surface des bâtonnets, les ligands ont une conformation plus étirée le long du bâtonnet qu'à ses extrémités. Par conséquent, et d'après les résultats obtenus sur les nanoparticules (cf Section 2.3.5), nous pensons que l'augmentation de la température conduit :

- dans un premier temps, à la déshydratation des ligands greffés le long des bâtonnets menant à une agrégation "côté-par-côté",
- dans un deuxième temps, à la déshydratation des polymères greffés au bout des particules menant à une agrégation "bout-à-bout".

Il faut noter au vu du caractère diffus des transitions d'agrégation, qu'il est difficile de définir avec exactitude les températures distinctes de changements de phase des polymères suivant leur localisation sur la nanoparticule. L'agrégation "côté-par-côté" apparaît dès que la température dépasse 6 °C et la température d'agrégation "bout-à-bout", assimilé à la température où λ_{long} commence à se décaler vers les grandes longueurs d'onde, apparaît vers 45 °C.

3.5.2.2 Microscopie électronique en transmission

Nous avons voulu confirmer le mécanisme d'agrégation des nanobâtonnets en fonction de la température par MET (voir Figure 3.6).

Les trois clichés MET ont été pris à partir de grilles préparées à des températures bien spécifiques par rapport aux résultats de spectroscopie UV-visible, c'est-à-dire à 6 °C lorsque les nanobâtonnets sont bien dispersés, à 40 °C lorsque les AuNRs s'agrègent "côté-par-côté" et enfin à 60 °C pendant l'agrégation "bout-à-bout".

Ces images ne permettent pas de conclure quant à la manière dont les AuNRs s'assemblent et de distinguer un assemblage majoritairement "côté-par-côté" à 40 °C suivi

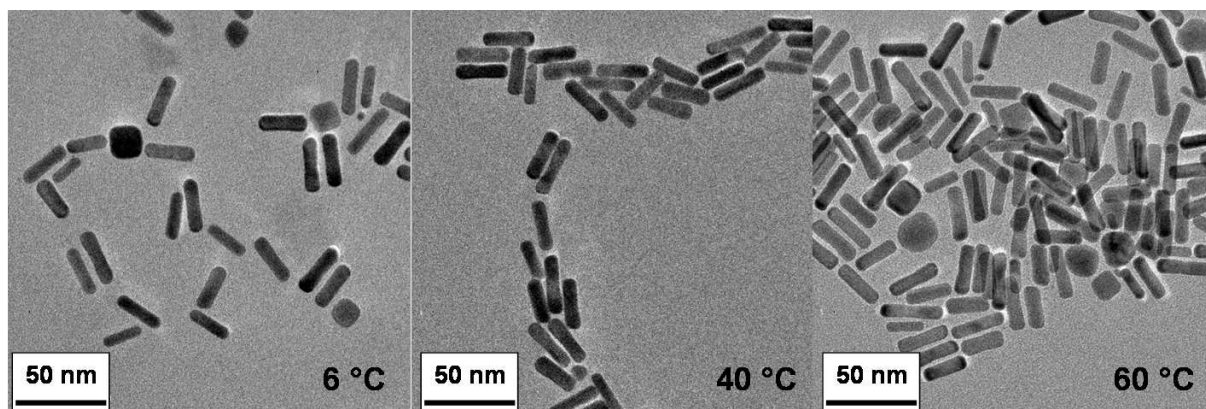


FIGURE 3.6 – Images de MET des AuNR@75/25 à 6, 40 et 60 °C.

d'un assemblage "bout-à-bout", mais le phénomène d'agrégation est cependant bien réel. Ce travail nécessite une étude plus approfondie.

3.5.3 Réversibilité

Le procédé réversible d'agrégation thermosensible des nanobâtonnets stabilisés par des polymères a été étudié sur un cycle de chauffage/refroidissement en spectroscopie UV-visible.

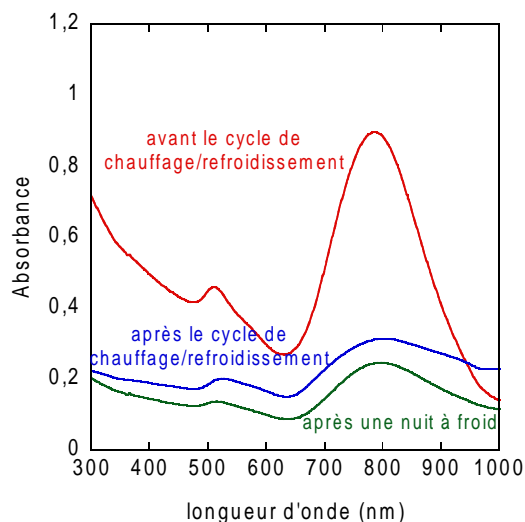


FIGURE 3.7 – Spectres d'absorption UV-visible des AuNR@75/25 dans une solution de KCl à 10 mM à 6 °C avant et après un cycle de chauffage/refroidissement.

Après un cycle de chauffage/refroidissement, la solution de AuNRs ne revient pas à son état initial de nanobâtonnets dispersés, même après plusieurs jours. Nous pensons que les interactions de Van der Waals entre les bâtonnets sont plus grandes que dans le cas de sphères, et ne permettent pas la redispersion des particules même lorsque les polymères greffés se réhydratent avec une augmentation de la température.

3.5.4 Influence de la composition de la couronne

La Figure 3.8 montre l'évolution de la longueur d'onde maximale λ_{long} en fonction de la température, ainsi que l'absorbance correspondante, pour les solutions de nanobâtonnets d'or avec différents ratios en DHLA-M600 et DHLA-M1000 greffés à la surface de l'or.

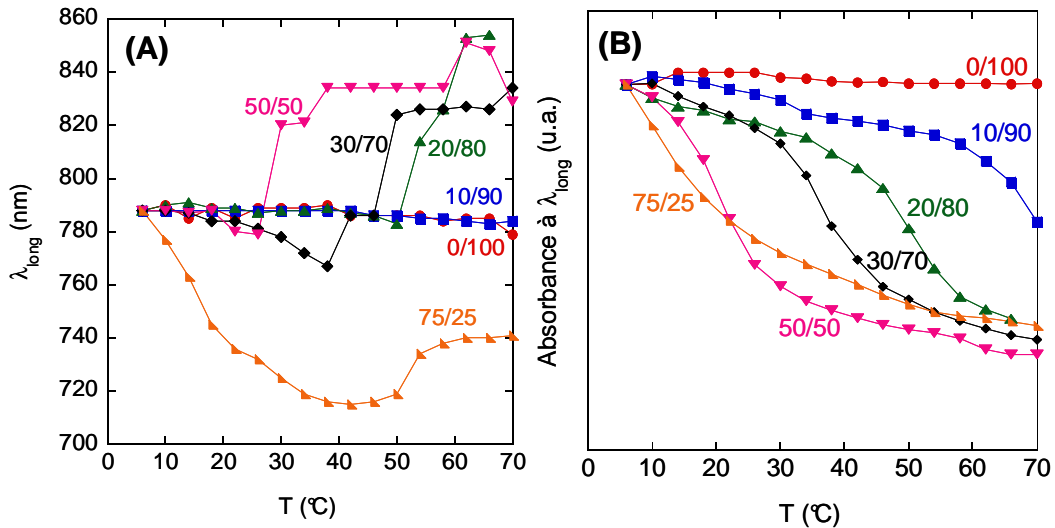


FIGURE 3.8 – Évolution (A) de la longueur d'onde maximale λ_{long} et (B) de l'absorbance correspondante (déterminées par spectroscopie UV-visible) en fonction de la température pour les AuNR@x/y dans une solution de 10 mM en KCl avec différents ratios molaires x/y : 0/100, 10/90, 20/80, 30/70, 50/50 et 75/25 (par pas de 4 °C toutes les 10 min). Les absorbances à 6 °C sont normalisées.

Nous retrouvons les résultats obtenus précédemment, à savoir l'absence de décalage de la λ_{long} avec la température pour les nanobâtonnets recouverts d'une couche de polymère totalement hydrophile, AuNP@DHLA-M1000 et un déplacement de la λ_{long} lorsque la couche de polymère DHLA-M1000 est mélangée avec du DHLA-M600. Un résultat intéressant est que le décalage vers les plus faibles longueurs d'onde, qui correspondrait à un assemblage des AuNRs "côté-par-côté", est d'autant plus marqué avec des proportions plus importantes de DHLA-M600 à la surface des bâtonnets. Cela signifierait que dans le cas de rapport DHLA-M600/DHLA-M1000 faible, la quantité de polymère hydrophobe ne suffirait pas à l'assemblage directionnel des AuNRs et aboutirait plutôt à des assemblages aléatoires. Des quantités plus importantes de DHLA-M600 à la surface des bâtonnets permettrait une déshydratation plus nette des polymères le long des AuNRs et ainsi un assemblage contrôlé.

De plus, la diminution de l'absorbance traduisant la précipitation des AuNRs (Figure 3.8 (B)) se produit à des températures de plus en plus basses lorsque l'hydrophilie de la couronne de polymères greffés à la surface des AuNRs diminue, comme nous l'avons déjà observé dans le cas des nanoparticules d'or (cf Section 2.3.6).

Une même étude a été menée au niveau de la résonance plasmon transversale (voir

Figure 3.9). Là encore, le décalage de la λ_{trans} et la diminution de l'absorbance dépendent de la composition de la couronne de polymère des AuNRs.

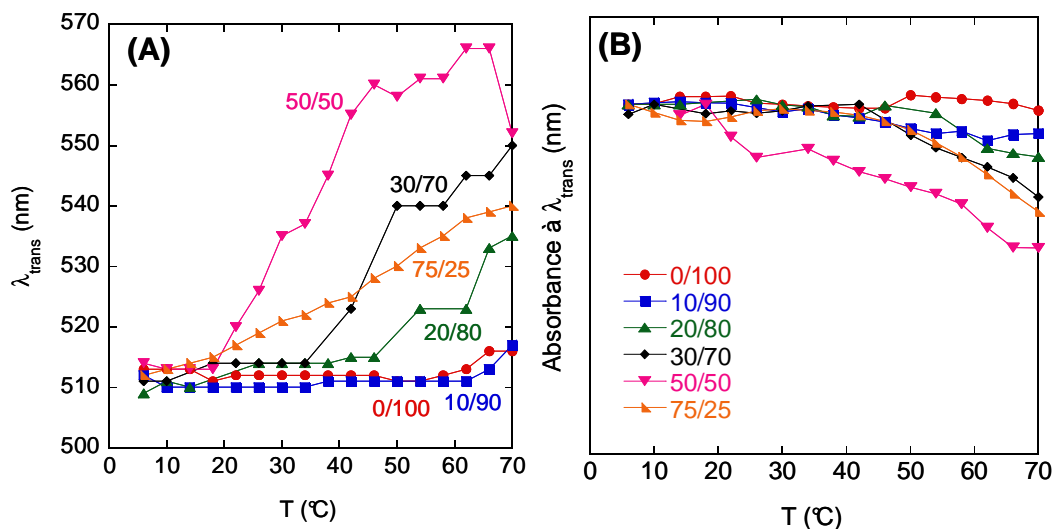


FIGURE 3.9 – Évolution (A) de la longueur d'onde maximale λ_{trans} et (B) de l'absorbance correspondante (déterminées par spectroscopie UV-visible) en fonction de la température pour les AuNR@x/y dans une solution de 10 mM en KCl avec différents ratios molaires x/y : 0/100, 10/90, 20/80, 30/70, 50/50 et 75/25 (par pas de 4 °C toutes les 10 min). Les absorbances à 6 °C sont normalisées.

Conclusion

Des nanoparticules d'or protégées par des copolymères statistiques thermosensibles à LCST, $\text{EO}_x\text{-st-PO}_y$, ont été étudiées dans le Chapitre 2. Nous avons démontré qu'il est possible de moduler la température d'agrégation T_{agg} des AuNPs :

- en modifiant la courbure de la nanoparticule : T_{agg} diminue lorsque le diamètre des AuNPs,
- en modifiant la composition de la couronne de polymère à la surface des AuNPs par des mélanges différents des deux copolymères DHLA-M600 et DHLA-M1000 : T_{agg} diminue lorsque la quantité du polymère le plus hydrophile augmente.

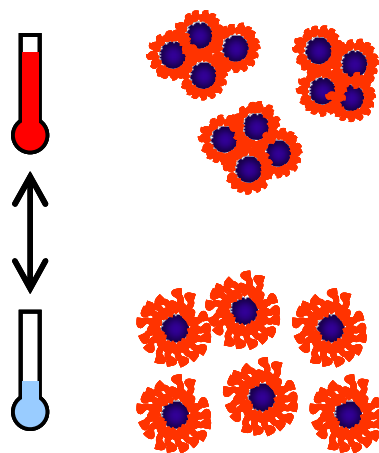
Dans ce Chapitre, des expériences sur des AuNRs avec les mêmes polymères confirment les résultats trouvés pour les nanoparticules isotropes dans le Chapitre précédent et ouvrent des perspectives très prometteuses. Des mesures en spectroscopie UV-visible montrent une agrégation des bâtonnets d'abord "côté-par-côté" et ensuite "bout-à-bout", ce qui illustre bien la dépendance de la température d'agrégation avec la courbure de la surface de la particule.

Le greffage sur des nanobâtonnets d'or de Jeffamines fonctionnalisés dithiol donne des résultats très encourageants pour la compréhension du greffage des ligands et de l'assemblage des AuNRs.

Chapitre 4

Contrôle de l'assemblage de nanoparticules d'or stabilisées par les polymères à LCST

Nous avons vu dans le Chapitre 2 que des polymères thermosensibles greffées en surface de nanoparticules permettent de passer réversiblement d'un état dispersé à un état agrégé. Nous montrons dans ce Chapitre que l'ajout de polymère amphiphile dans la suspension de nanoparticules permet un contrôle de l'assemblage des particules. Ce mécanisme d'agrégation contrôlé par la température via les interactions particules-polymère libre est totalement réversible. Après un bref rappel sur les résultats des AuNPs thermosensibles, nous décrirons les polymères triblocs utilisés puis nous étudierons en détail leur effet sur l'agrégation des nanoparticules et nous établirons les paramètres physico-chimiques qui permettent le contrôle de l'agrégation des AuNPs [121].



Sommaire

4.1	Description du polymère amphiphile	64
4.2	Mélange de nanoparticules d'or AuNP@DHHLA-Jeffamines avec du Pluronic P123	66
4.3	Caractérisation des agrégats	66
4.3.1	Influence de la présence de Pluronic P123 sur la stabilité des solutions de AuNPs	66
4.3.2	Thermo-réversibilité : réversibilité de l'agrégation	69
4.3.3	Influence de la longueur du bloc PPO	69
4.3.4	Influence de la quantité de P123 : modulation de la taille des agrégats avec le rapport P123/AuNP	70
4.3.4.1	Spectroscopie UV-visible	70
4.3.4.2	Diffusion dynamique de la lumière	72
4.3.4.3	Microscopie électronique en transmission	73
4.3.5	Influence de la couronne de polymère greffé	74
4.3.6	Discussion	76
4.3.6.1	Mécanisme de contrôle de l'assemblage	76
4.3.6.2	Équilibre thermodynamique	77
	Conclusion	79

Dans le Chapitre 2, nous avons vu la synthèse et la préparation de suspensions de nanoparticules d'or stabilisées par des polymères thermosensibles $\text{EO}_x\text{-st-PO}_y$ fonctionnalisés par un groupement dithiol en solution aqueuse et également étudié leur comportement en solution. À basse température, toutes les suspensions de nanoparticules d'or stabilisées par les polymères thermosensibles présentent un spectre d'absorption UV-visible caractéristique de nanoparticules d'or bien dispersées avec une bande de résonance plasmon de surface (SPR) caractéristique centrée à ~ 520 nm. Lorsque la température augmente, les chaînes de polymère thermosensible greffées subissent une transition de phase, c'est-à-dire qu'elles tendent à se déshydrater et deviennent ainsi hydrophobes. Ensuite, à une température critique nommée T_{agg} , une agrégation des AuNPs, caractérisée par un déplacement de la SPR vers les plus grandes longueurs d'onde, est observée. La température d'agrégation des AuNPs dépend de plusieurs paramètres, à savoir la taille des nanoparticules, la force ionique du milieu et la composition du mélange de polymères greffés, et tend à diminuer avec le rapport DHLA-M600/DHLA-M1000. Nous avons montré que le processus d'agrégation est totalement réversible est que le maximum de la SPR revient à sa valeur initiale lorsque la température diminue en dessous de T_{agg} [86].

L'une des principales limitations de l'assemblage de nanoparticules induit par la température comme reporté ci-dessus, est qu'il n'existe pas d'interaction répulsive capable de limiter le mécanisme d'agrégation. Nous observons donc une précipitation macroscopique des nanoparticules, caractérisée par une diminution rapide de l'absorbance (voir Figure 4.1).

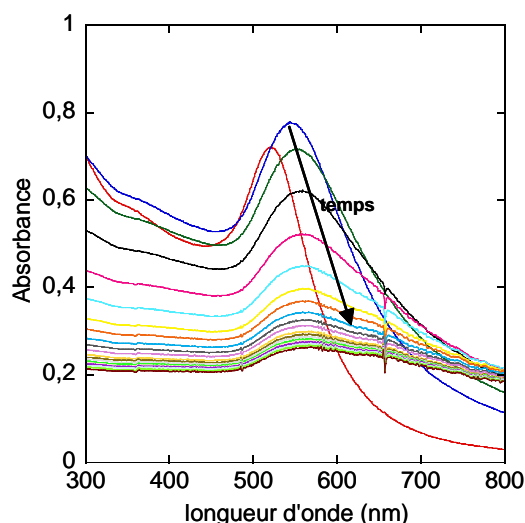


FIGURE 4.1 – Cinétique en UV-visible à 35 °C de AuNP6@75/25 ($T_{agg} = 22$ °C) dans une solution de KCl à 10 mM. Les spectres UV-visible ont été enregistrés toutes les 2 min pendant 1 h. À $t = 0$, la solution refroidie dans un bain de glace est directement introduite dans une cuve UV thermostatée à 35 °C.

Pour limiter la croissance des agrégats et donc contrôler les mécanismes d'assemblage, nous proposons d'ajouter un polymère amphiphile qui, en s'absorbant sur les particules

à la transition de phase du polymère greffé, va limiter le grossissement des agrégats et va permettre une stabilisation de ceux-ci. Nous avons choisi d'utiliser un polymère tribloc poly(oxyde d'éthylène)-poly(oxyde de propylène)-poly(oxyde d'éthylène), dont la chimie se rapproche de celle des ligands de surface (Jeffamines).

4.1 Description du polymère amphiphile

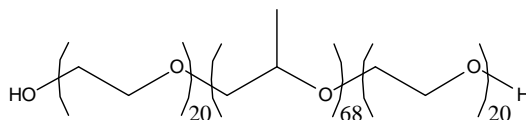


FIGURE 4.2 – Structure chimique du Pluronic P123.

Le Pluronic P123, représenté sur la Figure 4.2, est un copolymère tribloc poly(oxyde d'éthylène)-poly(oxyde de propylène)-poly(oxyde d'éthylène) PEO-PPO-PEO de formule $EO_{20}-PO_{68}-EO_{20}$ et de masse molaire moyenne $M_w = 5\,750 \text{ g.mol}^{-1}$. Sa nomenclature P123 suit un code très précis : P pour pâte, 12 pour la masse molaire du bloc PPO (environ $4\,000 \text{ g.mol}^{-1}$) et 3 pour la fraction massique de PEO dans le copolymère, soit 30 %. Le Pluronic P123 possède donc un rapport massique PEO/PPO de 30/70.

Les Pluronic PEO-PPO-PEO sont bien connus pour former des micelles à l'équilibre thermodynamique en solution aqueuse. Un échange réversible s'effectue entre les unimères (chaînes individuelles) contenus dans les micelles et ceux se trouvant dans la solution [84, 85, 122, 123, 124]. Dissous en solution aqueuse sous la forme d'unimères, ils peuvent s'auto-assembler pour former des micelles thermodynamiquement stables, constituées d'un coeur hydrophobe de PPO et d'une couronne hydrophile de blocs terminaux hydratés PEO, comme représenté sur la Figure 4.3. La micellisation à concentration fixe a lieu au-dessus d'une Température Critique de Micellisation (CMT) ou à température fixe au-dessus d'une Concentration Critique de Micellisation (CMC).

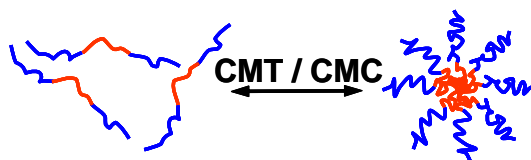


FIGURE 4.3 – Représentation schématique de l'équilibre thermodynamique entre les unimères et les micelles de P123.

Alexandridis *et al.* [85, 84] ont mesuré ces valeurs caractéristiques pour des Pluronic de compositions différentes et en particulier pour le P123. Nous avons reporté sur la Figure 4.4 les valeurs des CMT en fonction du pourcentage massique en P123 en solution. Dans la gamme de concentrations que les auteurs ont étudiée, la relation est linéaire par

rapport au logarithme du pourcentage massique en P123 et nous permettra pour la suite d'extrapoler à d'autres concentrations.

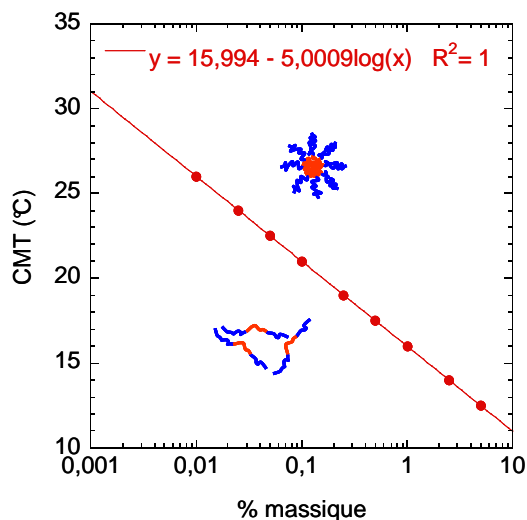


FIGURE 4.4 – CMT en fonction de la concentration en P123 d'après [85].

Les différentes formes du P123 en solution, unimère et/ou micelle, peuvent être caractérisées très précisément par DLS, comme le montre la Figure 4.5.

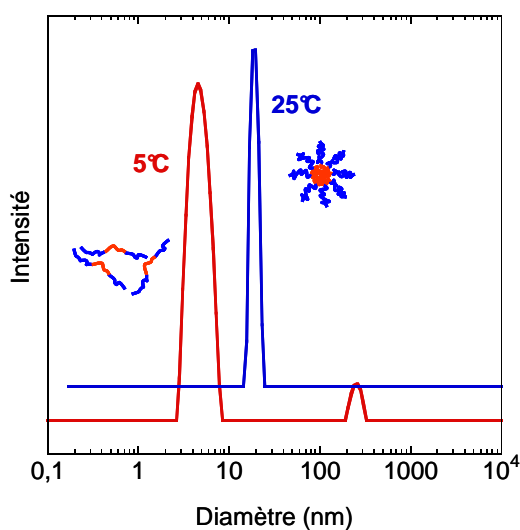


FIGURE 4.5 – Diamètres hydrodynamiques déterminés en DLS des unimères et des micelles d'une solution de P123 à 1 % en masse (CMT = 16 °C) à 5 et à 25 °C, respectivement.

Les deux populations observées en dessous et au-dessus de la CMT sont très monodisperses avec un diamètre hydrodynamique de 4,6 nm pour les unimères et de 19 nm pour les micelles de P123 respectivement, en accord avec les valeurs observées dans la littérature [125, 126].

C'est cette propriété que possède le Pluronic de pouvoir s'auto-assembler en micelles avec la température que nous avons voulu exploiter dans le cadre du contrôle de l'as-

semblage des AuNP6@DHHLA-Jeffamines. La Figure 4.6 représente la stratégie envisagée qui n'est autre que la stabilisation de l'agrégation des AuNPs par le P123 avec un coeur hydrophobe constitué des nanoparticules déshydratées et d'une couronne hydrophile stabilisante composée des blocs de PEO du Pluronic.

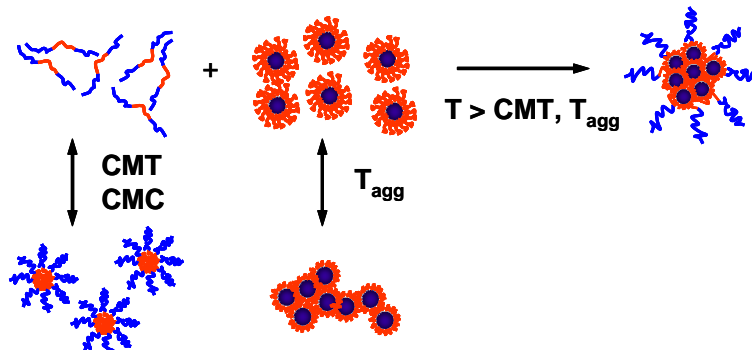


FIGURE 4.6 – Représentation schématique de la formation d'agrégats induite par des Pluronic.

Pour cette étude, nous avons exclusivement travaillé avec les nanoparticules de 6 nm de diamètre. Pour plus de simplicité, nous désignerons dorénavant par AuNP@x/y les nanoparticules de 6 nm étudiées dans ce Chapitre, où x/y est le rapport molaire de DHHLA-M600 sur DHHLA-M1000.

4.2 Mélange de nanoparticules d'or AuNP@DHHLA-Jeffamines avec du Pluronic P123

Des solutions de copolymères PEO-PPO-PEO P123 sont préparées dans des solutions de KCl à 10 mM, ultrasonifiées pendant 15 min dans un bain de glace et stockées pendant 24 h à 4 °C.¹ Les solutions de AuNP@DHHLA-Jeffamines sont mélangées avec les solutions de P123, en maintenant une température inférieure à 4 °C. Les concentrations de nanoparticules d'or et les pourcentages massiques de P123 dans les mélanges sont reportés dans le Tableau 4.1.

4.3 Caractérisation des agrégats

4.3.1 Influence de la présence de Pluronic P123 sur la stabilité des solutions de AuNPs

Nous commençons par décrire les propriétés d'une suspension contenant 60 nM de AuNP@100/0 et 10⁻¹ % en masse de Pluronic P123 (voir Figure 4.7).

1. La quantité de sel utilisée pour la préparation des solutions de Pluronic ne modifie pas la CMT du P123.

TABLE 4.1 – Résumé des concentrations et des températures caractéristiques des nanoparticules protégées par du polymère AuNP@DHLLA-M600/DHLLA-M1000 (T_{agg}) et des solutions de Pluronic P123 utilisées (CMT).

AuNP@x/y	C_{NP} (nM)	T_{agg} (°C) ^a	solutions de P123 (% massique)	CMT (°C) ^b
AuNP@60/40	50	38	10^{-4} %	36
			10^{-3} %	31
			10^{-2} %	26
AuNP@75/25	85	22	10^{-1} %	21
			1 %	16
AuNP@100/0	60	12	5 %	12,5

^a Valeurs reportées au Chapitre 2, ^b Valeurs extraites de la Ref [85], excepté pour les valeurs à 10^{-3} et 10^{-4} % en masse obtenues par extrapolation (cf Figure 4.4).

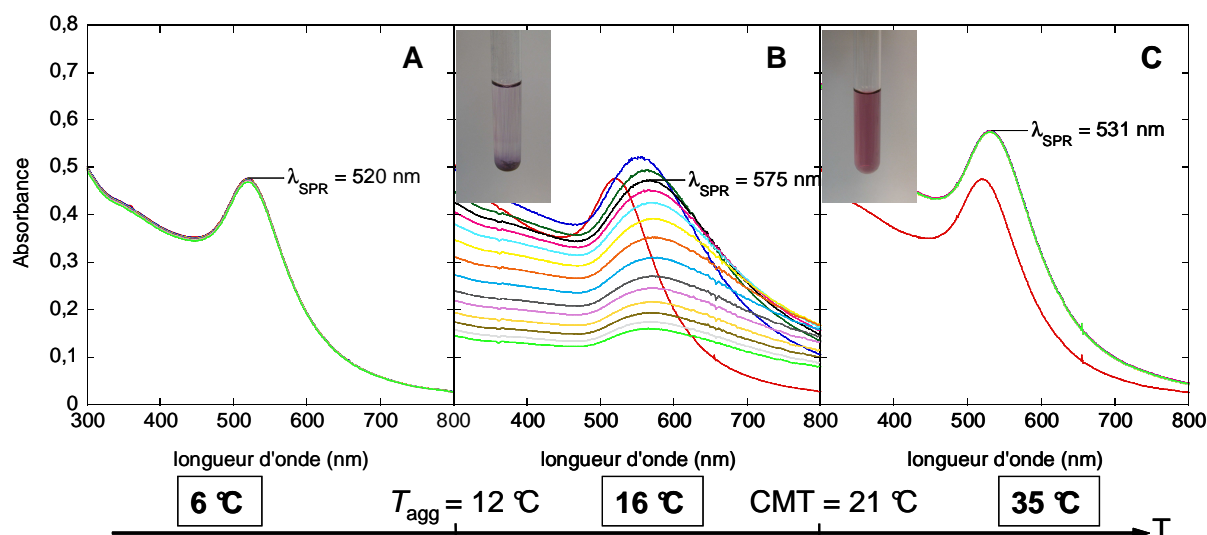


FIGURE 4.7 – Cinétique à 6, 16 et 35 °C en UV-visible des AuNP@100/0 dans une solution de KCl à 10 mM ($T_{agg} = 12$ °C) avec 10^{-1} % en masse de P123 (CMT = 21 °C). Les spectres UV-visible ont été enregistrés toutes les 2 min pendant 30 min. À $t = 0$, la solution refroidie dans un bain de glace est directement introduite dans une cuve UV thermostatée à 6, 16 ou 35 °C. Photos des solutions prises après la cinétique.

Le mélange est préparé à 4 °C, température inférieure aux deux températures caractéristiques du système, c'est-à-dire la température d'agrégation des AuNPs T_{agg} (12 °C) et la température critique de micellisation CMT du P123 (21 °C) à cette concentration (voir Tableau 4.1). Puis la suspension est rapidement portée à une température fixe de 6, 16 ou 35 °C et caractérisée optiquement par des mesures de spectres d'absorbance UV-visible enregistrés toutes les 2 minutes.

À 6 °C, tous les spectres UV-visible se superposent et il n'y a aucun signe apparent d'agrégation. En effet, à cette température, d'une part les polymères greffés à la surface

des AuNPs sont bien hydratés et assurent une bonne dispersion des nanoparticules d'or, et d'autre part les chaînes de P123 restent sous forme d'unimères en bon solvant.

Lorsque la solution est chauffée à une température entre T_{agg} et la CMT, les nanoparticules s'agrègent de manière incontrôlée puis précipitent (voir Figure 4.7 B). En effet, dans cette gamme de températures, le polymère greffé est principalement dans un état déshydraté, ce qui entraîne l'agrégation des AuNPs, et les chaînes de P123 n'ont pas commencé à s'auto-assembler.² Tiberg *et al.* ont montré que l'adsorption de PEO-PPO-PEO a lieu sur des substrats de silice hydrophobe en dessous de la CMC [122]. Ainsi, il est probable que des chaînes de P123 interagissent avec les nanoparticules d'or entre T_{agg} et la CMT, mais la quantité de surfactant absorbé est probablement trop faible pour éviter l'agrégation des AuNPs.

Lorsque les cinétiques UV-visible sont réalisées à 35 °C (température supérieure aux deux températures du système), aucune précipitation macroscopique n'a lieu, comme le montre la Figure 4.7 C. Dans ce cas, seul un léger déplacement du maximum de la résonance plasmon de surface de 520 nm à 531 nm est observé pendant l'élévation de température (~ 1 min) et l'absorbance des spectres reste constante. Maintenues à 35 °C, ces suspensions montrent une grande stabilité pendant une semaine. De plus, les spectres d'absorption sont toujours identiques quelle que soit la température finale atteinte (de 30 à 50 °C). Le décalage de λ_{SPR} et l'absence de précipitation suggèrent la formation d'agrégats colloïdaux de taille limitée dans la solution pendant le saut de température. Comme décrit au-dessus, l'augmentation de la température au-delà de T_{agg} conduit à une hydrophobisation des polymères greffés, suivie d'une agrégation des nanoparticules. Cependant, lorsque la température atteint la CMT du surfactant, les blocs PPO du Pluronic se trouvent dans un état déshydraté et s'associent entre eux pour former des micelles. Une partie des surfactants se condense également sur la surface hydrophobe des nanoparticules [122]. En se condensant sur la surface des nanoparticules, le polymère amphiphile va limiter la croissance des agrégats de particules d'or et stabiliser stériquement ceux-ci via une chevelure de blocs PEO. Il est bon de noter qu'en plus du déplacement de la bande de résonance plasmon de surface vers les grandes longueurs d'onde, une augmentation de l'absorbance est également observée au cours de la rampe en température, qui provient vraisemblablement de l'effondrement du polymère à la surface de la nanoparticule, et qui induit une augmentation de l'indice de réfraction local [127].

Le processus d'assemblage contrôlé est donc uniquement réalisé lorsque la température est portée au-delà de T_{agg} et de la CMT.

2. On suppose que la valeur de la CMT n'est pas affectée par la présence des nanoparticules d'or.

4.3.2 Thermo-réversibilité : réversibilité de l'agrégation

Tout comme la réversibilité de l'agrégation des AuNPs (Chapitre 2), les clusters de AuNPs, formés par interactions entre les AuNPs et les chaînes de P123, sont totalement redispersés par une simple diminution de la température en dessous de la température de transition de phase du polymère greffé et de la CMT du Pluronic. En refroidissant la solution, λ_{SPR} revient à sa valeur initiale autour de 520 nm, ce qui indique une redispersion complète des nanoparticules d'or. En effet, lorsque la température diminue, les chaînes de polymère thermosensible greffées se regonflent en condition de bon solvant et des séparations spontanées surfactant-nanoparticule et nanoparticule-nanoparticule ont lieu. Cette réversibilité a été démontrée expérimentalement en UV-visible pendant plusieurs cycles de chauffage/refroidissement, comme le montre la Figure 4.8.

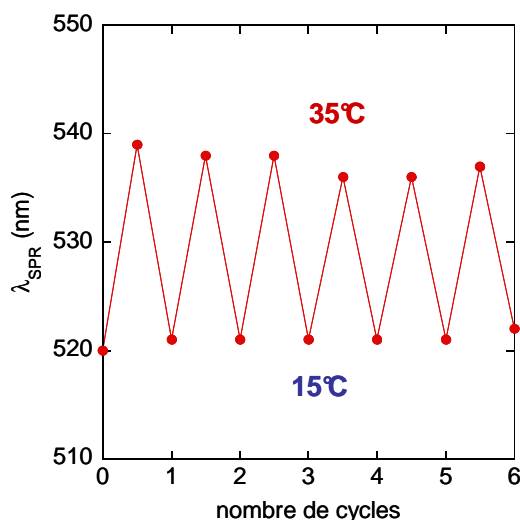


FIGURE 4.8 – Cycles de chauffage/refroidissement de 15 à 35 °C en UV-visible des AuNP@75/25 dans une solution de KCl à 10 mM ($T_{agg} = 22$ °C) avec 10^{-1} % en masse de P123 (CMT = 21 °C), temps d'attente 15 min.

4.3.3 Influence de la longueur du bloc PPO

Dans le Pluronic P123, la partie hydrophobe PPO représente une proportion importante du copolymère (70 % en masse). Nous avons voulu étudier l'influence de la proportion du bloc PPO sur l'assemblage des AuNPs. Pour cela, nous avons substitué le P123 par un Pluronic un peu plus hydrophile, le L64 (HLB = 15 contre 7 pour le P123).

Le Pluronic L64, de formule $EO_{13}-PO_{30}-EO_{13}$ et de masse molaire moyenne deux fois plus faible que le P123 ($M_w = 2\,900$ contre $5\,750$ g.mol $^{-1}$), est un liquide (L) et la proportion du bloc PPO par rapport au bloc PEO est de 60 %. Les valeurs de CMT de ce Pluronic L64 ont également été déterminées par Alexandridis *et al.* [85] : 39,5, 31,5 et 26,5 °C à 0,1, 1 et 5 % en masse respectivement.

Tout comme dans le cas de mélange des AuNPs avec du P123, nous avons étudié par spectroscopie UV-visible la cinétique d'agrégation des AuNP@75/25 dans une solution aqueuse à 1 % en masse de L64.

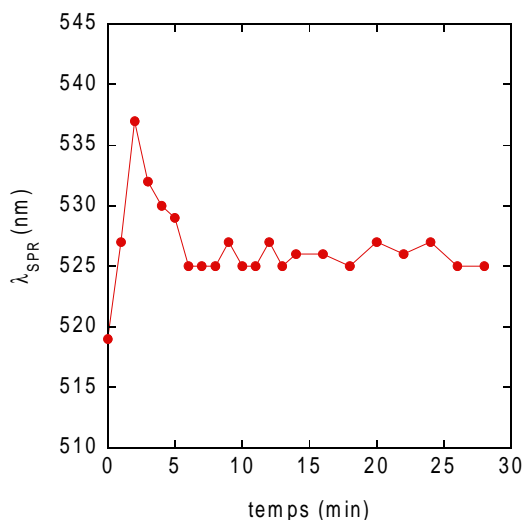


FIGURE 4.9 – Cinétique à 35 °C en UV-visible des AuNP@75/25 dans une solution de KCl à 10 mM ($T_{agg} = 22$ °C) avec 1 % en masse de L64 (CMT = 31,5 °C). Les spectres UV-visible ont été enregistrés toutes les minutes pendant 30 min. À $t = 0$, la solution refroidie dans un bain de glace est directement injectée dans la cuve UV thermostatée à 35 °C.

Comme le montre la Figure 4.9, le maximum de la bande de résonance plasmon de surface se déplace fortement vers les plus grandes longueurs d'onde (de 520 à 535 nm) avant de diminuer pour se stabiliser vers 525 nm. Le Pluronic semble là encore stabiliser les AuNPs mais la cinétique de micellisation s'avère plus lente avec le L64 qu'avec le P123. Le processus d'agrégation passe par un état intermédiaire qui pourrait correspondre à un stade où les clusters d'or grossissent rapidement, avant de voir leurs tailles se réduire et s'équilibrer par adsorption du polymère.

4.3.4 Influence de la quantité de P123 : modulation de la taille des agrégats avec le rapport P123/AuNP

Nous cherchons dans ce paragraphe à étudier l'influence de la quantité de P123 sur les agrégats colloïdaux formés. Pour cela, les agrégats sont caractérisés par spectroscopie UV-visible, DLS et MET.

4.3.4.1 Spectroscopie UV-visible

Nous avons vu que le mécanisme d'agrégation est affecté par les interactions des chaînes de copolymère et des AuNPs. Il devient donc possible de contrôler la taille des clusters des nanoparticules d'or en faisant varier le rapport P123/AuNP. Sur la Figure 4.10, nous

montrons les spectres UV-visible mesurés à 40 °C des AuNP@100/0 mélangées avec des solutions de P123 de rapports P123/AuNP allant de 2,4 à $\sim 120\,000$.

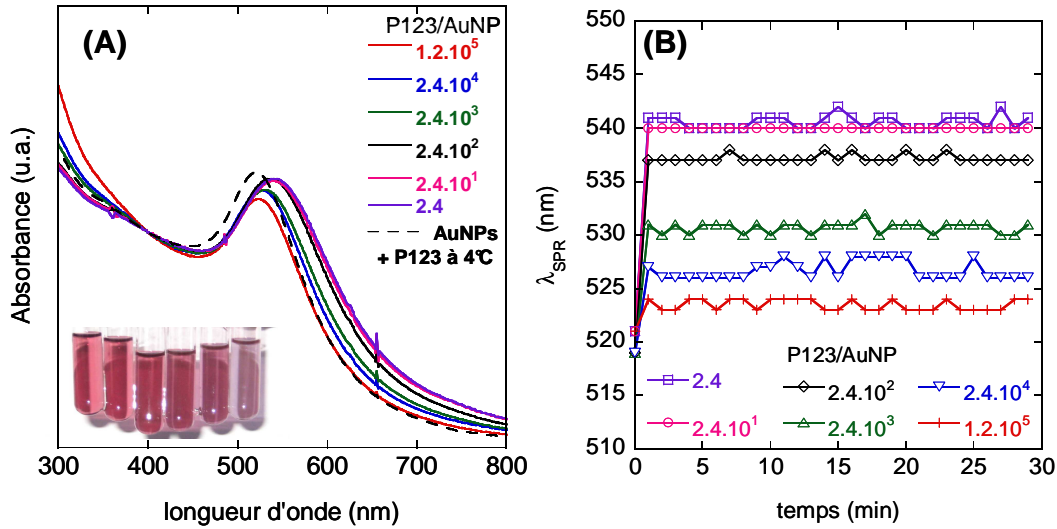


FIGURE 4.10 – (A) Spectres d’absorbance UV-visible (normalisés à 400 nm) des AuNP@100/0 dans une solution de KCl à 10 mM ($T_{agg} = 12\text{ °C}$) avec différentes concentrations en P123 après 30 min à 40 °C. Photo des solutions de AuNP@100/0 correspondantes avec 5, 1, 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} % en masse de P123 de gauche à droite. (B) Cinétique en UV-visible à 40 °C des mêmes solutions. Les valeurs de λ_{SPR} ont été enregistrées toutes les minutes pendant 30 min. À $t = 0$, la solution refroidie dans un bain de glace est directement introduite dans une cuve UV thermostatée à 40 °C.

Cette température de mesure de 40 °C a été choisie pour assurer la micellisation du P123 pour toutes les concentrations étudiées. Par comparaison, un spectre d’une suspension de AuNP@100/0 mélangés avec du P123, mesuré en dessous de T_{agg} et de la CMT, est reporté sur la même Figure 4.10.³ Lorsque la concentration en polymère libre augmente, le décalage du maximum de la SPR dû à l’agrégation des AuNPs tend à diminuer. En particulier, pour le plus grand rapport P123/AuNP, λ_{SPR} atteint une valeur très proche de celle obtenue pour des nanoparticules isolées. Le déplacement de λ_{SPR} peut également être corrélé à la couleur des différentes solutions qui change graduellement du violet au rouge (voir sur la Figure 4.10 (A)) lorsque la concentration en surfactant augmente. Les spectres d’absorption de ces suspensions n’évoluent pas avec le temps en maintenant la température à 40 °C, ce qui suggère que le système se trouve dans un état de (pseudo)équilibre (voir Figure 4.10 (B)).

Au vu de ces résultats, nous pouvons anticiper qu’il existe une corrélation forte entre λ_{SPR} et la taille des agrégats qui serait dépendante du rapport P123/AuNP : plus le décalage de λ_{SPR} est élevé, plus la taille des agrégats serait grande. Pour confirmer cette hypothèse, la taille des agrégats formés a été étudiée par DLS.

3. À $T < T_{agg}$ et CMT, les spectres sont totalement superposables quelle que soit la concentration en P123.

4.3.4.2 Diffusion dynamique de la lumière

Avant d'étudier les agrégats formés à partir des mélanges de AuNPs et de P123, nous avons d'abord caractérisé les tailles hydrodynamiques des différents constituants du système individuellement.

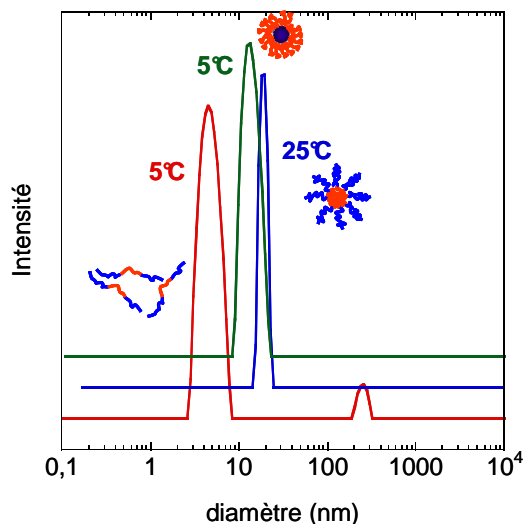


FIGURE 4.11 – Diamètres hydrodynamiques déterminés par DLS d'une solution de 1 % en masse de P123 ($CMT = 16\text{ }^{\circ}\text{C}$) à 5 et 25 $^{\circ}\text{C}$, et des AuNP@75/25 dans une solution de KCl à 10 mM à 5 $^{\circ}\text{C}$.

D'après la Figure 4.11, les diamètres hydrodynamiques des unimères et des micelles de P123 sont de 4,6 nm et 19 nm respectivement, en accord avec ce qui est reporté dans la littérature [125, 126]. Les nanoparticules d'or stabilisées par le polymère ont un diamètre hydrodynamique d'environ 13 ± 1 nm quelle que soit la nature du mélange de polymères thermosensibles greffés.

Les mesures de DLS à 40 $^{\circ}\text{C}$ pour les mélanges de AuNPs et de P123 avec différents rapports P123/AuNP sont reportées Figure 4.12.

Pour un rapport de 2,4, la distribution en taille des agrégats est dominée par une population unique centrée à $\sim 1\ 300$ nm, indiquant la présence d'une classe unique de gros agrégats. Une augmentation de la quantité du polymère libre conduit à un déplacement des tailles des agrégats vers des plus petites tailles. Cela confirme que la taille des clusters d'or est bien dictée par une compétition entre l'agrégation des nanoparticules et l'adsorption des polymères amphiphiles qui apportent une stabilisation stérique contre la croissance des agrégats. Dans le cas du mélange avec le rapport P123/AuNP le plus élevé, les mesures de DLS montrent une population importante centrée à ~ 20 nm ainsi qu'une petite population secondaire à 200 nm. Cependant, la contribution en nombre de la seconde population est négligeable. Par conséquent, les données de DLS suggèrent que cet échantillon, avec une grande quantité de polymère libre, contient essentiellement des micelles de P123 pures et des nanoparticules d'or isolées, ou des agrégats de très petites

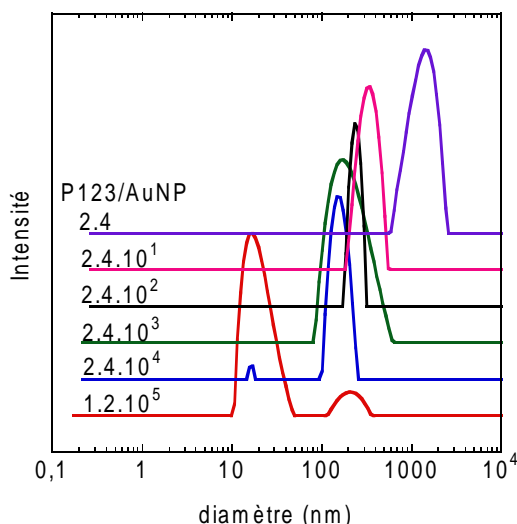


FIGURE 4.12 – Distributions de taille (déterminées par DLS) des AuNP@100/0 dans une solution de KCl à 10 mM ($T_{agg} = 12\text{ °C}$) avec différentes concentrations en P123 après 1 h à 40 °C.

tailles stabilisés par des chaînes de P123. Cette conclusion est cohérente avec les données obtenues en spectroscopie UV-visible comme mentionné ci-dessus, où un faible décalage de λ_{SPR} a été observé pour une dispersion de AuNPs mélangées avec une grande quantité de polymère libre au-dessus de T_{agg} et de la CMT.

4.3.4.3 Microscopie électronique en transmission

Le contrôle de la taille des agrégats de AuNPs avec l'addition de P123 a également été observée par MET, comme le montre la Figure 4.13.

Pour un faible rapport P123/AuNP, les agrégats observés sont de très grande taille, et plus il y a de polymère amphiphile, plus la taille des agrégats diminue. Comme déjà observé en DLS, pour la plus forte concentration en P123, nous observons uniquement des nanoparticules d'or individuelles mélangées à des micelles de P123.

L'observation en MET des solutions d'agrégats de AuNPs stabilisées par du Pluronic s'est avérée être très délicate et peu reproductible. En effet, nous ne savons pas dans quelle mesure le séchage des suspensions a une influence sur la réorganisation des agrégats. De plus, la forte concentration en polymère libre n'aide pas à l'observation des échantillons. Nous pouvons conclure à une diminution globale de la taille des agrégats avec la teneur en P123, mais il est difficile de mesurer avec précision leurs tailles.

Des mesures en diffusion de rayons X aux petits angles (SAXS) ont été réalisées pour essayer de mieux caractériser les petits assemblages obtenus pour des solutions de AuNPs avec une grande quantité de P123 (1 et 5 % en masse). Malgré la densité électronique élevée des AuNPs, le signal de diffusion est dominé entièrement par la diffusion des micelles de Pluronic. Il n'a donc pas été possible d'extraire de la mesure de diffusion, la contribution

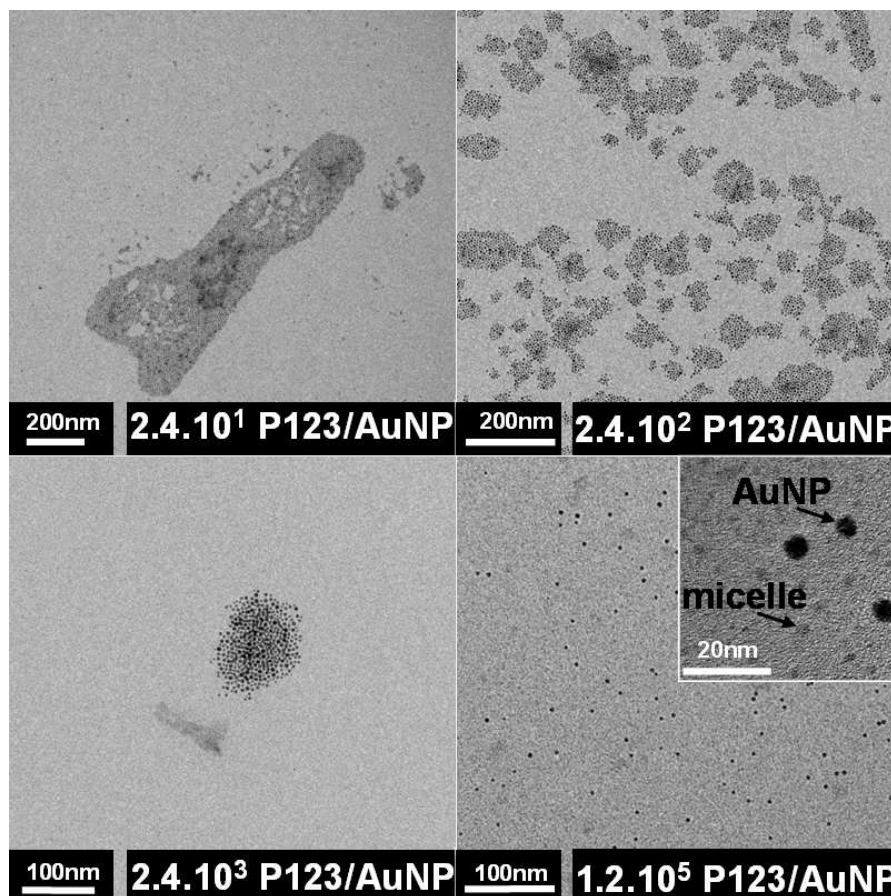


FIGURE 4.13 – Images de MET des agrégats de AuNP@100/0 en fonction de la quantité de P123 en solution.

des agrégats de AuNPs.

Une observation des échantillons en Cryo-MET a également été effectuée afin de s'affranchir de tout problème induit par le séchage de la solution sur la grille de MET et rendre compte de l'état des agrégats tels qu'ils sont en solution. Les résultats obtenus n'ont pas été à la hauteur de nos espérances. La mise au point de cette technique nécessite des essais supplémentaires.

4.3.5 Influence de la couronne de polymère greffé

Le rapport initial DHLA-M600/DHLA-1000 utilisé pour l'échange de ligands affecte de manière significative la température d'agrégation (voir Chapitre 2). Ainsi, en faisant varier la nature du polymère greffé et la quantité de P123, nous pouvons indépendamment moduler T_{agg} et la CMT. En particulier, pour les AuNP@100/0, T_{agg} (de 12 °C) est toujours inférieure à la CMT dans la gamme de concentrations en P123 (10^{-4} - 5 % en masse), alors que la situation opposée se produit pour les AuNP@60/40, où $T_{agg} = 38$ °C (voir Tableau 4.1). Pour les AuNP@75/25, la position relative de T_{agg} (de 22 °C) par rapport à la CMT dépend de la concentration en Pluronic. Pour les mélanges de

nanoparticules et de P123 telles que la CMT est inférieure à T_{agg} , aucune agrégation n'est observée à une température intermédiaire entre la CMT et T_{agg} . L'agrégation se produit dès que la température est supérieure à T_{agg} . Cette agrégation est caractérisée comme précédemment (voir paragraphe 4.3.4.1) par un léger décalage de la bande plasmon. Nous avons cherché à comprendre dans quelle mesure la position relative de la CMT par rapport à T_{agg} influençait la taille finale des agrégats formés, en chauffant les suspensions à une température supérieure à T_{agg} et à la CMT. Les valeurs du maximum de la bande plasmon en fonction du rapport P123/AuNP mesurées pour les trois différentes natures de nanoparticules sont représentées sur la Figure 4.14. Nous constatons que λ_{SPR} suit une relation linéaire avec le logarithme du rapport P123/AuNP, indépendamment de la nature des nanoparticules donc de la valeur de T_{agg} . Nous pouvons conclure que le décalage de la bande plasmon, qui est corrélée avec la taille des agrégats formés, ne dépend que du rapport P123/AuNP.

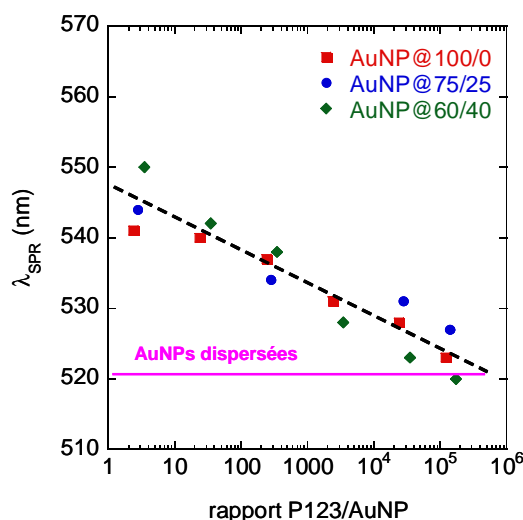


FIGURE 4.14 – Évolution du maximum de la bande de résonance plasmon de surface λ_{SPR} (déterminé par UV-visible) en fonction du rapport P123/AuNP, pour différentes AuNP@x/y. Les mesures ont été réalisées à une température supérieure à la CMT et à T_{agg} .

Pour confirmer cette tendance, nous avons également réalisé quelques mesures de taille des agrégats par DLS (voir Fig 4.15). Nous constatons, en accord avec les mesures d'absorption, que la taille des agrégats est indépendante de la nature de la couronne de polymère (donc de T_{agg}), et dépend exclusivement de la quantité relative de P123 par rapport aux nanoparticules d'or.

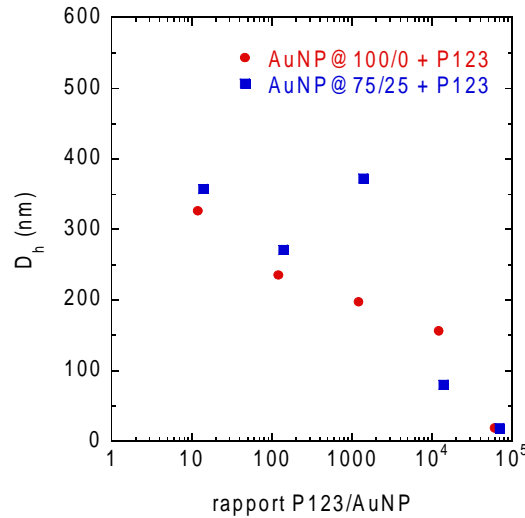


FIGURE 4.15 – Comparaison des tailles des agrégats (déterminées par DLS) des mélanges de AuNP@100/0 ($T_{agg} = 12$ °C) ou AuNP@75/25 ($T_{agg} = 22$ °C) et de P123, en fonction du rapport P123/AuNP.

4.3.6 Discussion

4.3.6.1 Mécanisme de contrôle de l'assemblage

Sur la base de nos observations, il apparaît que l'agrégation contrôlée des AuNPs en présence de P123 a uniquement lieu lorsque la température est supérieure à la température d'agrégation des AuNPs et la CMT du copolymère P123, et cela quelle que soit la position relative de ces deux températures critiques.

Hecht *et al.* ont étudié la cinétique de micellisation des chaînes de P123 et ont montré que le temps de relaxation attribué à l'association des unimères dans une micelle est de l'ordre de la milli-seconde [128]. Par conséquent, il est évident que le saut de température appliqué aux mélanges de AuNPs et de P123 est lent, comparé au processus de micellisation. Le surfactant se trouve en permanence dans un état d'équilibre et la concentration en unimères suit la valeur de la CMC lorsque la température augmente, quelle que soit la quantité initiale en Pluronic. Si l'assemblage des particules était exclusivement contrôlée par des interactions unimère-nanoparticule, la taille des agrégats devrait être indépendante de la concentration en P123. Comme nos observations vont à l'encontre de cette hypothèse, nous pensons que l'assemblage est essentiellement contrôlé par un équilibre de dissociation des unimères des micelles de P123 vers la surface des AuNPs.

Une autre question se pose concernant les cinétiques relatives d'agrégation des nanoparticules (incluant la déshydratation du polymère adsorbé et l'agrégation qui en suit) et d'adsorption du surfactant à la surface des particules. De notre point de vue, le premier mécanisme est moins rapide que le second. En effet, pour les mélanges tels que $T_{agg} < CMT$, une agrégation rapide des nanoparticules devrait conduire à une précipitation macroscopique avant que la température n'atteigne la CMT et l'état final devrait être re-

lativement indépendant de la concentration en polymère. Or la taille des clusters semble être dictée uniquement par le rapport P123/AuNP. Nous pouvons conclure que l'agrégation est un processus relativement lent, comparé à la cinétique de dissociation d'un unimère de la micelle vers la surface des nanoparticules.

4.3.6.2 Équilibre thermodynamique

Il est bien connu que les Pluronic PEO-PPO-PEO appartiennent à une classe de surfactants neutres, capables de former dans l'eau des micelles stables thermodynamiquement, du fait d'un échange réversible entre les unimères contenus dans les micelles et ceux se trouvant dans la solution [122, 123, 124]. Il est probable que cette réversibilité a lieu aussi dans le cas de l'adsorption de P123 sur les nanoparticules stabilisées par des Jeffamines. Puisque les tailles des agrégats résultent d'un compromis mutuel entre les interactions nanoparticule-nanoparticule et l'adsorption du surfactant, nous pouvons nous interroger sur l'éventualité d'échanges à température fixe d'un agrégat à un autre, conduisant à un état d'équilibre d'agrégation.

Pour répondre à cette question, nous sommes partis d'un état contenant des agrégats et nous avons ensuite perturbé le système en augmentant la concentration totale en Pluronic P123, sans changer de manière significative à la fois le volume total de la solution et la concentration en AuNPs. Cette expérience a été conduite à une température fixe et des spectres UV-visible ont été enregistrés à intervalles réguliers avant et après la perturbation (voir Figure 4.16). Un réarrangement des agrégats devrait induire un déplacement de λ_{SPR} vers les plus faibles longueurs d'onde, du fait de la diminution de la taille des agrégats avec l'augmentation de la quantité de P123. En fait, nous n'avons pas observé de changement de couleur, même après plusieurs semaines. Pour observer un décalage vers la couleur rouge, correspondant à la nouvelle concentration en P123, la solution doit être refroidie à 4 °C pour redisperser les nanoparticules et rechauffée ensuite pour reformer des nouveaux agrégats plus petits. Cette expérience nous indique que les réarrangements entre agrégats et polymères libres n'ont pas lieu et que les agrégats de AuNPs formés avec le P123 ne sont pas des assemblages à l'équilibre thermodynamique.

Nous venons de voir que les agrégats ne sont pas à l'équilibre thermodynamique. Nous avons alors voulu tester la stabilité des agrégats par lavage, dans le but d'éliminer les unimères ou les micelles de Pluronic en surnombre, qui gênent à la caractérisation des agrégats en DLS, en SAXS ou encore en MET. Des tests de lavage des solutions n'ont pas été concluants. En effet, que ce soit par centrifugation ou par ultrafiltration, les agrégats ne se redispersent pas totalement et ont tendance à coller entre eux, ce qui semble indiquer que le Pluronic qui stabilise les agrégats tend à se désorber au cours du lavage.

Pour stabiliser les micelles de Pluronic, certains auteurs ont suggéré d'utiliser du pentaerythritol tétra-acrylate (PETA). Ce monomère multifonctionnel est soluble dans le coeur hydrophobe des micelles. Sous l'effet d'un rayonnement UV, il réticule et limite

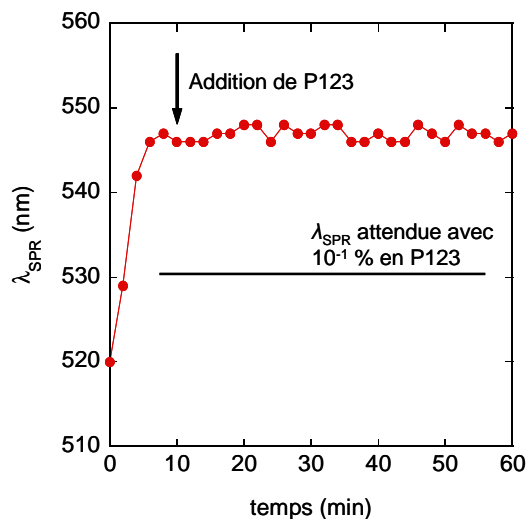


FIGURE 4.16 – Cinétique à 30 °C en UV-visible des AuNP@75/25 dans une solution de KCl à 10 mM ($T_{agg} = 22$ °C) avec 10^{-4} % en masse de P123 (CMT = 36 °C). Après 10 min, la concentration en P123 en solution est augmentée : 20 μ L d'une solution de P123 à 10 % en masse sont ajoutés pour atteindre une concentration finale en P123 de 10^{-1} % en masse (CMT = 21 °C). Les valeurs de λ_{SPR} ont été enregistrées toutes les 2 min pendant 1 h. À $t = 0$, la solution refroidie dans un bain de glace est directement injectée dans la cuve UV thermostatée à 30 °C.

toute dissociation de la micelle [129]. Nous avons tenté d'appliquer cette méthode pour geler totalement les agrégats de particules d'or. Les résultats obtenus se sont avérés décevants car les conditions expérimentales sont délicates à mettre en oeuvre.

Conclusion

Des nanoparticules d'or protégées par des copolymères statistiques thermosensibles à LCST, $\text{EO}_x\text{-}st\text{-PO}_y$, ont été étudiées dans le Chapitre 2. Les AuNPs s'agrègent lorsque la température est supérieure à la température de transition de phase du polymère, conduisant à une précipitation macroscopique. Les solutions de AuNPs thermosensibles sont donc instables lorsque la température est supérieure à la température d'agrégation T_{agg} .

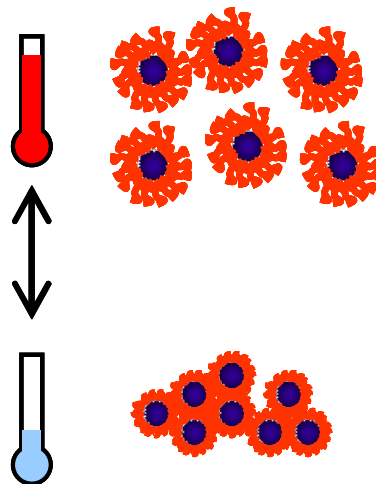
Des nanoparticules d'or stabilisées par des copolymères statistiques thermosensibles à LCST, $\text{EO}_x\text{-}st\text{-PO}_y$, ont été mélangées avec des chaînes de copolymères triblocs Pluronic P123 $\text{EO}_{20}\text{-PO}_{68}\text{-EO}_{20}$ en solution aqueuse. La présence de chaînes de Pluronic en solution permet de contrôler l'assemblage des AuNPs et d'éviter la précipitation macroscopique des nanoparticules au-dessus de la température de transition de phase du polymère greffé.

Au cours de la transition de phase, les chaînes de P123 s'adsorbent sur la surface des nanoparticules devenues hydrophobes et limitent les interactions attractives entre particules. Pour être efficace, le mélange doit être porté à une température supérieure à la température critique de micellisation CMT du P123. Nous avons observé que l'état final caractérisé par une taille des agrégats ne dépend que du rapport polymère amphiphile/nanoparticule P123/AuNP. Cet état est indépendant de la valeur relative de la température d'agrégation des nanoparticules par rapport à la CMT. Enfin, cet état d'agrégation contrôlée est parfaitement réversible en modulant la température.

Chapitre 5

Agrégation de nanoparticules d'or par des polymères à UCST

Dans ce Chapitre, nous étudions l'agrégation de nanoparticules d'or induite par une diminution de température, par l'intermédiaire de ligands greffés à leur surface qui sont des polymères thermosensibles de type UCST. Nous commencerons donc par décrire la stratégie de synthèse des polymères ainsi que leur comportement en solution, puis nous présenterons en détail leur effet sur les nanoparticules avec la température et nous établirons les paramètres physico-chimiques qui permettent le contrôle de l'agrégation des AuNPs.



Sommaire

5.1	Le ligand	83
5.1.1	Description	83
5.1.2	Synthèse du ligand	84
5.1.3	Caractérisation et comportement en solution aqueuse	86
5.1.3.1	Diagramme de phase des PSPP en solution aqueuse	86
5.1.3.2	Détermination de la température theta T_θ par la méthode de Schultz-Flory.	87
5.1.3.3	Variation de la taille du polymère avec la température	88
5.2	Nanoparticules d'or stabilisées par des PSPP	89
5.2.1	Synthèse	89
5.2.2	Purification	90
5.2.3	Caractérisation	90
5.2.3.1	Microscopie électronique en transmission	91
5.2.3.2	Spectroscopie UV-visible	91
5.2.3.3	Diffusion dynamique de la lumière	91
5.2.3.4	Potentiel zeta	93
5.3	Stabilité des AuNP@PSPP	94
5.3.1	Avec la température	94
5.3.2	Avec la force ionique	95
5.4	Thermosensibilité des AuNP@PSPP en présence de polymère en solution	96
5.4.1	Détermination de la température d'agrégation des AuNPs	96
5.4.2	Réversibilité	97
5.4.3	Agrégation induite par un phénomène de déplétion	99
5.4.3.1	Influence de la quantité de polymère libre en solution	99
5.4.3.2	Influence de la masse molaire du polymère greffé ou du polymère libre	100
5.4.4	Discussion : modèle de déplétion	102
5.4.4.1	Théorie du modèle de déplétion	102
5.4.4.2	Influence de la qualité du solvant	103
5.4.4.3	Influence de la force ionique	104
5.4.4.4	Influence de polymère neutre en solution ou à la surface des AuNPs	105
5.4.4.5	Influence de la quantité de polymère libre	106
5.4.4.6	Influence de la masse molaire du polymère greffé et du polymère libre	108
	Conclusion	110

5.1 Le ligand

5.1.1 Description

Les matériaux zwitterioniques sont très prometteurs comme biomatériaux nouvelle-génération pour une large gamme d'applications biomédicales, du fait de leur excellentes propriétés "d'anti-fouling" dans des milieux complexes [130]. Grâce à une hydratation induite électrostatiquement, les surfaces recouvertes par des groupes zwitterioniques sont extrêmement résistants à l'adsorption de protéines non spécifiques, à l'adhésion de bactéries ou de micro-organismes, ou encore à la formation de biofilms.

Les polyzwitterions sont des polymères qui possèdent sur chacune de leurs unités monomères, une charge positive et une charge négative, ce qui les rend par conséquent globalement électriquement neutres. Les propriétés des polyzwitterions en solution aqueuse sont dominées par des interactions électrostatiques entre les unités monomères. Ce comportement dépend fortement de la température, de la force ionique et de la masse molaire, qui influencent les interactions paires d'ions inter- et intra-chaînes, comme illustré sur la Figure suivante [131, 74, 75] :

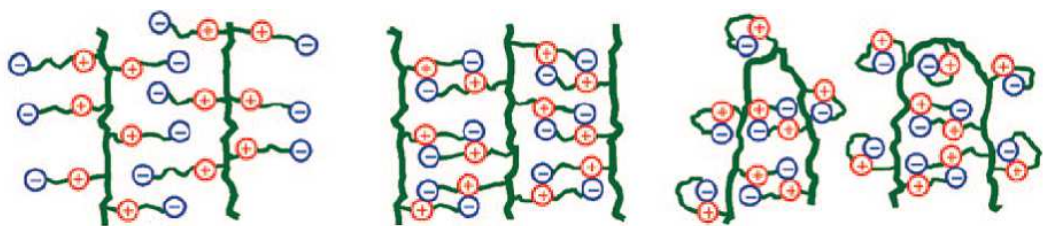


FIGURE 5.1 – Différents états de conformation de polyzwitterions : de chaînes non-associées totalement hydratées (à gauche), à des chaînes effondrées avec associations inter-chaînes (au milieu) et intra-chaînes (à droite). D'après Cheng *et al.* [73].

Cette auto-association réversible se manifeste en solution aqueuse par un diagramme de phase à UCST (Upper Critical Solution Temperature). À basse température, les chaînes sont effondrées sur elles-mêmes à cause des interactions électrostatiques et la solution de polymère apparaît turbide. Lorsque la température augmente et dépasse une température critique, les interactions disparaissent et le polymère se trouve en condition de bon solvant. La solution devient alors limpide.

En général, les propriétés des polymères chargés (polyélectrolytes, polyampholytes et polyzwitterions) dépendent fortement de la force ionique du milieu. Les polyzwitterions présentent un effet "anti-polyélectrolyte" en fonction de la force ionique [132]. Ce phénomène repose sur la capacité du sel à faire diminuer la température de transition, et ainsi rendre plus solubles les polyzwitterions. Ce mécanisme est généralement interprété comme un effet d'écrantage de Coulomb. L'ajout de sel a pour conséquence de faire diminuer la longueur de Debye l_D . Cette grandeur est définie macroscopiquement en fonction de la concentration en sel c_S et de la longueur de Bjerrum dans l'eau pure l_B :

$$l_D = \frac{1}{\sqrt{4\pi l_B c_S}} \quad (5.1)$$

Cette longueur l_D représente la portée de l'interaction Coulombienne électrostatique, comme étant la distance caractéristique à laquelle deux charges interagissent. Mary *et al.* [133] ont montré que le passage du polymère de mauvais à bon solvant pour une concentration critique de sel correspond exactement à une valeur de l_D égale à la distance moyenne entre les motifs de charges opposées dans la pelote de polymère.

Dans la famille des polyzwitterions, les polysulfobétaïnes sont des polymères portant un groupe ammonium quaternaire cationique N^+ et un groupe sulfate anionique SO_3^- sur chaque unité monomère. Nous avons choisi de travailler avec un polysulfobétaïne, obtenu à partir du monomère bétaïne *N,N*-diméthyl-*N*-(3-méthacrylamidopropyl)-*N*-(3-sulfopropyl)ammonium) ou encore du propylsulfonate diméthylammonium propylméthacrylamide (SPP), dont la formule est donnée ici :

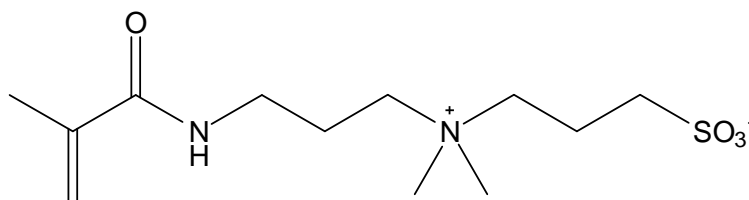


FIGURE 5.2 – Structure chimique du monomère SPP.

Nous commencerons tout d'abord par la description de la méthode de polymérisation employée pour la synthèse des polyzwitterions. Puis nous étudierons la solubilité des polymères synthétisés dans l'eau. Enfin, nous décrirons le comportement de nanoparticules d'or stabilisées par des polyzwitterions avec la température.

5.1.2 Synthèse du ligand

La polymérisation radicalaire contrôlée est fondée sur l'établissement d'un équilibre entre espèces "actives" propageantes et espèces "dormantes" non propageantes [134]. Cet équilibre permet de réduire la concentration instantanée en radicaux propageants et ainsi, de façon cinétique, de diminuer la probabilité de l'occurrence de réactions de terminaison irréversible, comme c'est le cas dans la polymérisation radicalaire conventionnelle.

Parmi les trois principales méthodes existantes (polymérisation radicalaire par transfert d'atome ATRP, polymérisation par les nitroxydes NMP et transfert réversible par addition-fragmentation RAFT/MADIX pour Design Macromoléculaire via des Interchanges de Xanthate), nous avons opté pour la dernière qui implique un transfert réversible, et non pas une terminaison réversible comme pour les deux autres. La méthode RAFT utilise un agent de transfert de chaîne porteur d'un groupement thiocarbonylthio

(R-S(C=S)-Z). Tout le succès d'une polymérisation RAFT réside dans le choix judicieux d'un agent adapté au monomère considéré. Après une étape d'amorçage conventionnel, les radicaux en croissance réagissent rapidement avec l'agent RAFT par *addition* sur la double liaison C=S. Un radical intermédiaire est formé et subit ensuite une β -scission (*fragmentation*) qui libère soit les réactifs initiaux, soit un nouveau radical amorceur et une chaîne dormante (Figure 5.3). Le monomère est donc inséré entre la fonction thiocarbonylthio (-S(C=S)-) et le groupe partant R.

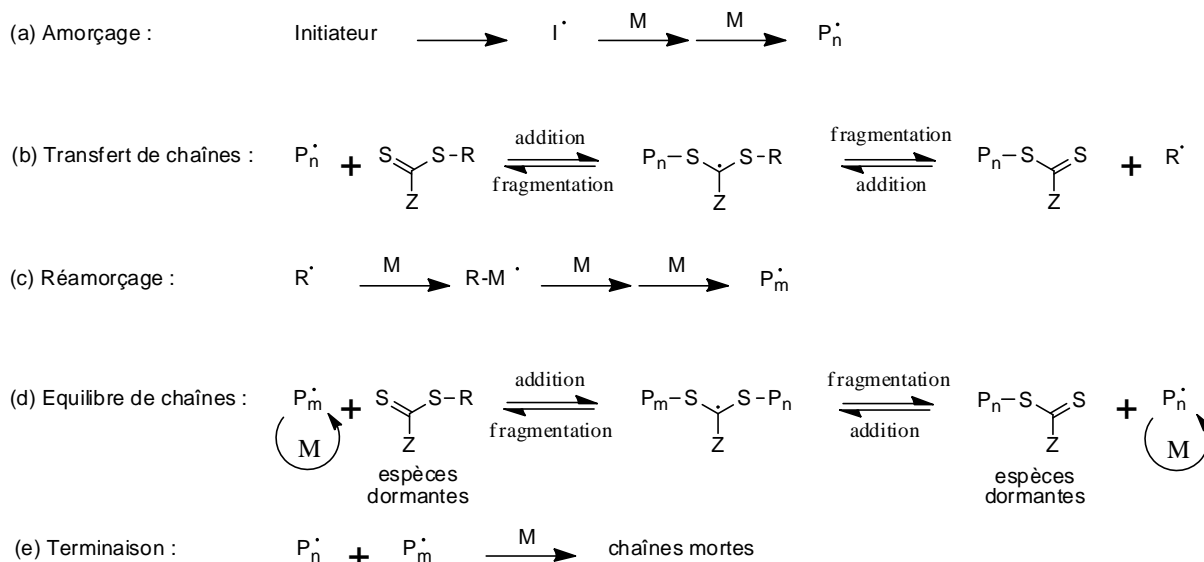


FIGURE 5.3 – Mécanisme général de polymérisation RAFT

Ce procédé permet :

- un bon contrôle de la masse du polymère avec des indices de polymolécularité faibles
- une fonctionnalisation en bout de chaînes grâce à la fonction thiocarbonylthio de l'agent RAFT.

La polymérisation du monomère SPP est représentée sur la Figure 5.4.

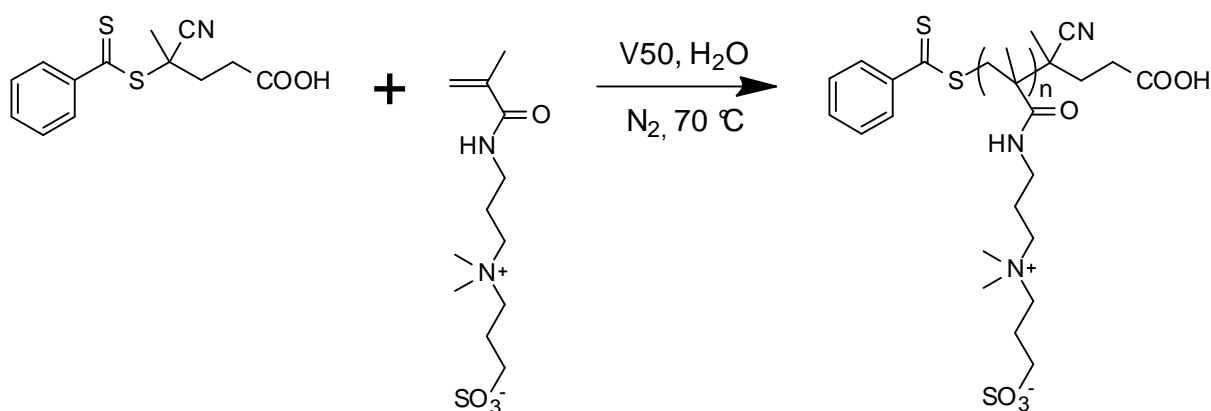


FIGURE 5.4 – Représentation schématique de la stratégie de synthèse des polymères P(SPP).

Elle est réalisée en solution aqueuse à 70 °C sous atmosphère inerte, pour éviter l'oxy-

dation de l'initiateur. La croissance des chaînes est d'une part amorcée thermiquement par un amorceur de polymérisation conventionnelle le 2,2'-azobis(2-méthylpropionamide) dihydrochlorure (V50), et est d'autre part contrôlée par un agent de transfert de chaîne, un dithioester, l'acide 4-cyanopentanoïque dithiobenzoate, tous deux solubles dans l'eau. Une fois la polymérisation terminée, le polymère est purifié par dialyse. Les détails de la synthèse sont reportés dans l'Annexe C.

5.1.3 Caractérisation et comportement en solution aqueuse

Les polyzwitterions ont été synthétisés dans une large gamme de masses molaires allant de 25 000 à 230 000 g.mol⁻¹. Ils ont été caractérisés par spectroscopie RMN ¹H (voir Annexe C), SEC (voir Annexe B) et DLS. Leurs caractéristiques principales sont reportées dans le Tableau 5.1.

TABLE 5.1 – Résumé des principales caractéristiques des polymères PSPP synthétisés.

Polymère	M_n^a (g.mol ⁻¹)	M_w^a (g.mol ⁻¹)	I_p^a	DP_n^b	R_h^c (nm)	UCST ^d (°C)
PSPP25k	20 900	23 400	1,12	71	-	-
PSPP40k	35 600	40 600	1,14	121	4,8	18
PSPP70k	50 800	72 700	1,43	173	6,4	21
PSPP100k	73 600	106 100	1,44	251	7,2	26
PSPP230k	136 000	227 700	1,67	464	-	33

^a Déterminé par SEC aqueuse (NaNO₃ 0,5 M), ^b $DP_n = (M_n - M_{RAFT})/M_{SPP}$ ^c Déterminé par DLS à 35 °C, ^d Déterminé par des mesures de turbidité en spectroscopie UV-visible.

5.1.3.1 Diagramme de phase des PSPP en solution aqueuse

De la même façon que pour les Jeffamines, les diagrammes de phase des PSPP synthétisés ont été déterminés par spectroscopie UV-visible avec la méthode de "point de trouble" et ont été construits en solution aqueuse dans la gamme de concentration de 0,01 à 20 % en masse (voir Annexe A). La UCST correspond au maximum du diagramme de phase et est donc associée à un pourcentage massique particulier. Les diagrammes de phase sont représentés sur la Figure 5.5 et les UCST sont reportées dans le Tableau 5.1.

La modification des bouts de chaînes des PSPP (fonction acide d'un côté et fonction benzène de l'autre) ne modifie pas les diagrammes de phase des polymères. Des mesures en fonction du pH de la solution de polymère et après réduction de la fonction thiocarbo-nylthio en thiol le confirment.

Nous observons que la UCST augmente avec la masse molaire du polymère : de 18 à 33 °C pour des masses allant de 40 000 à 230 000 g.mol⁻¹. Ce résultat, bien connu dans la

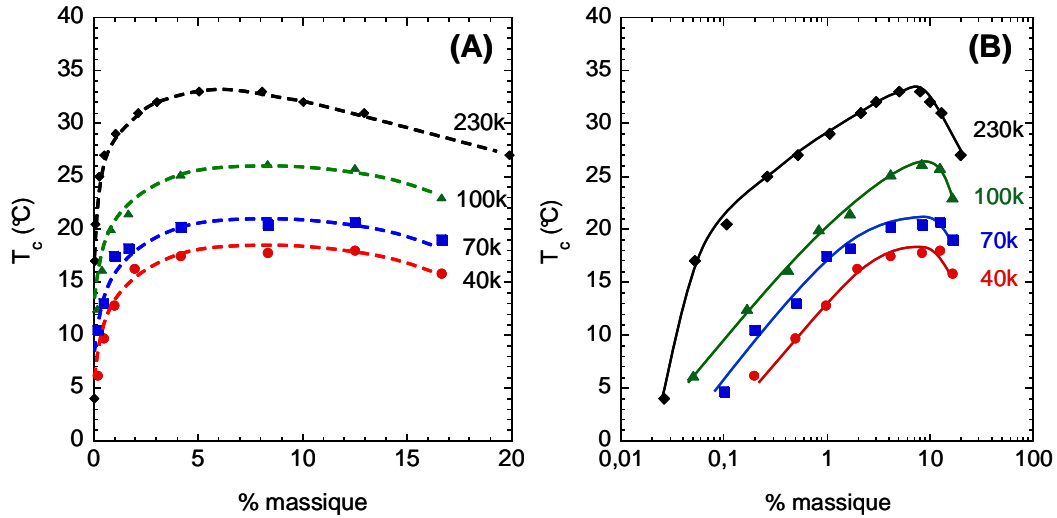


FIGURE 5.5 – Diagrammes de phase des différents PSPP synthétisés en solution aqueuse en fonction (A) du pourcentage massique en polymère et (B) du logarithme du pourcentage massique en polymère.

littérature [89], est en accord avec la théorie de Flory-Huggins. Le paramètre d'interaction de Flory-Huggins à la température critique χ_{12}^c est relié avec le nombre de segments du polymère m_2 ($\sim DP_n \sim M_n$) de la manière suivante :

$$\chi_{12}^c = \frac{1}{2} \left(1 + \frac{1}{\sqrt{m_2}} \right) \quad (5.2)$$

χ_{12}^c traduit la solubilité du polymère en solution, ainsi si la masse du polymère augmente, χ_{12}^c augmente et donc la solubilité diminue.

De plus, à la UCST notée T_c^* ,

$$\chi_{12}^c = A + \frac{B}{T_c^*} \text{ avec } B > 0 \quad (5.3)$$

Ainsi, l'augmentation de la taille du polymère induit bien une augmentation de la UCST.

5.1.3.2 Détermination de la température theta T_θ par la méthode de Schultz-Flory.

La température theta T_θ , définie comme étant la température critique d'une solution de polymère de masse infinie, a été déterminée par la méthode de Schultz-Flory [135], qui relie la UCST notée T_c^* , au degré de polymérisation moyen en nombre DP_n du polymère par la relation linéaire suivante :

$$\frac{1}{T_c^*} = a \left(\frac{1}{\sqrt{DP_n}} + \frac{1}{2DP_n} \right) + \frac{1}{T_\theta} \quad (5.4)$$

Sur la Figure 5.6, le tracé de la fonction ci-dessus donne une droite d'ordonnée à

l'origine $1/T_\theta$, c'est-à-dire pour une masse infinie, de $3,10 \cdot 10^{-4} \text{ K}^{-1}$. Ainsi, la température T_θ d'un PSPP dans l'eau est de $T_\theta = 49 \text{ °C}$.

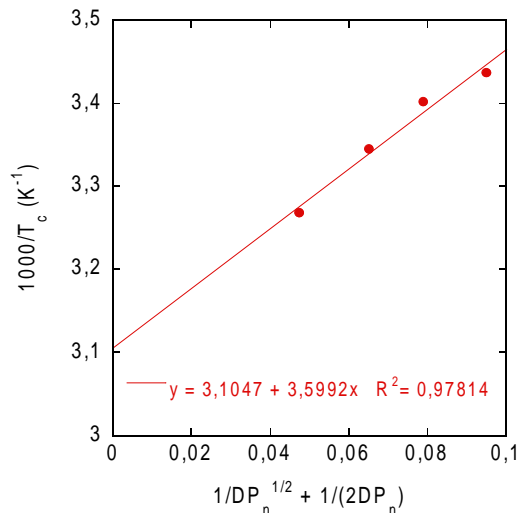


FIGURE 5.6 – Représentation de Schultz-Flory obtenue pour les PSPP.

Nous avons comparé nos résultats avec les travaux de Mary *et al.* [133]. Ils ont synthétisé par polymérisation radicalaire conventionnelle un polymère PSPP de masse molaire $M_w = 1\,000\,000 \text{ g.mol}^{-1}$ avec un $I_p = 5,7$. La distribution des masses est très large car la méthode de polymérisation utilisée est non-contrôlée. Ils ont construit le diagramme de phase du polymère et en ont déduit une UCST à $T_c^* = 46 \text{ °C}$. Ainsi, la température T_θ que nous avons trouvée égale à 49 °C paraît cohérente en comparaison à la UCST de 46 °C du précédent polymère, dont la masse molaire est très élevée.

C'est ce caractère thermosensible du polymère détaillé au paragraphe 5.1.3.1, que nous avons voulu appliquer dans le cadre de l'agrégation de nanoparticules d'or. Le PSPP ainsi synthétisé est le polymère thermosensible qui va maintenant être greffé aux AuNPs.

5.1.3.3 Variation de la taille du polymère avec la température

Nous avons étudié la variation de la taille du PSPP avec la température par des mesures de DLS, comme le montre la Figure 5.7.

Le PSPP100k à $10^{-1} \%$ en masse dans l'eau pure ne montre aucune modification de la taille avec la température en DLS. Le rayon hydrodynamique a été mesuré de 60 à 28 °C , c'est-à-dire au-dessus de la température de transition de phase du polymère ($\sim 10 \text{ °C}$).

Niu *et al.* [136] ont trouvé par DLS un léger effet de la température sur R_h d'un autre polyzwitterion près proche, le poly(*N,N*-diméthyl((méthacrylamido)propyl)ammonium propiolactone)) poly(DMMPAPL) de masse molaire $M_w = 52\,000 \text{ g.mol}^{-1}$: de 2 nm à 25 °C (associations intra-chaînes), jusqu'à 10 à 9 nm de 50 à 40 °C (chaînes individuelles). Cependant, dans cet article, la température de transition de phase du polymère

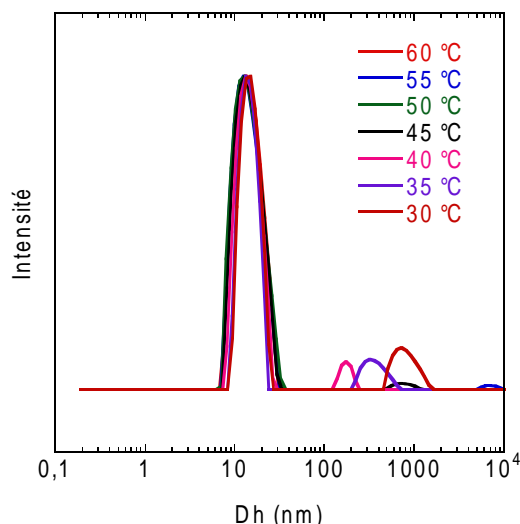


FIGURE 5.7 – Diamètres hydrodynamiques (déterminés par DLS) du PSPP100k à 1 % en masse dans l'eau pure ($T_c = 20$ °C) en fonction de la température.

n'est pas spécifiée. Nous pouvons supposer que la température de 25 °C est très proche du point de trouble, alors que dans notre cas, les mesures ont été effectuées au-dessus de la transition de phase.

5.2 Nanoparticules d'or stabilisées par des PSPP

5.2.1 Synthèse

Comme le montre la Figure 5.8, des nanoparticules d'or AuNPs, stabilisées par les ligands polyzwitterions PSPP, ont été préparées par échange de ligands à partir de nanoparticules d'or stabilisées par des ions citrates AuNP@Citrate d'environ 20 nm (voir Annexe D).

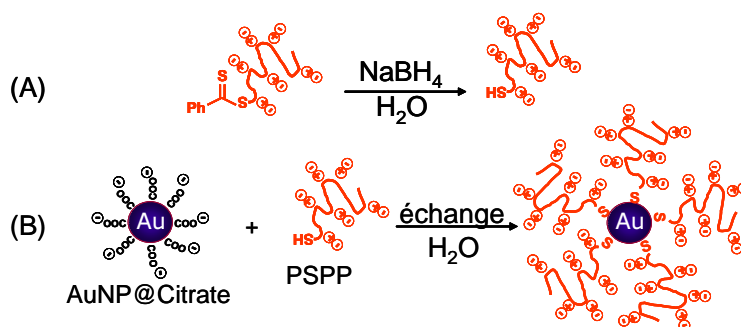


FIGURE 5.8 – Voie de synthèse des AuNPs hybrides.

Les PSPP sont préalablement réduits par un léger excès de NaBH_4 afin de cliver l'agent RAFT et obtenir une fonction thiol terminale. Les ions citrates sont des ligands faibles pour l'or et sont facilement échangés par les ligands PSPP terminés monothiol,

comme précédemment vu dans le Chapitre 2. La procédure d'échange de ligands pour les AuNPs a été directement effectuée dans une dispersion aqueuse de nanoparticules d'or préalablement synthétisées. La température pendant l'échange a été maintenue près de 35 °C pour éviter la précipitation des polymères PSPP.

5.2.2 Purification

Les dispersions de nanoparticules d'or ont été soigneusement purifiées des chaînes de polymères libres non greffées par des cycles répétés de centrifugation et lavage à chaud (38 °C), et finalement redispersées dans l'eau pure.

Une seconde méthode de purification a consisté à effectuer des cycles de centrifugation à température ambiante en redispersant les suspensions dans une solution saline (100 mM en chlorure de sodium NaCl) afin de faciliter la dispersion des nanoparticules et la solubilité du PSPP libre. Les AuNPs sont ensuite dialysées afin d'éliminer le sel introduit. On estime la quantité de sel après élimination à 0,01 mM (correspondant à une conductivité de $\sim 1 \mu\text{S}$).

De même que dans le cas des AuNP@DHLLA-Jeffamines du Chapitre 2 (cf paragraphe 2.2.2), nous vérifions après purification la résistance au sel de nos suspensions. Ce test prouve que l'échange des ions citrates par les polymères PSPP a bien eu lieu comme l'atteste la Figure 5.9.

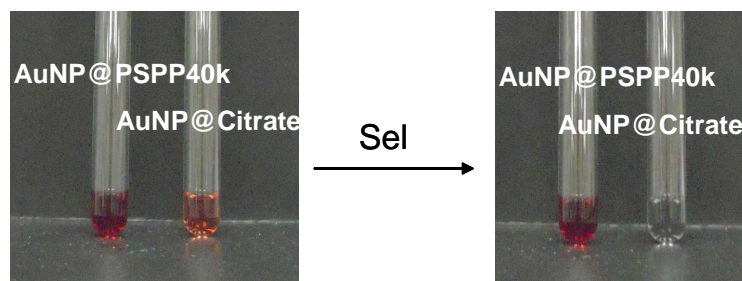


FIGURE 5.9 – À gauche, suspension de nanoparticules avant échange de ligands (AuNP@Citrates) et après échange et purification (AuNP@PSPP40k). Par ajout de NaCl (à droite), on constate la précipitation des nanoparticules stabilisées par les ions citrates (la suspension passe du rouge au bleu), alors que les particules échangées par le PSPP ne précipitent pas (même couleur).

Dans la suite du Chapitre, les nanoparticules d'or stabilisées par du polymère seront notées AuNP@PSPP_x, où x est la masse molaire moyenne M_w du polymère déterminée par SEC (cf Tableau 5.1).

5.2.3 Caractérisation

Toutes les AuNPs stabilisées par du polymère ont été caractérisées par MET, par DLS et par spectroscopie UV-visible (voir Annexe A pour plus de détails).

5.2.3.1 Microscopie électronique en transmission

La Figure 5.10 montre les images de MET acquises pour les nanoparticules d'or stabilisées par du PSPP.

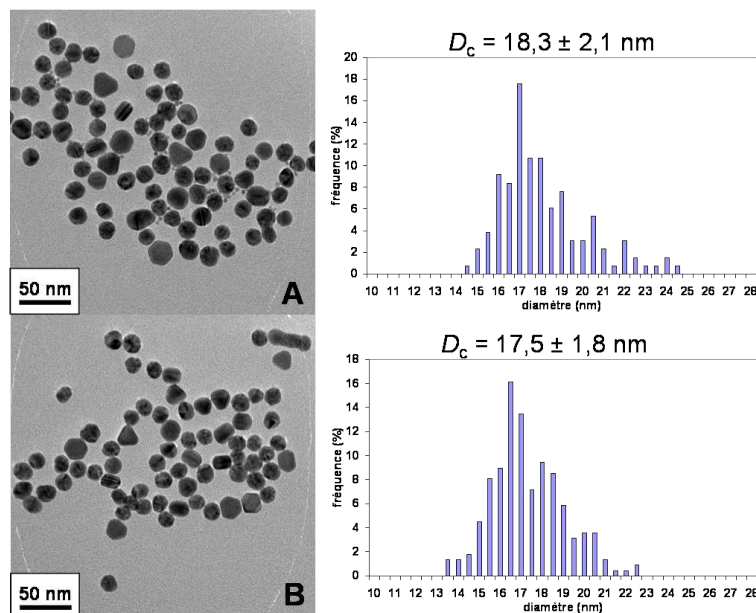


FIGURE 5.10 – Images de MET et distributions de taille correspondantes des AuNP@PSPP : (A) AuNP@PSPP40k et (B) AuNP@PSPP100k.

Les particules présentent une distribution de taille de l'ordre de 18 ± 2 nm de diamètre et sont légèrement facettées. En revanche, la couronne de polymère n'est pas suffisamment contrastée pour être mise en évidence.

5.2.3.2 Spectroscopie UV-visible

La Figure 5.11 montre les spectres d'absorption UV-visible des nanoparticules d'or stabilisées par du PSPP en solution aqueuse. Les spectres ont été mesurés à une température au-dessus de la température de transition de phase du polymère greffé, afin d'assurer un état suffisamment hydraté du polymère et une bonne dispersion des nanoparticules. La température expérimentale a été fixée à 50 °C pour toutes les AuNPs.

Les AuNPs présentent une bande de résonance plasmon de surface intense avec un maximum à $\lambda_{SPR} \sim 525$ nm, quelle que soit la masse molaire du polymère greffé à la surface de l'or. Les nanoparticules stabilisées par du PSPP sont bien dispersées en solution à haute température.

5.2.3.3 Diffusion dynamique de la lumière

En complément des expériences d'UV-visible, les diamètres hydrodynamiques moyens D_h des nanoparticules d'or ont été déterminées par DLS à 60 °C (voir Annexe A pour

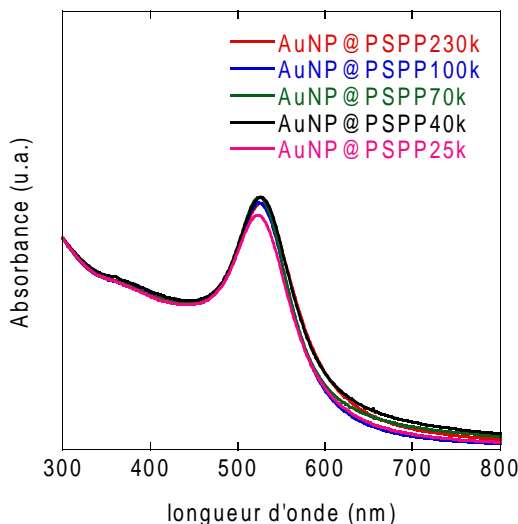


FIGURE 5.11 – Spectres d'absorption UV-visible des AuNP@PSPP en solution aqueuse mesurés à 50 °C, normalisés à 300 nm.

plus de détails). Les résultats sont donnés dans le Tableau 5.2. Les différentes valeurs des D_h des AuNP@PSPP montrent bien l'absence d'agrégats de nanoparticules en solution.

TABLE 5.2 – Résumé des tailles moyennes des AuNPs stabilisées par le polymère obtenues en DLS et des dimensions caractéristiques des PSPP.

	DP_n^a	D_h (nm) ^b	h (nm) ^c	R_g (nm) ^d	$L_{étiré}$ (nm) ^e	rapport h/R_g
AuNP@PSPP25k	71	34,6	8,3	2,4	17,9	3,5
AuNP@PSPP100k	251	48,4	15,5	4,5	63,1	3,5
AuNP@PSPP230k	464	56,2	19,1	6,1	116,7	3,2

^a $DP_n = (M_n - M_{RAFT})/M_{SPP}$, ^b Diamètres hydrodynamiques déterminés par DLS à 60 °C, ^c $h = (D_h - D_c)/2$ avec $D_c = 18$ nm, ^d $R_g^2 = 2DP_n \cdot l_{C-C}^2 \cdot C_\infty / 6$, ^e $L_{étiré} = 2l_{C-C} \cdot \sin(\theta/2) \cdot DP_n$.

En combinant les résultats de DLS avec la valeur du diamètre de coeur de $D_c \sim 18$ nm obtenue en MET (voir paragraphe 5.2.3.1), nous avons estimé l'épaisseur $h = (D_h - D_c)/2$ de la couche de polymères hydratés localisés autour de la nanoparticule. Nous observons que cette épaisseur augmente logiquement avec la masse du polymère à la surface des nanoparticules, passant de ~ 8 à 20 nm pour les AuNP@PSPP lorsque la masse du polymère greffé croît de 25 000 à 230 000 g.mol⁻¹. Comme pour les AuNPs@DHLA-Jeffamines (cf paragraphe 2.2.3.4), il est intéressant de comparer ces valeurs aux dimensions caractéristiques des chaînes de polymères en solution, adoptant une conformation de pelote statistique (R_g) ou une conformation totalement étirée ($L_{étiré}$).

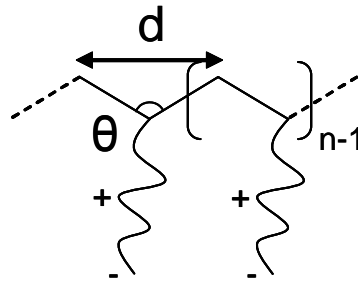
• Le rayon de giration R_g en solvant θ s'exprime, dans le cas du PSPP, par la formule suivante :

$$R_g^2 = \frac{n \cdot l_{C-C}^2 \cdot C_\infty}{6} \quad (5.5)$$

avec C_∞ est attribué à 10 pour le PSPP (C_∞ s'échelonnant généralement de 4 à 11, et étant d'autant plus important que le groupement pendant est volumineux), n le nombre de segments $n = 2DP_n$ pour le PSPP, où le degré de polymérisation DP_n est reporté dans le Tableau 5.1, et l_{C-C} la longueur moyenne entre deux atomes de carbone voisins de la chaîne de polymère : $l_{C-C} = 0,154$ nm.

- La longueur d'un polymère totalement étiré $L_{étiré}$ vaut :

$$L_{étiré} = d \cdot n_{segments} \text{ avec } d = 2l_{C-C} \sin\left(\frac{\theta}{2}\right) \quad (5.6)$$



où $\theta = 109^\circ 28' = 1,91$ rad et $n_{segments} = DP_n$.

L'épaisseur de la couronne de polymère h est encadrée par les valeurs de R_g et de $L_{étiré}$ reportées dans le Tableau 5.2. D'après les résultats, la couronne de polymère semble davantage tendre vers une conformation de pelote que vers une conformation étirée. Le rapport de l'épaisseur de la couche de polymère greffé sur la particule sur le rayon de giration du polymère en solution est quasiment constant quelle que soit la masse du PSPP. Nous pouvons donc conclure que l'état de solvation du polymère est similaire pour les différentes masses.

5.2.3.4 Potentiel zeta

Ces AuNPs sont chargées négativement puisqu'il a pu être mesuré un potentiel zeta de -19,8 mV à 50 °C et de -23,8 mV à 25 °C pour les AuNP@PSPP100k.

Ce résultat est plutôt étonnant puisque le polyzwitterion est un polymère globalement neutre. La valeur négative du potentiel zeta pourrait s'expliquer soit par des impuretés chargées présentes dans les monomères SPP, soit par le groupement terminal acide carboxylique du polymère greffé (voir Figure 5.4).

Concernant la charge des polyzwitterions, la littérature présente des résultats contradictoires. En effet, des potentiels zeta négatifs pour le polymère voisin, le poly(propylsulfonate diméthylammonium éthylméthacrylate) PSPE, avaient déjà été mesurés auparavant par Polzer *et al.* [80]. Mary *et al.* [133] expliquent cet effet par une hydrolyse partielle de la liaison ester du motif SPE en motif acide acrylique pendant la synthèse du polymère. En revanche, ces mêmes auteurs ont également observé des charges positives dans le cas

du PSPP. Enfin, Niu *et al.* [136] ont trouvé des valeurs de potentiel zeta positives pour un autre polyzwitterion près proche, le poly(*N,N*-diméthyl((méthacrylamido)propyl) ammonium propiolactone)) poly(DMMPAPL) de masse molaire $M_w = 52\,000\text{ g.mol}^{-1}$ (cf paragraphe 5.1.3.3).

Ainsi, les publications à ce sujet se contredisent et les valeurs de potentiel zeta pour les polyzwitterions restent difficiles à discuter.

5.3 Stabilité des AuNP@PSPP

5.3.1 Avec la température

Le caractère thermosensible du polymère étant bien décrit au paragraphe 5.1.3.1, nous avons voulu l'appliquer dans le cadre de l'agrégation de nanoparticules d'or.

La Figure 5.12 (A) montre les spectres d'absorption UV-visible des dispersions de AuNP@PSPP70k réalisés à différentes températures.

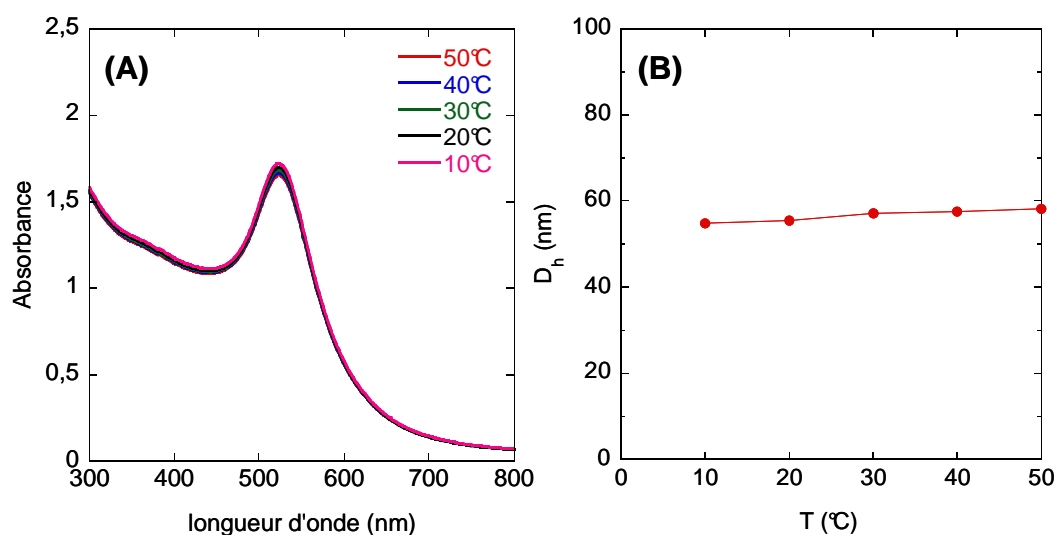


FIGURE 5.12 – (A) Spectres d'absorption UV-visible des AuNP@PSPP70k purifiées dans l'eau pure en fonction de la température de 50 à 10 °C (par pas de 10 °C toutes les 2 min), (B) Diamètres hydrodynamiques déterminés par DLS des AuNP@PSPP70k de 50 à 10 °C ((par pas de 10 °C toutes les 10 min).

Les spectres d'absorption se superposent totalement de 10 à 50 °C avec une bande plasmon centrée vers 525 nm. Il n'y a aucune modification du spectre UV-visible quelle que soit la température de la mesure.

Aucune agrégation des nanoparticules stabilisées par les PSPP dans l'eau pure (avec une estimation de la teneur en sel de 0,01 mM) n'a été observée, et ce quelle que soit la masse du polymère greffé, même après plusieurs heures dans un bain de glace, à une température inférieure à la température de transition de phase du polymère libre.

La non-agrégation des nanoparticules en fonction de la température a été confirmée par des expériences de DLS (voir Figure 5.12 (B)). Le diamètre hydrodynamique des AuNP@PSPP70k ne subit aucune variation sur une gamme de températures de 10 et à 50 °C, ce qui confirme là encore l'absence d'agrégats.

Dans de telles conditions (à basse température et à très faible concentration en sel), le polymère greffé se trouvant en mauvais solvant, nous nous attendions à des interactions électrostatiques entre les motifs de charge opposée. Or nous n'observons aucune évolution de taille des AuNP@PSPP en spectroscopie UV-visible ou en DLS. Il s'agirait donc *a priori* uniquement d'interactions paires d'ions intra-particules et non inter-particules. Il est important de noter également qu'il reste peut-être un certain nombre de charges résiduelles sur les nanoparticules qui expliquent les valeurs de potentiel zeta non nulles (cf paragraphe 5.2.3.4). La stabilité des AuNP@PSPP pourrait être expliquée par une répulsion électrostatique entre particules, due à la présence de ces charges résiduelles.

5.3.2 Avec la force ionique

Le comportement des polymères PSPP en solution aqueuse est très dépendant de la force ionique, c'est pourquoi nous avons étudié l'effet de la concentration en sel sur la stabilité des AuNP@PSPP (voir Figure 5.13).

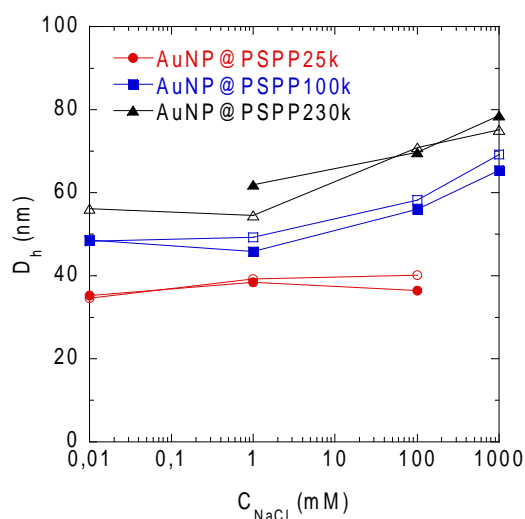


FIGURE 5.13 – Diamètres hydrodynamiques déterminés en DLS des AuNP@PSPP dans des solutions aqueuses de NaCl à différentes concentrations à 20 (symboles vides) et à 60 °C (symboles pleins).

Il n'y a pas d'augmentation notable du diamètre hydrodynamique des AuNP@PSPP avec l'ajout de sel jusqu'à 1 mM en NaCl. Nous n'observons qu'un léger gonflement de la couronne zwitterionique pour des concentrations en sel au-dessus de 100 mM, et ceci quelle que soit la température et uniquement pour des masses molaires supérieures à 100k $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Aucune agrégation n'est visible même pour des concentrations en sel supérieures

à 1 M. Nous confirmons par ces expériences que les polyzwitterions sont des ligands très efficaces, comparés aux polyélectrolytes en milieu très salin [136].

À notre connaissance, aucune étude concernant la stabilité colloïdale de nanoparticules recouvertes de polyzwitterions ne fait état de l'existence d'une température critique en dessous de laquelle les particules s'agrègent. Polzer *et al.* [80] ont synthétisé des particules colloïdales avec un coeur d'environ 100 nm en PS-*co*-DVB, polystyrène réticulé avec du divinylbenzène, et une couronne de chaînes de PSPE de masse molaire moyenne $M_n = 60\,000 \text{ g.mol}^{-1}$. L'augmentation de température entraîne un gonflement de la couche de polymère et ce comportement, totalement réversible, peut être accentué par l'ajout de sel. Néanmoins, les auteurs ne mentionnent pas l'existence d'une transition de phase entre un état agrégé et un état dispersé.

5.4 Thermosensibilité des AuNP@PSPP en présence de polymère en solution

Nous venons de montrer que les nanoparticules protégées pour les polymères thermosensibles PSPP synthétisés dans cette étude ne présentent aucun signe d'agrégation avec ou sans sel quelle que soit la température de la solution. Malgré cela, nous avons tout de même observé le phénomène d'agrégation sur les nanoparticules stabilisées par du PSPP. Cette observation a été faite dans le cas de AuNP@PSPP non purifiées, c'est-à-dire contenant un excès de polymère libre, que nous avons vu les nanoparticules s'agglomérer. Nous avons donc étudié la thermosensibilité des nanoparticules stabilisées par du PSPP, soigneusement purifiées au préalable, puis mélangées avec des chaînes de PSPP libre.

5.4.1 Détermination de la température d'agrégation des AuNPs

Le caractère thermosensible des nanoparticules d'or induit par la présence de polymère en solution a été établi par spectroscopie UV-visible et par DLS.

La Figure 5.14 (A) montre les spectres d'absorption UV-visible des dispersions de AuNP@PSPP100k purifiées dans une solution contenant 1 % en masse de PSPP100k, mesurés en abaissant la température.

Les spectres se superposent jusqu'à 40 °C, puis un décalage vers les grandes longueurs d'environ 25 nm (de 525 à 550 nm) apparaît lorsque la température atteint 38 °C. Ce déplacement est de plus en plus prononcé lorsque la température diminue et s'accompagne d'une diminution de l'absorbance, traduisant l'agrégation des nanoparticules d'or. Nous avons alors défini la température d'agrégation T_{agg} des nanoparticules comme étant la température en dessous de laquelle le maximum de la bande plasmon commence à se décaler vers les grandes longueurs d'onde. Dans le cas des AuNP@PSPP100k avec 1 %

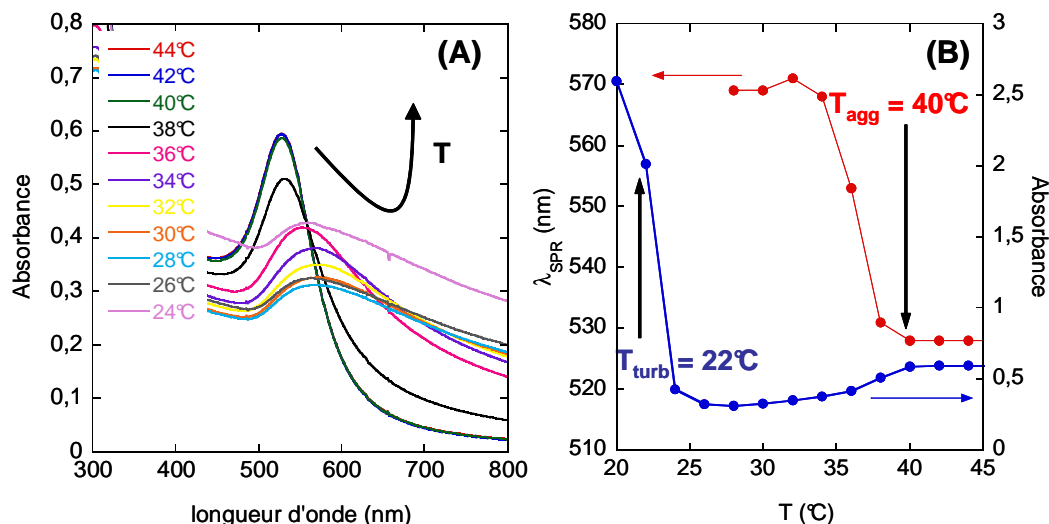


FIGURE 5.14 – (A) Spectres d’absorption UV-visible des AuNP@PSPP100k dans une solution aqueuse de PSPP100k à 1 % en masse en fonction de la température de 44 à 24 °C (par pas de 2 °C toutes les 6 min), (B) Évolution de la longueur d’onde maximale λ_{SPR} et de l’absorbance en fonction de la température pour la même solution.

en masse de PSPP100k libre, T_{agg} vaut 40 °C. À 22 °C, le point trouble est atteint, dû à la précipitation du polymère libre, en accord avec le diagramme de phase établi précédemment (voir Figure 5.5).

Le phénomène d’agrégation des nanoparticules en fonction de la température a également été observé par des expériences de diffusion de la lumière (voir Figure 5.15). Nous présentons ici les résultats pour les AuNP@PSPP40k dans une solution contenant 1 % en masse de PSPP40k.

Une première rampe descendante en température (de 24 à 4 °C) a permis de déterminer la température d’agrégation des AuNP@PSPP40k à $T_{agg} = 22$ °C par spectroscopie UV-visible (Figure 5.15 (A)). Ensuite des mesures de diamètres hydrodynamiques en DLS ont été effectuées au-dessus et en dessous de T_{agg} (Figure 5.15 (B)). Le profil de distribution de taille fait apparaître de gros objets lorsque la température diminue de 25 à 15 °C. Ces objets ne sont pas dus au polymère libre qui n’a pas encore passé son point de précipitation à cette température. Ils correspondent donc à la formation d’agrégats de nanoparticules. Lorsque la dispersion est refroidie en dessous de 22 °C, le profil de distribution de taille est décalé de plus d’une décade en nm vers les plus grandes tailles, correspondant à la formation d’agrégats.

5.4.2 Réversibilité

La réversibilité de l’agrégation des nanoparticules a été confirmée par un cycle complet de refroidissement/chauffage en spectroscopie UV-visible, comme le montre la Figure 5.16.

En partant d’une dispersion de AuNP@PSPP70k dans 1 % en masse de PSPP70k à

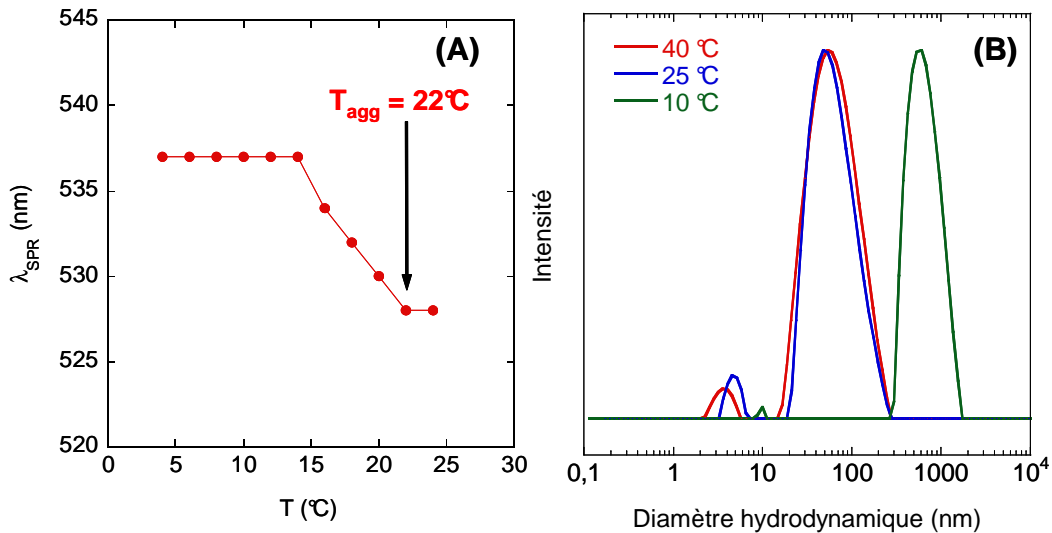


FIGURE 5.15 – (A) Spectres d'absorption UV-visible des AuNP@PSPP40k dans une solution aqueuse de PSPP40k à 1 % en masse en fonction de la température de 24 à 4 °C (par pas de 2 °C toutes les 6 min), (B) Distributions de taille déterminées par DLS à 40, 25 et 10 °C.

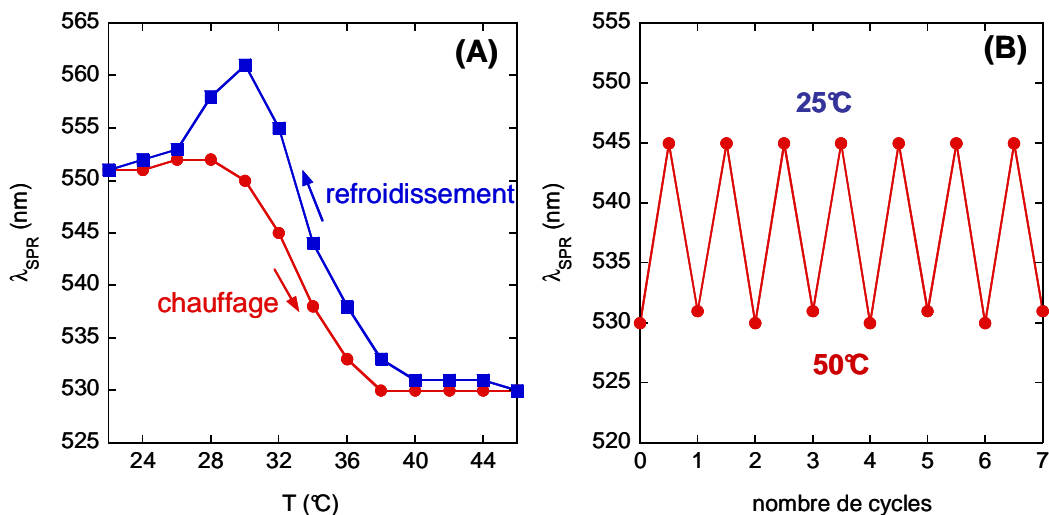


FIGURE 5.16 – (A) Évolution de la longueur d'onde maximale λ_{SPR} en fonction de la température des AuNP@PSPP70k dans une solution aqueuse de PSPP70k à 1 % en masse pour un cycle de refroidissement/chauffage (par pas de 2 °C toutes les 6 min), (B) Variation de la longueur d'onde maximale pour différents cycles de refroidissement/chauffage des AuNP@PSPP70k (par pas de 25 °C toutes les 15 min).

46 °C (avec une bande de résonance plasmon de surface à 530 nm), le maximum de la bande plasmon λ_{SPR} se décale jusqu'à 560 nm à 30 °C et revient exactement à 530 nm en remontant la température (voir Figure 5.16 (A)). Comme dans le cas des AuNPs@DHLM600, la température de dissociation des AuNPs est légèrement plus élevée (hystérésis de 1-2 °C) que la température observée pour leur agrégation. Le phénomène d'agrégation-dissociation peut être répété plusieurs fois sur des cycles de refroidissement/chauffage sans

le moindre signe d'agglomération irréversible (voir Figure 5.16 (B)).

Cette réversibilité est également observée pour toutes les AuNP@PSPP en présence de polymère libre.

5.4.3 Agrégation induite par un phénomène de déplétion

Les AuNPs stabilisées avec un polymère à UCST s'agrègent avec la température à condition qu'elles soient en présence de polymère libre. Une hypothèse particulière se présente pour expliquer le mécanisme d'agrégation et nous allons tenter de démontrer qu'il pourrait s'agir d'un phénomène de déplétion [137]. Pour essayer de comprendre un peu plus le processus d'agrégation des AuNP@PSPP en présence de polymère, nous avons étudié l'influence de divers paramètres, comme la quantité et la masse molaire de polymère libre en solution, et enfin la masse molaire du polymère greffé à la surface des nanoparticules.

5.4.3.1 Influence de la quantité de polymère libre en solution

La Figure 5.17 représente l'évolution de λ_{SPR} des AuNP@PSPP70k en fonction de la température pour différentes concentrations en PSPP70k libre en solution. Il apparaît très nettement que la température d'agrégation des AuNPs se décale vers les basses températures lorsque la quantité de polymère libre en solution passe de 1 à 0,01 % en masse, jusqu'à disparaître totalement.

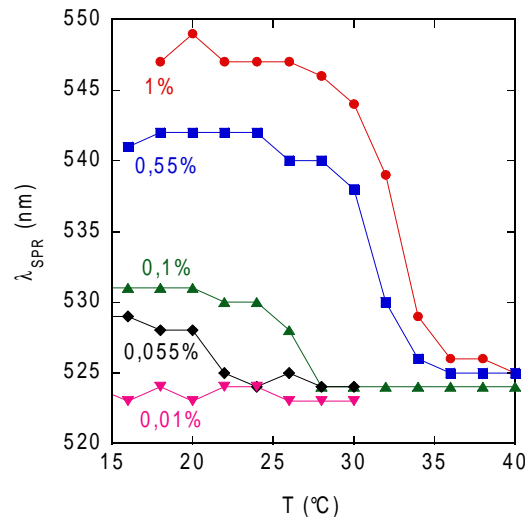


FIGURE 5.17 – Évolution de la longueur d'onde maximale (déterminée par spectroscopie UV-visible) en fonction de la température des AuNP@PSPP70k avec différentes concentrations en polymère libre PSPP70k (par pas de 2 °C toutes les 6 min).

Nous avons effectué des mesures similaires pour les différentes AuNP@PSPP et nous avons ainsi reporté la température d'agrégation des AuNPs@PSPP mélangées à une solution du même polymère PSPP que celui greffé sur l'or, en fonction du pourcentage

massique en polymère libre. Ces résultats sont résumés dans la Figure 5.18, où sont également reportés les diagrammes de phase des différents polymères PSPP construits au paragraphe 5.1.3.1.

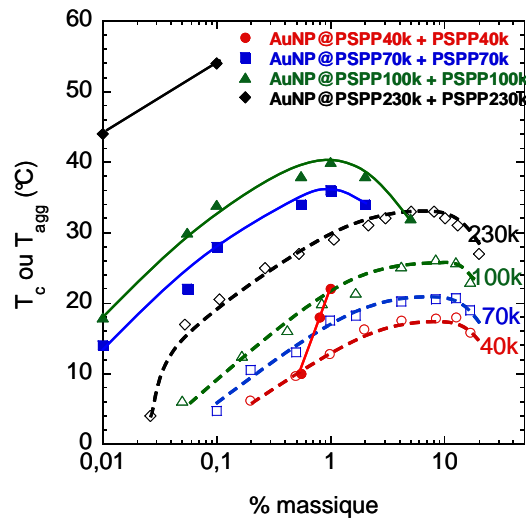


FIGURE 5.18 – Diagrammes de phase des AuNP@PSPP en présence de polymère libre (en trait plein) et ceux des PSPP seuls (en pointillés).

Le diagramme de phase des mélanges de AuNP@PSPP avec le même PSPP comprend deux régions distinctes :

- À faible concentration, la température d'agrégation augmente avec la concentration en polymère PSPP libre jusqu'à ~ 1 % en masse.
- À plus forte concentration (> 1 %), T_{agg} diminue.

Quelle que soit la masse du polymère considéré, le maximum de l'agrégation des nanoparticules en présence de polymère est situé à une température plus élevée que la UCST du polymère libre et à plus faible concentration que celle du polymère libre correspondant à la UCST.

5.4.3.2 Influence de la masse molaire du polymère greffé ou du polymère libre

Nous avons étudié l'influence de la nature (masse molaire) du polymère greffé sur la température d'agrégation lorsque les nanoparticules sont mélangées avec le même polymère en solution, à savoir le PSPP100k (Figure 5.19).

Dans la Figure 5.19 (A), sont représentées les évolutions des λ_{SPR} en fonction de la température pour différents mélanges de AuNP@PSPP et de PSPP libre à 1 % en masse. En bleu, sont représentées les évolutions des AuNP@PSPP avec des polymères greffés de masses molaires différentes mais en présence du même polymère PSPP100k. Nous pouvons observer que T_{agg} augmente légèrement de 34 à 40 °C en fonction de la masse molaire du polymère à la surface de la particule.

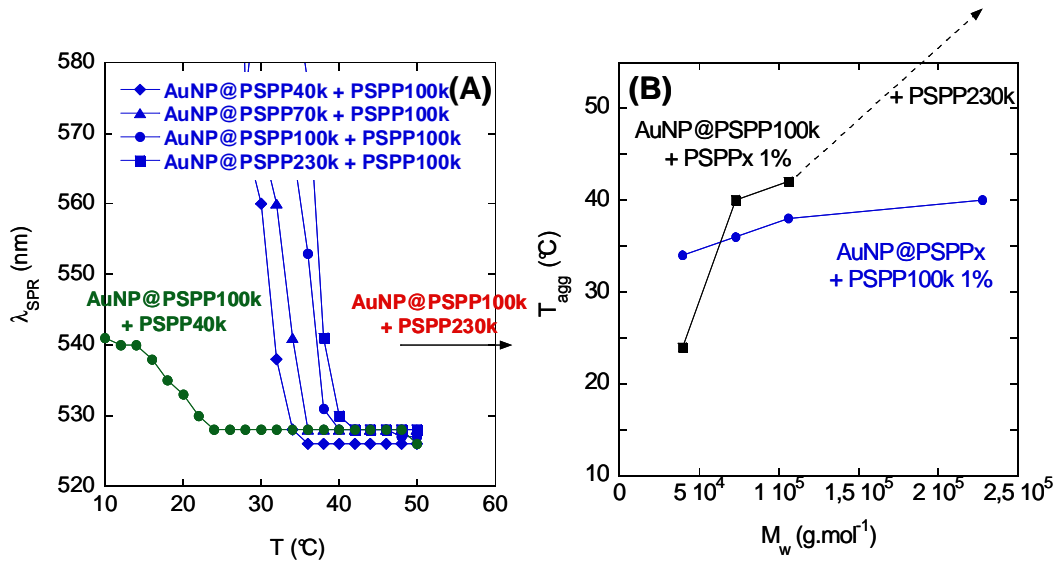


FIGURE 5.19 – Évolution de la longueur d’onde maximale (déterminée par spectroscopie UV-visible) en fonction de la température pour les AuNP@PSPP dans une solution de PSPP100k à 1 % en masse avec des polymères greffés de différentes masses et les AuNP@PSPP100k dans une solution à 1 % en masse de PSPP de différentes masses molaires (par pas de 2 °C toutes les 6 min), (B) Résumé des températures d’agrégation des AuNP@PSPP en fonction de la masse du polymère greffé ou libre pour un pourcentage massique en polymère libre de 1 %.

Nous avons également étudié l’influence de la masse molaire du polymère libre sur la température d’agrégation pour les mêmes nanoparticules AuNP@PSPP100k. Ces résultats sont reportés pour 1 % en masse de polymère libre sur la même Figure 5.19 (A). T_{agg} augmente plus brutalement avec la masse molaire du polymère libre, passant de 24 °C en présence de PSPP40k (en vert), à 42 °C avec le PSPP100k (en bleu). En présence de PSPP230k (en rouge), la température des AuNP@PSPP100k n’a pas pu être déterminée, la solution restant violette même au-dessus de 60 °C.

Les T_{agg} mesurées pour les différents mélanges de AuNPs et de polymère sont reportées Figure 5.19 (B) en fonction de la masse molaire soit du PSPP greffé (en bleu), soit du PSPP libre (en noir). Il apparaît très clairement que la température d’agrégation des AuNP@PSPP est nettement plus sensible à la masse molaire du polymère libre en solution qu’à celle du polymère greffé à la surface des nanoparticules.

Des mesures similaires ont été faites sur des mélanges de AuNP@PSPP avec 0,1 % en masse de polymère libre (Figure 5.20).

Nous retrouvons la même tendance que précédemment, à savoir la plus grande sensibilité de T_{agg} à la masse molaire du polymère libre qu’à la masse molaire du polymère greffé : de 34 à 52 °C pour les AuNP@PSPP100k avec 0,1 % en masse de PSPP100k et PSPP230k respectivement contre 34 à 36 °C pour les AuNP@PSPP avec 0,1 % en masse de PSPP100k.

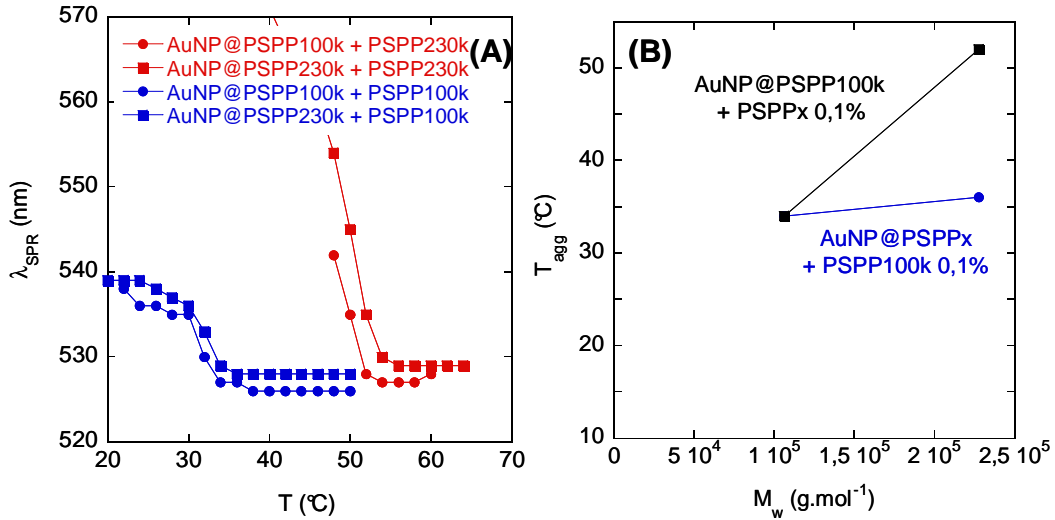


FIGURE 5.20 – Évolution de la longueur d'onde maximale (déterminée par spectroscopie UV-visible) en fonction de la température pour les AuNP@PSPP100k ou les AuNP@PSPP230k dans une solution de PSPP100k à 0,1 % en masse et les AuNP@PSPP100k dans une solution à 0,1 % en masse de PSPP100k ou de PSPP230k (par pas de 2 °C toutes les 6 min), (B) Résumé des températures d'agrégation des AuNP@PSPP en fonction de la masse du polymère greffé ou libre pour un pourcentage massique en polymère libre de 0,1 %.

5.4.4 Discussion : modèle de déplétion

Nous allons tenter d'expliquer les différentes observations à travers le modèle de déplétion.

5.4.4.1 Théorie du modèle de déplétion

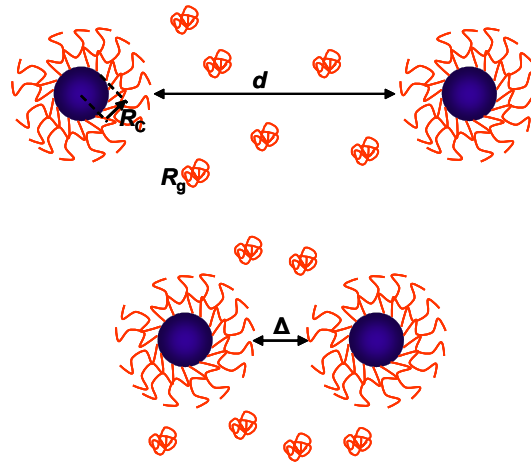
Pour deux particules sphériques de rayon de coeur dur R_c , séparées par une distance brosse-brosse de d et immergées dans une solution de polymère, de pression osmotique P , l'énergie attractive de déplétion est donnée, d'après la théorie de Scheutjens-Fleer-Vincent (SFV) pour des **sphères dures** [138], par :

$$E_{dep} = 2\pi R_c \cdot P \left(\Delta - \frac{d}{2} \right)^2 \left(1 + \frac{2\Delta}{3R_c} + \frac{d}{6R_c} \right) \quad (5.7)$$

où Δ est l'épaisseur de la couche de déplétion. C'est une "zone de déplétion" proche d'une surface en contact avec une solution de polymère non-adsorbant, dans laquelle la concentration en polymère est plus faible que celle dans la solution.

Lorsque les particules sont en contact (c'est-à-dire $d = 0$), l'énergie de déplétion se simplifie par :

$$E_{dep,min} = 2\pi R_c \cdot P \cdot \Delta^2 \left(1 + \frac{2\Delta}{3R_c} \right) \quad (5.8)$$



Pour $\Delta < R_c$,

$$E_{min} = 2\pi R_c \cdot P \cdot \Delta^2 \quad (5.9)$$

Jones et Vincent [139] ont démontré que l'interaction de déplétion devenait plus faible lorsque la couche de polymère greffé est plus molle pour une taille de coeur donnée. Cela est dû à une interpénétration des chaînes de polymère libre dans la périphérie de la couche greffée. D'après les auteurs, l'énergie minimale de déplétion entre deux **particules molles** en contact et en présence de polymère non-adsorbant s'exprime de la manière suivante :

$$E_{min} = 2\pi R_c \cdot P (\Delta - p)^2 \quad (5.10)$$

où p est la largeur de pénétration des chaînes de polymère libre dans la couronne de polymère.

5.4.4.2 Influence de la qualité du solvant

Vincent *et al.* [140] ont montré que E_{min} dépend du paramètre d'interaction de Flory χ qui caractérise les interactions entre le polymère et le solvant, à savoir la qualité du solvant pour le polymère libre (voir Figure 5.21).

Dans le cas de sphères molles, il n'y a pas de déplétion en solvant θ , E_{min} passe par un maximum à $\chi \sim 0,5$. Dans ces conditions, les chaînes de polymère interagissent aussi bien avec l'eau qu'avec les autres chaînes. Le polymère est totalement interpénétrable et il ne peut donc pas y avoir déplétion.

Lorsque la solution s'éloigne des conditions θ vers des conditions soit de bon solvant ($\chi < 0,5$) soit de mauvais solvant ($\chi > 0,5$), l'énergie de déplétion augmente. Pour des valeurs de χ faibles, les interactions polymère-solvant sont favorisées, les chaînes de polymère ne s'interpénètrent pas entre elles, il y a déplétion. Pour des valeurs de χ élevées, les chaînes de polymère se trouvent en mauvais solvant, les particules se comportent comme des sphères dures. E_{min} est alors important et la déplétion est possible.

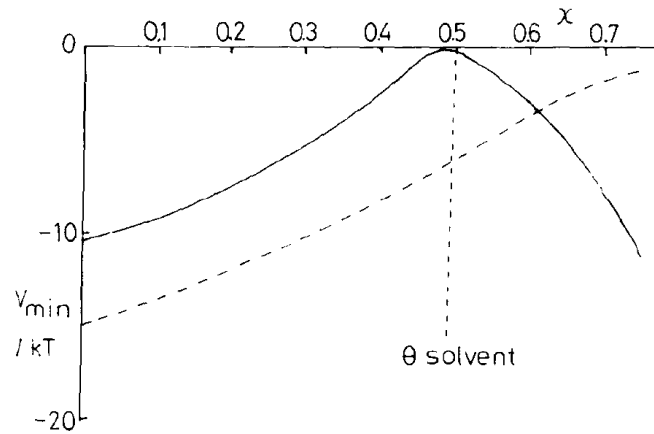


FIGURE 5.21 – V_{min} ($= E_{min}$) en fonction de χ pour des sphères molles (en trait plein) et pour des sphères dures équivalentes (en pointillés), avec $R_c = 50$ nm, masse du polymère libre $M_2^b = 10\,000$ g.mol $^{-1}$. D'après Vincent *et al.* [140].

Dans notre cas, à haute température, les polymères se trouvent en bon solvant. Il n'y a donc pas de déplétion. Lorsque la température diminue, nous supposons que le polymère greffé passe en mauvais solvant plus rapidement que le polymère libre ($\chi_{greffé} > \chi_{libre}$) car les chaînes greffées sont plus compactes que les chaînes libres. La mesure de l'épaisseur de la couronne de polymère greffé montre que les chaînes sont dans une conformation très légèrement étirée. Il peut se produire des interactions polymère-polymère intra-particules. La couronne de polymère greffé devenant impénétrable, l'énergie de déplétion augmenterait et favoriserait l'agglomération des particules.

Nous pensons donc que le phénomène de déplétion qui intervient entre les AuNP@PSPP et le PSPP libre, est induit par la qualité du solvant qui modifie la solubilité des chaînes de polymère greffées, et par conséquent leur interpénétrabilité. Nous allons justifier notre raisonnement grâce à des expériences réalisées en modifiant la nature des polymères et la force ionique qui a une grande influence sur la qualité du solvant dans le cas des polyzwitterions.

5.4.4.3 Influence de la force ionique

La force ionique influe considérablement sur la température de transition de phase d'un polyzwitterion. Nous avons cherché à voir comment la température d'agrégation d'une solution de nanoparticules stabilisées par du PSPP et en présence de PSPP libre, se comportait par l'ajout de sel en solution.

Pour cela, nous avons pris des AuNP@PSPP100k dans une solution à 1 % en masse de PSPP100k, qui présentent une T_{agg} à 40 °C et une T_{turb} à 22 °C (cf paragraphe 5.4). La même solution en présence de 10 mM en NaCl ne présente plus d'agrégation en fonction de la température. De plus, la température de transition de phase du polymère libre de 22 °C dans l'eau pure est passée à $T_{turb} = 16$ °C. Cette dernière observation est l'illustration

même de l'effet du sel sur la température de transition de phase du polymère. Cet aspect a déjà été observé dans le paragraphe 5.3.2 : le sel fait gonfler le polymère, ce qui a pour conséquence d'abaisser sa UCST.

Nous observons donc qu'une très faible quantité de sel en solution (10 mM) inhibe totalement le phénomène d'agrégation des AuNPs en présence de polymère libre alors que nous nous serions attendus à une diminution de la température d'agrégation du même ordre de grandeur que la diminution de la température de turbidité du polymère libre. Le phénomène de déplétion, et donc d'agrégation des nanoparticules, semble ainsi être davantage dicté par la solubilité du polymère greffé que par celle du polymère en solution.

5.4.4.4 Influence de polymère neutre en solution ou à la surface des AuNPs

Nous nous sommes également intéressés à l'éventuelle interaction des AuNP@PSPP avec des polymères neutres et nous avons à l'inverse étudié l'influence de polymère neutre greffé à la surface des AuNPs en présence de polymère zwitterionique. Pour cela, nous avons préparé deux solutions différentes :

- des AuNP@PSPP40k dans une solution à 1 % en masse de PEO de masse proche du polymère greffé sur la particule ($M_w = 35\,000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

- des AuNP17@DHLA-M1000 (du Chapitre 2) avec une solution à 1 % en masse de PSPP100k.

Les résultats de spectroscopie UV-visible sont reportés sur la Figure 5.22.

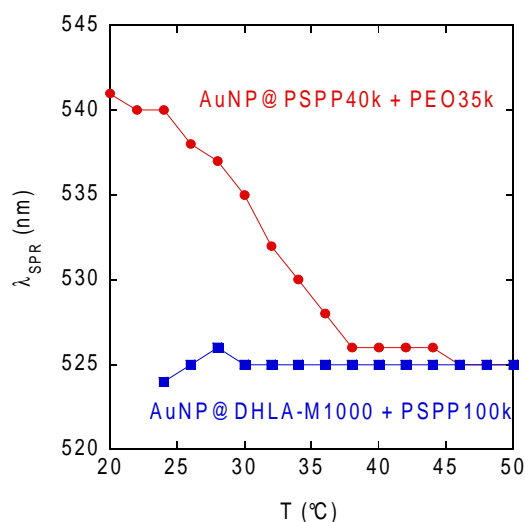


FIGURE 5.22 – Évolution de la longueur d'onde maximale λ_{SPR} en fonction de la température des AuNP@PSPP70k dans une solution aqueuse de PEO35k à 1 % en masse et des AuNP17@DHLA-M1000 dans une solution de 1 % en masse de PSPP100k (par pas de 2 °C toutes les 6 min),

Dans le cas où le polymère neutre est en solution (AuNP@PSPP40k + PEO35k), les nanoparticules s'agrègent lorsque la température diminue. Dans l'autre cas, à savoir le

polymère neutre greffé à la surface des particules (AuNP17@DHLA-M1000 + PSPP100k), il n'y a pas d'agrégation quelle soit la température. Ces résultats prouvent bien que la déplétion est sensible au polymère à la surface des AuNPs, et non au polymère en solution.

En conclusion préliminaire, nous observons dans notre système un phénomène de déplétion induit par la température. Le polymère greffé passe en mauvais solvant lorsque la température diminue et facilite ainsi le phénomène de déplétion. En présence de sel, cette température d'agrégation disparaît et les particules restent dispersées quelle que soit la température.

5.4.4.5 Influence de la quantité de polymère libre

D'après Jones et Vincent [140], il existe un minimum dans l'énergie totale d'interaction causé par l'interaction de l'effet de déplétion (attractif) et l'effet stérique (répulsif) en fonction de la fraction volumique en polymère libre, comme le montre la Figure 5.23.

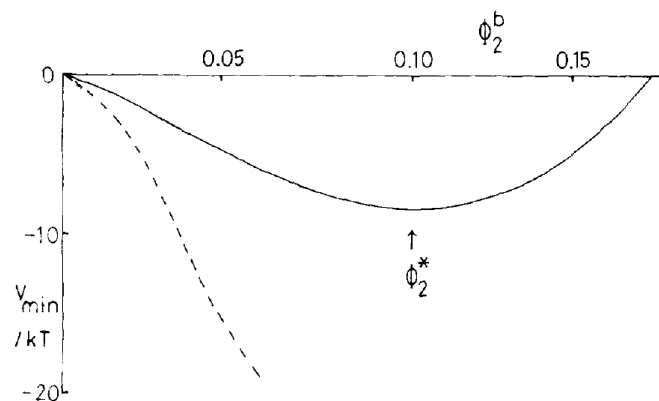


FIGURE 5.23 – V_{min} ($= E_{min}$) en fonction de la fraction volumique en polymère libre ϕ_2^b pour des sphères molles (en trait plein) et pour des sphères dures équivalentes (en pointillés), avec $R_c = 50$ nm, masse du polymère libre $M_2^b = 10\,000$ g.mol $^{-1}$ et $\chi = 0,4$. D'après Vincent *et al.* [140].

D'après l'équation 5.8, l'énergie de déplétion dépend de la pression osmotique P et du carré de l'épaisseur de la couche de déplétion Δ^2 . Pour des solutions diluées en polymère, Δ est assimilée au rayon de giration R_g des chaînes de polymère libre [137]. Ainsi, l'énergie de déplétion augmente quasi-linéairement avec la concentration en polymère libre.

À plus forte concentration, le terme Δ^2 dans l'équation 5.8 prédomine par rapport à la pression osmotique de la solution de polymère. En effet, en augmentant la concentration en polymère libre au-delà de la concentration critique de recouvrement ϕ^* pour des chaînes enchevêtrées, Δ diminue considérablement, comme le montre la Figure 5.24. À ces concentrations élevées, la dimension de la chaîne de polymère, à savoir le rayon de giration R_g , est remplacée par une distance caractéristique ξ qui correspond à la dimension d'un blob de polymère et qui est fonction de la concentration en polymère dans le régime semi-dilué.

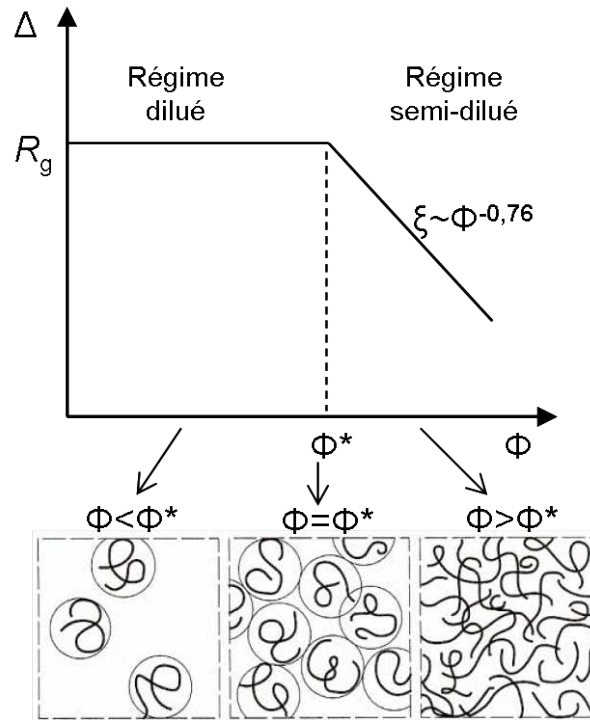


FIGURE 5.24 – Evolution de l'épaisseur de la couche de déplétion en fonction de la concentration en polymère libre. Représentation schématique des chaînes de polymère en régime dilué, enchevêtré et semi-dilué. D'après Rubinstein *et al.* [89].

Cette diminution importante du terme Δ^2 a pour conséquence l'apparition d'un maximum dans l'énergie de déplétion, à partir duquel l'énergie d'interaction diminue à nouveau pour des fortes concentrations en polymère. La théorie SFV explique ainsi la restabilisation de la déplétion à partir de la diminution rapide de Δ à des concentrations en polymère élevées (voir Figure 5.23). Cela se retrouve qualitativement dans notre cas (voir paragraphe 5.4.3.1), où T_{agg} augmente avec la concentration en polymère libre PSPP jusqu'à atteindre un maximum à $\sim 1\%$ en masse puis rediminue pour des concentrations en polymère libre plus élevées.

Nous observons également un décalage du maximum de l'effet de déplétion des AuNPs vers les concentrations plus faibles par rapport aux maxima observés dans les diagrammes de phase des polymères libres. Ce décalage trouve son explication dans l'évolution même de la concentration critique de recouvrement ϕ^* en fonction de la température. Cette concentration est définie comme la valeur à laquelle la concentration moyenne en segments dans la solution devient égale à la concentration des segments au sein de la chaîne isolée. C'est également la concentration de polymère associée à la transition du régime dilué au régime semi-dilué, comme le montre la Figure 5.25 qui représente le diagramme de phase d'un polymère à UCST. L'évolution de la concentration ϕ^* avec la température est également reportée.

Il apparaît très clairement que pour des concentrations en polymère libre inférieures

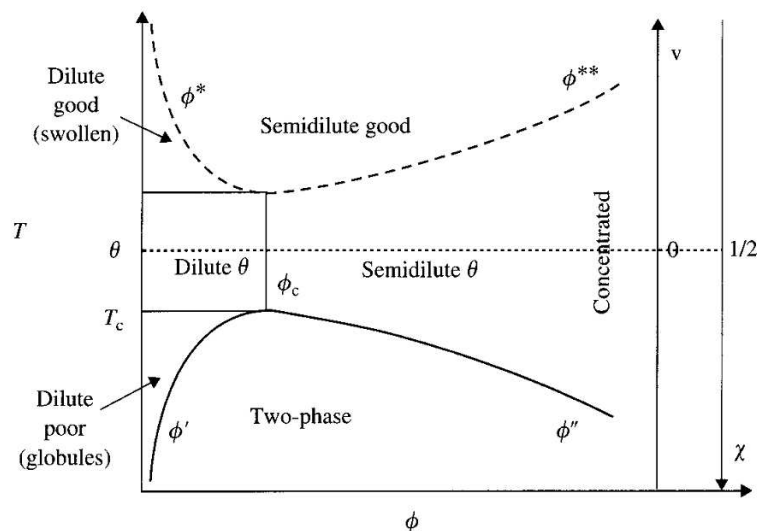


FIGURE 5.25 – Diagramme de phase de solutions de polymère avec une UCST. La séparation de phase a lieu en dessous de la courbe en trait plein. La courbe en pointillé est la frontière en température du régime dilué en bon solvant au régime semi-dilué. D’après Rubinstein *et al.* [89].

à la concentration à la UCST du polymère, ϕ^* diminue lorsque la température augmente, ce qui explique le décalage des maxima observés dans les diagrammes de phase (Figure 5.18).

5.4.4.6 Influence de la masse molaire du polymère greffé et du polymère libre

Nous avons trouvé au paragraphe 5.4.3.2 que la température d’agrégation des AuNP@PSPPx avec 1 % en masse de PSPP100k augmente légèrement lorsque la masse du polymère greffé augmente. Pour expliquer cela, il faut se reporter aux diagrammes de phase des polymères. La température de transition de phase est d’autant plus importante que la masse molaire de polymère est grande. Le passage de bon à mauvais solvant du polymère greffé, qui induit le phénomène de déplétion comme nous l’avons vu au paragraphe 5.4.4.2, a donc lieu à plus haute température lorsque la masse du polymère est grande.

Pour comprendre l’influence de la masse molaire du polymère libre observé au paragraphe 5.4.3.2 sur la température d’agrégation des AuNP@PSPP100k avec 1 % en masse de PSPPx, il est utile de se reporter à l’expression de l’énergie de déplétion de la formule 5.9. E_{min} varie avec le carré de l’épaisseur de la couche de déplétion Δ^2 . De plus, pour des solutions diluées en polymère, Δ est assimilée au rayon de giration R_g des chaînes de polymère libre. Ainsi, pour une même masse molaire en polymère greffé, lorsque la masse molaire du polymère libre augmente, E_{min} augmente en R_g^2 . La température d’agrégation est donc plus élevée avec des polymères libres de plus grande masse molaire.

Ainsi, le modèle de déplétion nous permet de rendre compte de tous les résultats présentés pour ce système. Cependant, des mesures propres de coefficients de Viriel des nanoparticules hybrides et du polymère libre par exemple, pourraient appuyer nos interprétations et surtout l'influence de la solubilité du polymère greffé sur le mécanisme de déplétion.

Conclusion

Des polymères thermosensibles à UCST de type zwitterioniques (polysulfobetaines) ont été synthétisés par polymérisation radicalaire contrôlée RAFT à partir du monomère propylsulfonate diméthylammonium propylméthacrylamide SPP. Les polymères de masses molaires allant de 25 000 à 230 000 g.mol⁻¹ ont été obtenus avec des indices de polymolécularité très étroits. Leurs comportements thermosensibles en solution aqueuse ont été étudiés.

Les polyzwitterions PSPP fonctionnalisés monothiol ont ensuite été greffés à la surface de nanoparticules d'or de 18 nm. Les AuNPs thermosensibles ont été préparées par échange de ligands sur des nanoparticules d'or préalablement synthétisées et stabilisées par des ions citrates. Les AuNPs ainsi obtenues sont très stables dans le temps en milieu aqueux.

Les nanoparticules purifiées sont insensibles à la température et ne montrent aucun signe d'agrégation que ce soit dans l'eau pure ou en milieu salin. Un léger gonflement des chaînes de polymère zwitterionique est observé jusqu'à des concentrations de 1 M en NaCl, traduisant bien la propriété anti-polyélectrolyte de ces polymères.

Cependant, mélangées à une solution de chaînes de polymère libre PSPP, elles présentent un comportement d'agrégation réversible, sensible à la température. Les paramètres qui influent sur l'agrégation des AuNP@PSPP en présence de polymère libre sont :

- la concentration en polymère libre,
- la force ionique du milieu,
- les masses molaires respectives des polymères greffé et libre en solution.

Ce mécanisme d'agrégation a été interprété à partir d'un mécanisme de déplétion. Celui-ci est induit par la qualité du solvant qui modifie la solubilité des chaînes de polymère greffées, et par conséquent leur interpénétrabilité, rendant la particule "dure". Le modèle de déplétion décrit de façon correcte les différents paramètres qui influencent l'agrégation des nanoparticules.

Conclusion générale

Nous avons présenté dans ce manuscrit la synthèse et l'agrégation de nanoparticules d'or protégées par des polymères thermosensibles en solution aqueuse.

Nous avons d'abord abordé une nouvelle méthode pour préparer des nanoparticules d'or stabilisées par un polymère thermosensible à LCST. Il s'agit d'un polymère statistique (Jeffamine) composé de motifs oxydes d'éthylène EO et d'oxydes de propylène PO, EO_x - st - PO_y de faible masse molaire. La température de transition de phase de ce polymère peut être modulée en ajustant le rapport entre groupements EO et PO. La Jeffamine M1000 de rapport EO/PO de 19/3 a une LCST supérieure à 80 °C alors que la Jeffamine M600 de rapport EO/PO de 1/9 a une LCST vers 26 °C. Ces polymères terminés par une fonction amine ont été modifiés par l'acide thioctique pour donner une fonction dithiolane, qui est ensuite réduite en dithiol. Cet excellent groupe d'ancrage apporte une grande stabilité du ligand sur la surface des nanoparticules d'or.

Dans le même temps, des nanoparticules d'or monodisperses dans la gamme de tailles de 2 à 17 nm ont été synthétisées. Des AuNPs stabilisées par les polymères thermosensibles DHLA-M1000 et DHLA-M600 ont été préparées via deux méthodes :

- par un échange de ligands,
- par la synthèse directe de nanoparticules d'or en présence du polymère.

Après purification et transfert en solution aqueuse, les AuNPs stabilisées par les polymères DHLA-Jeffamines sont stables dans le temps et présentent une densité de greffage constante quelle que soit la taille de la nanoparticule.

Les nanoparticules hybrides présentent alors une agrégation thermosensible et réversible. Par une augmentation de la température, les polymères greffés à la surface des AuNPs deviennent hydrophobes, provoquant l'agrégation des nanoparticules caractérisée en spectroscopie UV-visible par un décalage de la bande de résonance plasmon de surface vers les plus grandes longueurs d'onde et en DLS par une augmentation de la taille des agrégats. De plus, la température d'agrégation des nanoparticules d'or protégées par le polymère, c'est-à-dire la température de transition de phase du polymère à la surface des nanoparticules, peut être ajustée de différentes manières :

- Pour un même polymère greffé à la surface des AuNPs, la température d'agrégation a été modulée entre 8 et 15 °C en modifiant la courbure de la surface des AuNPs, c'est-à-dire

la taille des nanoparticules d'or, de 17 à 2 nm. Ce résultat est interprété par la diminution du volume d'hydratation dans la couronne, due au changement de la conformation de la chaîne de polymère greffé à la surface de la nanoparticule.

- Le greffage d'un mélange de polymères, possédant des hydrophilicités différentes, à la surface de la nanoparticule, nous permet de moduler la température d'agrégation dans la gamme de température de 12 à 60 °C, lorsque le rapport DHLA-M600/DHLA-M1000 diminue de 100/0 à 50/50. Le mélange de polymère à la surface des AuNPs se comporte comme une couronne composée d'un copolymère statistique moyen de composition intermédiaire.

- Enfin, dans tous les cas, la force ionique de la solution permet également de moduler la température d'agrégation des AuNPs puisqu'elle influe directement sur la température de transtion de phase du polymère.

Ces propriétés thermosensibles ont été appliquées à des particules anisotropes, telles que les nanobâtonnets d'or. Il a été montré un mécanisme d'assemblage des nano-objets relativement bien ordonné, dû à des courbures différentes à la surface des AuNRs. Lorsque la température augmente, le polymère greffé le long des bâtonnets passe en mauvais solvant avant celui greffé à l'extrémité des bâtonnets, dû à la diminution de la courbure. Par conséquent, les nanobâtonnets adoptent d'abord un arrangement "côté-par-côté", suivi d'un autre "bout-à-bout". Mais ce mécanisme lent ne montre pas d'aussi bons résultats de réversibilité que dans le cas des nanoparticules.

L'agrégation de nanoparticules en solution aqueuse induite par ces polymères thermo-répondants conduit généralement à une précipitation macroscopique sans aucun contrôle de la taille et de la forme des agrégats, et représente une difficulté dans de tels systèmes. La capacité de contrôler l'assemblage de nanoparticules est un souci constant dans beaucoup de domaines d'application, incluant le biodiagnostic, le relargage de médicaments, la thérapie photothermale ou encore la catalyse.

Nous avons reporté une stratégie originale qui consiste à contrôler finement l'agrégation de nanoparticules d'or stabilisées par le polymère à LCST en ajoutant en solution un copolymère tribloc Pluronic, qui a la même composition chimique que le polymère greffé sur les AuNPs.

La présence de Pluronic P123 en solution inhibe la précipitation macroscopique des AuNPs agrégées. Le contrôle de l'agrégation des nanoparticules s'effectue lorsque la température est supérieure à la température d'agrégation des nanoparticules et à la température critique de micellisation du P123. La taille, la stabilité colloïdale et les propriétés optiques des agrégats de AuNPs sont modulées en fonction du rapport P123/AuNP et sont indépendantes du polymère greffé à la surface des nanoparticules. L'agrégation des AuNPs est totalement réversible et constitue une voie simple pour la formation d'agrégats de nanoparticules bien contrôlés et de tailles bien définies.

Afin d'utiliser les agrégats formés ci-dessus quelle que soit la température, il sera nécessaire de geler ces assemblages. Une idée envisagée serait la post-polymérisation dans les parties hydrophobes des agrégats d'un monomère tétra-fonctionnel. À plus long terme, il serait intéressant de pouvoir contrôler de manière plus précise le nombre de nanoparticules présentes dans les agrégats (dimères, trimères...). Pour parfaire cette proposition, nous envisageons de travailler sur l'agrégation des AuNPs avec de fortes concentrations en Pluronic de façon à inhiber rapidement la croissance des agrégats.

Enfin, nous avons présenté dans le dernier Chapitre, la synthèse de nanoparticules d'or stabilisées par des polymères thermosensibles à UCST de type zwitterionique. Pour cela, des polysulfobétaines PSPP de masse molaire variant de 25 000 à 230 000 g.mol⁻¹, ont été synthétisés par polymérisation radicalaire contrôlée RAFT et leurs comportements de phase en solution aqueuse ont été étudiés.

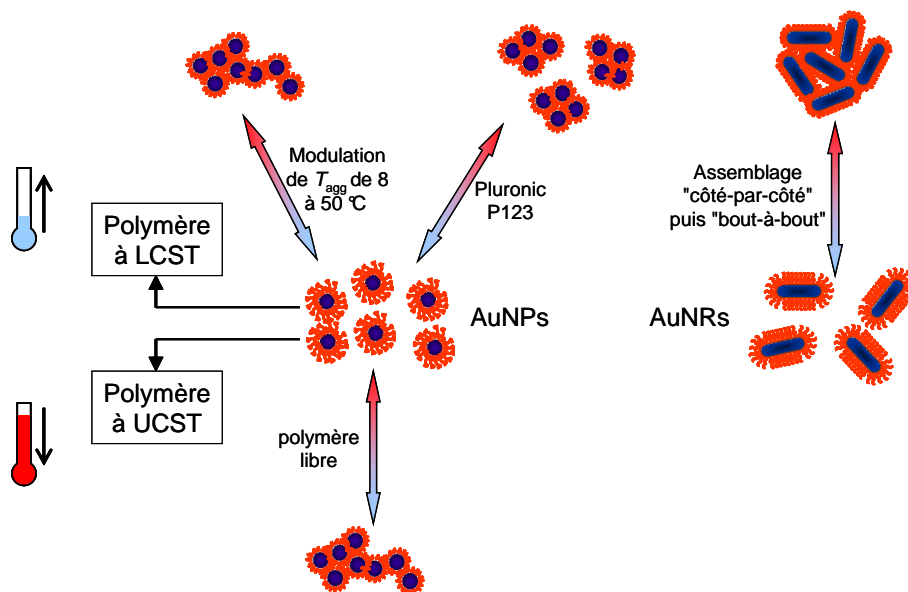
L'étude de l'assemblage des AuNPs en solution aqueuse a montré que celles-ci présentent une très grande stabilité dans l'eau pure et en milieu salin, sans aucun signe d'agrégation.

Par contre, ces mêmes nanoparticules s'agrègent lorsqu'elles sont en présence de polymère zwitterionique libre en solution. Lorsque la température diminue, la solution passe dans un premier temps du rouge au violet, traduisant l'agrégation des nanoparticules, puis elle devient turbide du fait du polymère libre en solution. Cet assemblage réversible est sensible à différents paramètres :

- L'augmentation de la force ionique du milieu supprime totalement l'agrégation des nanoparticules.
- La température d'agrégation des AuNPs augmente avec la concentration en polymère libre jusqu'à atteindre un maximum correspond à la concentration critique de recouvrement du polymère libre, avant de diminuer.
- La température d'agrégation des AuNPs augmente avec la masse molaire du polymère libre ou du polymère greffé.

Le mécanisme d'agrégation est expliqué par la déplétion et est induit par la qualité du solvant qui modifie la solubilité des chaînes de polymère greffées.

Dans le cas des nanoparticules hybrides stabilisées par des polymères polyzwitterioniques, une suite immédiate à ce travail serait d'étudier plus précisément les interactions mises en jeu dans ces systèmes complexes. Comme évoqué dans ce manuscrit, l'étude des interactions interparticules en présence de chaînes de polymère libre nous permettrait de confirmer l'utilisation du modèle de déplétion pour l'agrégation induite par la température des nanoparticules hybrides.



Perspectives

Outre son caractère fondamental, ce travail de thèse a déjà fait l'objet de quelques applications.

Le greffage des polymères DHLA-M1000 sur les AuNPs a fait l'objet d'une étude en RMN par Hanen Ben Sassi et François Ribot (du Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée de Paris). Ils ont étudié les coefficients de diffusion des AuNPs ainsi que des polymères seuls et ont prouvé le fort ancrage de la fonction dithiol à la surface des AuNPs forte, en montrant la non-présence de ligands libres en solution, comme observé dans le cas de monothiol.

Les nanoparticules d'or sont aujourd'hui envisagées dans de nombreuses applications biomédicales, pour le marquage et l'imagerie, le diagnostic, la thérapie par hyperthermie, radiothérapie, la délivrance de médicaments. Grâce à leurs propriétés physiques et leur "inertie" biologique, les AuNPs d'or sont aujourd'hui considérées comme des outils nanométriques de choix dans le domaine biomédical, non seulement pour l'imagerie, mais aussi pour la thérapie.

Dans ce but, des collaborations sont en cours avec différents laboratoires :

- le Laboratoire de Photonique Quantique et Moléculaire à l'École Centrale Paris – Bruno Palpant et Simona Laza, pour l'étude thermique des nanoparticules d'or en solution,
- le Laboratoire de Chimie Physique à l'Université Paris 11 – Cécile Sicard-Roselli et Hind Remita, pour la radiosensibilisation des AuNPs,
- le Laboratoire de Thermocinétique à l'Université de Nantes – Philippe Ben Abdallah, pour la modélisation du transfert de chaleur via la vouronne de polymère,
- le Laboratoire Pierre Süe au Commissariat à l'Énergie Atomique de Saclay – Marie Carrière, pour les tests de toxicité des nanoparticules d'or hybrides.

Le projet Nan'Onsen a pour but d'étudier la conversion de lumière en chaleur dans des nanoparticules d'or fonctionnalisées par des polymères thermosensibles et d'exploiter ce phénomène pour des applications biologiques comme la thérapie par hyperthermie locale. Cette technique permet de détruire de manière ciblée des cellules malades grâce à un rayonnement amené de l'extérieur. L'énergie lumineuse visible ou proche infrarouge est transmise à travers les tissus puis absorbée par les AuNPs métalliques qui la transforment en chaleur, celle-ci diffusant alors localement et détruisant les cellules en gardant intacts les tissus sains. L'étude portera également sur des nanobâtonnets dont la longueur de résonance plasmon de surface se situe dans le proche infrarouge, dans la fenêtre de transparence des tissus biologiques ($\sim 750-900$ nm).

Habituellement, les AuNPs sont fonctionnalisées par une molécule spécifique qui sert de vecteur permettant de cibler l'objet biologique visé. Cette étape indispensable peut néanmoins réduire l'efficacité du traitement, voire présenter un risque de toxicité. L'objectif dans ce projet est d'exploiter le mécanisme d'auto-assemblage des nano-objets hybrides en milieu liquide afin de minimiser la proportion de AuNPs fonctionnalisées par les molécules de ciblage. Le changement du caractère hydrophile en hydrophobe du polymère lors de son élévation photo-induite de température est mis en avant pour expliquer l'ancrage des nanohybrides sur la membrane cellulaire et leur auto-agrégation.

En vue d'applications biologiques des particules hybrides, une première étape d'étude toxicologique a été réalisée. Ces premiers résultats mettent en évidence une toxicité des polymères qui semble diminuer lors du greffage sur les nanoparticules.

A terme, l'or pourrait remplacer la chimiothérapie dans le traitement de certains cancers et ainsi éviter les effets secondaires de cette dernière.

Bibliographie

- [1] M. C. Daniel and D. Astruc, "Gold nanoparticles : Assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology," *Chem. Rev.* **104**(1), pp. 293–346, 2004.
- [2] R. A. Sperling, P. Rivera gil, F. Zhang, M. Zanella, and W. J. Parak, "Biological applications of gold nanoparticles," *Chem. Soc. Rev.* **37**(9), pp. 1896–1908, 2008.
- [3] E. Boisselier and D. Astruc, "Gold nanoparticles in nanomedicine : preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity," *Chem. Soc. Rev.* **38**(6), pp. 1759–1782, 2009.
- [4] P. Ghosh, G. Han, M. De, C. K. Kim, and V. M. Rotello, "Gold nanoparticles in delivery applications," *Adv. Drug Delivery Rev.* **60**(11), pp. 1307–1315, 2008.
- [5] C. K. Kim, P. Ghosh, and V. M. Rotello, "Multimodal drug delivery using gold nanoparticles," *Nanoscale* **1**(1), pp. 61–67, 2009.
- [6] P. Alivisatos, "The use of nanocrystals in biological detection," *Nat. Biotechnol.* **22**, pp. 47–52, 2004.
- [7] N. C. Tansil and Z. Q. Gao, "Nanoparticles in biomolecular detection," *Nanotoday* **1**(1), pp. 28–37, 2006.
- [8] N. L. Rosi and C. A. Mirkin, "Nanostructures in biodiagnostics," *Chem. Rev.* **105**(4), pp. 1547–1562, 2005.
- [9] P. K. Jain, I. H. El-Sayed, and M. A. El-Sayed, "Au nanoparticles target cancer," *Nanotoday* **2**(1), pp. 18–29, 2007.
- [10] M. Haruta, "Gold as a novel catalyst in the 21st century : Preparation, working mechanism and applications," *Gold Bull.* **37**(1-2), pp. 27–36, 2004.
- [11] J. M. Romo-Herrera, R. A. Alvarez-Puebla, and L. M. Liz-Marzan, "Controlled assembly of plasmonic colloidal nanoparticle clusters," *Nanoscale* **3**(4), pp. 1304–1315, 2011.
- [12] F. Westerlund and T. Bjornholm, "Directed assembly of gold nanoparticles," *Curr. Opin. Colloid Interface. Sci.* **14**(2), pp. 126–134, 2009.
- [13] M. Grzelczak, J. Vermant, E. M. Furst, and L. M. Liz-Marzan, "Directed self-assembly of nanoparticles," *ACS Nano* **4**(7), pp. 3591–3605, 2010.
- [14] Z. H. Nie, A. Petukhova, and E. Kumacheva, "Properties and emerging applications of self-assembled structures made from inorganic nanoparticles," *Nature Nanotechnology* **5**(1), pp. 15–25, 2010.
- [15] L. E. Euliss, S. G. Grancharov, S. O'Brien, T. J. Deming, G. D. Stucky, C. B. Murray, and G. A. Held, "Cooperative assembly of magnetic nanoparticles and block copolypeptides in aqueous media," *Nano Letters* **3**(11), pp. 1489–1493, 2003.

- [16] D. A. Walker, B. Kowalczyk, M. O. de la Cruz, and B. A. Grzybowski, "Electrostatics at the nanoscale," *Nanoscale* **3**(4), pp. 1316–1344, 2011.
- [17] C. Gerardin, N. Sanson, F. Bouyer, F. Fajula, J.-L. Putaux, M. Joanicot, and C. T., "Highly stable metal hydrous oxide colloids by inorganic polycondensation in suspension," *Angew. Chem. Int. Ed.* **42**(31), pp. 3681–3685, 2003.
- [18] J. F. Berret, A. Sehgal, M. Morvan, O. Sandre, A. Vacher, and M. Airiau, "Stable oxide nanoparticle clusters obtained by complexation," *J. Colloid Interface Sci.* **303**(1), pp. 315–318, 2006.
- [19] J. F. Berret, N. Schonbeck, F. Gazeau, D. El Kharrat, O. Sandre, A. Vacher, and M. Airiau, "Controlled clustering of superparamagnetic nanoparticles using block copolymers : Design of new contrast agents for magnetic resonance imaging," *J. Am. Chem. Soc.* **128**(5), pp. 1755–1761, 2006.
- [20] R. Shenhar and V. M. Rotello, "Nanoparticles : Scaffolds and building blocks," *Acc. Chem. Res.* **36**(7), pp. 549–561, 2003.
- [21] Y. Ofir, B. Samanta, and V. M. Rotello, "Polymer and biopolymer mediated self-assembly of gold nanoparticles," *Chem. Soc. Rev.* **37**(9), pp. 1814–1823, 2008.
- [22] R. Shenhar, T. B. Norsten, and V. M. Rotello, "Polymer-mediated nanoparticle assembly : Structural control and applications," *Adv. Mater.* **17**(6), pp. 657–669, 2005.
- [23] C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, R. C. Mucic, and J. J. Storhoff, "A DNA-based method for rationally assembling nanoparticles into macroscopic materials," *Nature* **382**(6592), pp. 607–609, 1996.
- [24] A. P. Alivisatos, K. P. Johnsson, X. G. Peng, T. E. Wilson, C. J. Loweth, M. P. Bruchez, and P. G. Schultz, "Organization of 'nanocrystal molecules' using DNA," *Nature* **382**(6592), pp. 609–611, 1996.
- [25] X. Y. Xu, N. L. Rosi, Y. H. Wang, F. W. Huo, and C. A. Mirkin, "Asymmetric functionalization of gold nanoparticles with oligonucleotides," *J. Am. Chem. Soc.* **128**(29), pp. 9286–9287, 2006.
- [26] R. C. Mucic, J. J. Storhoff, C. A. Mirkin, and R. L. Letsinger, "DNA-directed synthesis of binary nanoparticle network materials," *J. Am. Chem. Soc.* **120**(48), pp. 12674–12675, 1998.
- [27] F. W. Huo, A. K. R. Lytton-Jean, and C. A. Mirkin, "Asymmetric functionalization of nanoparticles based on thermally addressable DNA interconnects," *Adv. Mater.* **18**(17), pp. 2304–2306, 2006.
- [28] B. S. Kim, J. M. Qiu, J. P. Wang, and T. A. Taton, "Magnetomicelles : Composite nanostructures from magnetic nanoparticles and cross-linked amphiphilic block copolymers," *Nano Letters* **5**(10), pp. 1987–1991, 2005.
- [29] L. F. Zhang and A. Eisenberg, "Multiple morphologies of crew-cut aggregates of polystyrene-b-poly(acrylic acid) block-copolymers," *Science* **268**(5218), pp. 1728–1731, 1995.
- [30] K. Larson-Smith and D. C. Pozzo, "Scalable synthesis of self-assembling nanoparticle clusters based on controlled steric interactions," *Soft Matter* **7**(11), pp. 5339–5347, 2011.
- [31] J. Q. Zhuang, H. M. Wu, Y. A. Yang, and Y. C. Cao, "Supercrystalline colloidal particles from artificial atoms," *J. Am. Chem. Soc.* **129**(46), pp. 14166–14167, 2007.

- [32] R. J. Hickey, A. S. Haynes, J. M. Kikkawa, and S. J. Park, "Controlling the self-assembly structure of magnetic nanoparticles and amphiphilic block-copolymers : From micelles to vesicles," *J. Am. Chem. Soc.* **133**(5), pp. 1517–1525, 2011.
- [33] H. Ai, C. Flask, B. Weinberg, X. Shuai, M. D. Pagel, D. Farrell, J. Duerk, and J. M. Gao, "Magnetite-loaded polymeric micelles as ultrasensitive magnetic-resonance probes," *Adv. Mater.* **17**(16), pp. 1949–1952, 2005.
- [34] E. Poselt, S. Fischer, S. Foerster, and H. Weller, "Highly stable biocompatible inorganic nanoparticles by self-assembly of triblock-copolymer ligands," *Langmuir* **25**(24), pp. 13906–13913, 2009.
- [35] H. Yusuf, W. G. Kim, D. H. Lee, M. Aleshyna, A. G. Brolo, and M. G. Moffitt, "A hierarchical self-assembly route to three-dimensional polymer-quantum dot photonic arrays," *Langmuir* **23**(10), pp. 5251–5254, 2007.
- [36] Z. H. Nie, D. Fava, E. Kumacheva, S. Zou, G. C. Walker, and M. Rubinstein, "Self-assembly of metal-polymer analogues of amphiphilic triblock copolymers," *Nat. Mater.* **6**, pp. 609–614, 2007.
- [37] H. Zhang, J. S. Han, and B. Yang, "Structural fabrication and functional modulation of nanoparticle-polymer composites," *Adv. Funct. Mater.* **20**(10), pp. 1533–1550, 2010.
- [38] O. J. Cayre, N. Chagneux, and S. Biggs, "Stimulus responsive core-shell nanoparticles : synthesis and applications of polymer based aqueous systems," *Soft Matter* **7**(6), pp. 2211–2234, 2011.
- [39] M. A. C. Stuart, W. T. S. Huck, J. Genzer, M. Mueller, C. Ober, M. Stamm, G. B. Sukhorukov, I. Szleifer, V. V. Tsukruk, M. Urban, F. Winnik, S. Zauscher, I. Luzinov, and S. Minko, "Emerging applications of stimuli-responsive polymer materials," *Nat. Mater.* **9**(2), pp. 101–113, 2010.
- [40] T. Chen, R. Ferris, J. Zhang, R. Ducker, and S. Zauscher, "Stimulus-responsive polymer brushes on surfaces : Transduction mechanisms and applications," *Prog. Polym. Sci.* **35**(1-2), pp. 94–112, 2010.
- [41] M. Motornov, Y. Roiter, I. Tokarev, and S. Minko, "Stimuli-responsive nanoparticles, nanogels and capsules for integrated multifunctional intelligent systems," *Prog. Polym. Sci.* **35**(1-2), pp. 174–211, 2010.
- [42] D. Li, Q. He, and J. Li, "Smart core/shell nanocomposites : Intelligent polymers modified gold nanoparticles," *Adv. Colloid Interface Sci.* **149**(1-2), pp. 28–38, 2009.
- [43] D. X. Li, Q. He, Y. Cui, and J. B. Li, "Fabrication of pH-responsive nanocomposites of gold nanoparticles/poly(4-vinylpyridine)," *Chem. Mater.* **19**(3), pp. 412–417, 2007.
- [44] S. Si and T. K. Mandal, "pH-controlled reversible assembly of peptide-functionalized gold nanoparticles," *Langmuir* **23**(1), pp. 190–195, 2007.
- [45] J. Nam, N. Won, H. Jin, H. Chung, and S. Kim, "pH-induced aggregation of gold nanoparticles for photothermal cancer therapy," *J. Am. Chem. Soc.* **131**(38), pp. 13639–13645, 2009.
- [46] J. J. Tan, R. G. Liu, W. Wang, W. Y. Liu, Y. Tian, M. Wu, and Y. Huang, "Controlable aggregation and reversible pH sensitivity of AuNPs regulated by carboxymethyl cellulose," *Langmuir* **26**(3), pp. 2093–2098, 2010.

- [47] D. A. Walker and V. K. Gupta, "Reversible end-to-end assembly of gold nanorods using a disulfide-modified polypeptide," *Nanotechnology* **19**(43), pp. 1–9, 2008.
- [48] R. Klajn, J. F. Stoddart, and B. A. Grzybowski, "Nanoparticles functionalised with reversible molecular and supramolecular switches," *Chem. Soc. Rev.* **39**(6), pp. 2203–2237, 2010.
- [49] A. Housni and Y. Zhao, "Using polymers to photoswitch the aggregation state of gold nanoparticles in aqueous solution," *Langmuir* **26**(14), pp. 12366–12370, 2010.
- [50] J. Shan and H. Tenhu, "Recent advances in polymer protected gold nanoparticles : synthesis, properties and applications," *Chem. Comm.* , pp. 4580–4598, 2007.
- [51] I. Dimitrov, B. Trzebicka, A. H. E. Muller, A. Dworak, and C. B. Tsvetanov, "Thermosensitive water-soluble copolymers with doubly responsive reversibly interacting entities," *Prog. Polym. Sci.* **32**, pp. 1275–1343, 2007.
- [52] V. Aseyev, H. Tenhu, and F. M. Winnik, "Non-ionic thermoresponsive polymers in water," *Adv. Polymer Sci.* , pp. 1–61, 2011.
- [53] H. G. Schild, "Poly(N-isopropylacrylamide) - experiment, theory and application," *Prog. Polym. Sci.* **17**(2), pp. 163–249, 1992.
- [54] J. Raula, J. Shan, M. Nuopponen, A. Niskanen, H. Jiang, E. I. Kauppinen, and H. Tenhu, "Synthesis of gold nanoparticles grafted with a thermoresponsive polymer by surface-induced reversible-addition-fragmentation chain-transfer polymerization," *Langmuir* **19**(8), pp. 3499–3504, 2003.
- [55] J. Shan, M. Nuopponen, H. Jiang, E. I. Kauppinen, and H. Tenhu, "Preparation of poly(N-isopropylacrylamide)-monolayer-protected gold clusters : Synthesis methods, core size, and thickness of monolayer," *Macromolecules* **36**(12), pp. 4526–4533, 2003.
- [56] J. Shan, J. Chen, M. Nuopponen, and H. Tenhu, "Two phase transitions of poly(N-isopropylacrylamide) brushes bound to gold nanoparticles," *Langmuir* **20**(11), pp. 4671–4676, 2004.
- [57] M. Q. Zhu, L. Q. Wang, G. J. Exarhos, and A. D. Q. Li, "Thermosensitive gold nanoparticles," *J. Am. Chem. Soc.* **126**(9), pp. 2656–2657, 2004.
- [58] S. I. Yusa, K. Fukuda, T. Yamamoto, Y. Iwasaki, A. Watanabe, K. Akiyoshi, and Y. Morishima, "Salt effect on the heat-induced association behavior of gold nanoparticles coated with poly(N-isopropylacrylamide) prepared via reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT) radical polymerization," *Langmuir* **23**(26), pp. 12842–12848, 2007.
- [59] M. Heskins and J. E. Guillet, "Solution properties of poly (N-isopropylacrylamide)," *J. Macromol. Sci.-Part A* **2**(8), pp. 1441–1455, 1968.
- [60] H. Feil, Y. H. Bae, J. Feijen, and S. W. Kim, "Effect of comonomer hydrophilicity and ionization on the lower critical solution temperature of N-isopropylacrylamide copolymers," *Macromolecules* **26**(10), pp. 2496–2500, 1993.
- [61] G. Bokias, G. Staikos, and I. Iliopoulos, "Solution properties and phase behaviour of copolymers of acrylic acid with N-isopropylacrylamide : the importance of the intrachain hydrogen bonding," *Polymer* **41**(20), pp. 7399–7405, 2000.
- [62] J. E. Chung, M. Yokoyama, T. Aoyagi, Y. Sakurai, and T. Okano, "Effect of molecular architecture of hydrophobically modified poly(N-isopropylacrylamide) on the formation of thermoresponsive core-shell micellar drug carriers," *J. Control. Release* **53**(1-3), pp. 119–130, 1998.

- [63] E. S. Gil and S. A. Hudson, "Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates," *Prog. Polym. Sci.* **29**(12), pp. 1173–1222, 2004.
- [64] S. Sistach, M. Beija, V. Rahal, A. Brulet, J. D. Marty, M. Destarac, and C. Mingotaud, "Thermoresponsive amphiphilic diblock copolymers synthesized by MADIX/RAFT : Properties in aqueous solutions and use for the preparation and stabilization of gold nanoparticles," *Chem. Mater.* **22**(12), pp. 3712–3724, 2010.
- [65] J. Shan, Y. M. Zhao, N. Granqvist, and H. Tenhu, "Thermoresponsive properties of N-isopropylacrylamide oligomer brushes grafted to gold nanoparticles : Effects of molar mass and gold core size," *Macromolecules* **42**(7), pp. 2696–2701, 2009.
- [66] J. F. Lutz, "Thermo-switchable materials prepared using the OEGMA-platform," *Adv. Mater.* **23**(19), pp. 2237–2243, 2011.
- [67] J. F. Lutz, O. Akdemir, and A. Hoth, "Point by point comparison of two thermosensitive polymers exhibiting a similar LCST : Is the age of poly(NIPAM) over?," *J. Am. Chem. Soc.* **128**(40), pp. 13046–13047, 2006.
- [68] J. F. Lutz and A. Hoth, "Preparation of ideal PEG analogues with a tunable thermosensitivity by controlled radical copolymerization of 2-(2-methoxyethoxy)ethyl methacrylate and oligo(ethylene glycol) methacrylate," *Macromolecules* **39**(2), pp. 893–896, 2006.
- [69] J. F. Lutz, K. Weichenhan, O. Akdemir, and A. Hoth, "About the phase transitions in aqueous solutions of thermoresponsive copolymers and hydrogels based on 2-(2-methoxyethoxy)ethyl methacrylate and oligo(ethylene glycol) methacrylate," *Macromolecules* **40**(7), pp. 2503–2508, 2007.
- [70] C. Boyer, M. R. Whittaker, M. Luzon, and T. P. Davis, "Design and synthesis of dual thermoresponsive and antifouling hybrid polymer/gold nanoparticles," *Macromolecules* **42**(18), pp. 6917–6926, 2009.
- [71] C. Boyer, M. R. Whittaker, K. Chuah, J. Q. Liu, and T. P. Davis, "Modulation of the surface charge on polymer-stabilized gold nanoparticles by the application of an external stimulus," *Langmuir* **26**(4), pp. 2721–2730, 2010.
- [72] M. I. Gibson, D. Paripovic, and H. A. Klok, "Size-dependent LCST transitions of polymer-coated gold nanoparticles : Cooperative aggregation and surface assembly," *Adv. Mater.* **22**(42), pp. 4721–4725, 2010.
- [73] N. Cheng, A. A. Brown, O. Azzaroni, and W. T. S. Huck, "Thickness-dependent properties of polyzwitterionic brushes," *Macromolecules* **41**(17), pp. 6317–6321, 2008.
- [74] S. Kudaibergenov, W. Jaeger, and A. Laschewsky, "Polymeric betaines : Synthesis, characterization, and application," *Adv. Polymer Sci.* **201**, pp. 157–224, 2006.
- [75] P. K. Singh, V. K. Singh, and M. Singh, "Zwitterionic polyelectrolytes : A review," *E-Polymers*, p. 34, 2007.
- [76] Z. G. Estephan, J. A. Jaber, and J. B. Schlenoff, "Zwitterion-stabilized silica nanoparticles : Toward nonstick nano," *Langmuir* **26**(22), pp. 16884–16889, 2010.
- [77] R. Tatum and H. Fujihara, "Remarkably stable gold nanoparticles functionalized with a zwitterionic liquid based on imidazolium sulfonate in a high concentration of aqueous electrolyte and ionic liquid," *Chem. Comm.* (1), pp. 83–85, 2005.
- [78] L. L. Rouhana, J. A. Jaber, and J. B. Schlenoff, "Aggregation-resistant water-soluble gold nanoparticles," *Langmuir* **23**(26), pp. 12799–12801, 2007.

- [79] E. Muro, T. Pons, N. Lequeux, A. Fragola, N. Sanson, Z. Lenkei, and B. Dubertret, "Small and stable sulfobetaine zwitterionic quantum dots for functional live-cell imaging," *J. Am. Chem. Soc.* **132**(13), pp. 4556–4557, 2010.
- [80] F. Polzer, J. Heigl, C. Schneider, M. Ballauff, and O. V. Borisov, "Synthesis and analysis of zwitterionic spherical polyelectrolyte brushes in aqueous solution," *Macromolecules* **44**(6), pp. 1654–1660, 2011.
- [81] Q. Jin, J. P. Xu, J. Ji, and J. C. Shen, "Zwitterionic phosphorylcholine as a better ligand for stabilizing large biocompatible gold nanoparticles," *Chem. Comm.* (26), pp. 3058–3060, 2008.
- [82] Y. Ding, X. H. Xia, and H. S. Zhai, "Reversible assembly and disassembly of gold nanoparticles directed by a zwitterionic polymer," *Chem. Eur. J.* **13**(15), pp. 4197–4202, 2007.
- [83] A. Louai, D. Sarazin, G. Pollet, J. Francois, and F. Moreaux, "Properties of ethylene oxide-propylene oxide statistical copolymers in aqueous solution," *Polymer* **32**(4), pp. 703–712, 1991.
- [84] P. Alexandridis and T. A. Hatton, "Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) block copolymer surfactants in aqueous solutions and at interfaces : Thermodynamics, structure, dynamics, and modeling," *Colloid Surf. A-Physicochem. Eng. Asp.* **96**(1-2), pp. 1–46, 1995.
- [85] P. Alexandridis, J. F. Holzwarth, and T. A. Hatton, "Micellization of poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) triblock copolymers in aqueous copolymers in aqueous solutions : Thermodynamics of copolymers association," *Macromolecules* **27**(9), pp. 2414–2425, 1994.
- [86] C. Durand-Gasselien, M. Capelot, N. Sanson, and N. Lequeux, "Tunable and reversible aggregation of poly(ethylene oxide-st-propylene oxide) grafted gold nanoparticles," *Langmuir* **26**(14), pp. 12321–12329, 2010.
- [87] W. F. Polik and W. Burchard, "Static light-scattering from aqueous poly(ethylene oxide) solutions in the temperature-range 20-90 °C," *Macromolecules* **16**(6), pp. 978–982, 1983.
- [88] K. Podhajecka, *Associating water-soluble copolymers : the role of hydrophobic side-chains on the self-assembling properties of grafted macromolecules*. PhD Thesis, Université Paris 6, 2005.
- [89] M. Rubinstein and R. H. Colby, *Polymer Physics*, Oxford University Press, New-York, 2003.
- [90] W. B. Hou, M. Dasog, and R. W. J. Scott, "Probing the relative stability of thiolate- and dithiolate-protected Au monolayer-protected clusters," *Langmuir* **25**(22), pp. 12954–12961, 2009.
- [91] B. C. Mei, E. Oh, K. Susumu, D. Farrell, T. J. Mountziaris, and H. Mattoussi, "Effects of ligand coordination number and surface curvature on the stability of gold nanoparticles in aqueous solutions," *Langmuir* **25**(18), pp. 10604–10611, 2009.
- [92] L. O. Srisombat, S. S. Zhang, and T. R. Lee, "Thermal stability of mono-, bis-, and tris-chelating alkanethiol films assembled on gold nanoparticles and evaporated "flat" gold," *Langmuir* **26**(1), pp. 41–46, 2010.
- [93] G. Hermanson, *Bioconjugate techniques*, Academic Pr, 2008.

- [94] B. C. Mei, K. Susumu, I. L. Medintz, J. B. Delehanty, T. J. Mountziaris, and H. Mattoussi, "Modular poly(ethylene glycol) ligands for biocompatible semiconductor and gold nanocrystals with extended pH and ionic stability," *J. Mater. Chem.* **18**(41), pp. 4949–4958, 2008.
- [95] E. Oh, K. Susumu, R. Goswami, and H. Mattoussi, "One-phase synthesis of water-soluble gold nanoparticles with control over size and surface functionalities," *Langmuir* **26**(10), pp. 7604–7613, 2010.
- [96] N. R. Jana and X. G. Peng, "Single-phase and gram-scale routes toward nearly monodisperse Au and other noble metal nanocrystals," *J. Am. Chem. Soc.* **125**(47), pp. 14280–14281, 2003.
- [97] N. R. Jana, L. Gearheart, and C. J. Murphy, "Seeding growth for size control of 5-40 nm diameter gold nanoparticles," *Langmuir* **17**(22), pp. 6782–6786, 2001.
- [98] J. Turkevich, P. C. Stevenson, and J. Hillier, "A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold," *Discuss. Faraday Soc.* (11), pp. 55–75, 1951.
- [99] S. L. Madorsky and S. Straus, "Thermal degradation of polyethylene oxide and polypropylene oxide," *J. Polym. Sci.* **36**(130), pp. 183–194, 1959.
- [100] M. K. Corbierre, N. S. Cameron, and R. B. Lennox, "Polymer-stabilized gold nanoparticles with high grafting densities," *Langmuir* **20**(7), pp. 2867–2873, 2004.
- [101] A. Moores and F. Goettmann, "The plasmon band in noble metal nanoparticles : an introduction to theory and applications," *New J. Chem.* **30**(8), pp. 1121–1132, 2006.
- [102] K. L. Kelly, E. Coronado, L. L. Zhao, and G. C. Schatz, "The optical properties of metal nanoparticles : The influence of size, shape, and dielectric environment," *J. Phys. Chem. B* **107**(3), pp. 668–677, 2003.
- [103] P. Mulvaney, "Surface plasmon spectroscopy of nanosized metal particles," *Langmuir* **12**(3), pp. 788–800, 1996.
- [104] G. Mie, "Beiträge zur optik trüber medien, speziell kolloidaler metallösungen," *Ann. Phys.* **25**(3), pp. 377–445, 1908.
- [105] S. Link and M. A. El-Sayed, "Size and temperature dependence of the plasmon absorption of colloidal gold nanoparticles," *J. Phys. Chem. B* **103**(21), pp. 4212–4217, 1999.
- [106] A. Henglein, "Radiolytic preparation of ultrafine colloidal gold particles in aqueous solution : Optical spectrum, controlled growth, and some chemical reactions," *Langmuir* **15**(20), pp. 6738–6744, 1999.
- [107] J. Brandrup, E. H. Immergut, and E. A. Grulke, *Polymer Handbook*, John Wiley and Sons, New-York, 4 ed., 1999.
- [108] C. P. Collier, R. J. Saykally, J. J. Shiang, S. E. Henrichs, and J. R. Heath, "Reversible tuning of silver quantum dot monolayers through the metal-insulator transition," *Science* **277**(5334), pp. 1978–1981, 1997.
- [109] F. E. Bailey and R. W. Callard, "Some properties of poly(ethylene oxide) in aqueous solution," *J. Appl. Polym. Sci.* **1**(1), pp. 56–62, 1959.
- [110] P. C. Hiemenz and R. Rajagopalan, *Principles of colloid and surface chemistry*, Marcel Dekker Inc., New-York, 3 ed., 1997.

- [111] M. Daoud and J. P. Cotton, "Star shaped polymers - a model for the conformation and its concentration-dependence," *J. Phys.* **43**(3), pp. 531–538, 1982.
- [112] R. L. Xu, M. A. Winnik, G. Riess, B. Chu, and M. D. Croucher, "Micellization of polystyrene poly(ethylene oxide) block copolymers in water .5. A test of the star and mean-field models," *Macromolecules* **25**(2), pp. 644–652, 1992.
- [113] B. Zhao and L. Zhu, "Mixed polymer brush-grafted particles : A new class of environmentally responsive nanostructured materials," *Macromolecules* **42**(24), pp. 9369–9383, 2009.
- [114] L. M. Liz-Marzan, "Tailoring surface plasmons through the morphology and assembly of metal nanoparticles," *Langmuir* **22**, pp. 32–41, 2006.
- [115] X. H. Huang, S. Neretina, and M. A. El-Sayed, "Gold nanorods : From synthesis and properties to biological and biomedical applications," *Adv. Mater.* **21**(48), pp. 4880–4910, 2009.
- [116] C. J. Murphy, T. K. San, A. M. Gole, C. J. Orendorff, J. X. Gao, L. Gou, S. E. Hunyadi, and T. Li, "Anisotropic metal nanoparticles : Synthesis, assembly, and optical applications," *J. Phys. Chem. B* **109**(29), pp. 13857–13870, 2005.
- [117] J. Perez-Juste, I. Pastoriza-Santos, L. M. Liz-Marzan, and P. Mulvaney, "Gold nanorods : Synthesis, characterization and applications," *Coord. Chem. Rev.* **249**(17-18), pp. 1870–1901, 2005.
- [118] P. K. Jain, S. Eustis, and M. A. El-Sayed, "Plasmon coupling in nanorod assemblies : Optical absorption, discrete dipole approximation simulation, and exciton-coupling model," *J. Phys. Chem. B* **110**(37), pp. 18243–18253, 2006.
- [119] K. Liu, N. N. Zhao, and E. Kumacheva, "Self-assembly of inorganic nanorods," *Chem. Soc. Rev.* **40**(2), pp. 656–671, 2011.
- [120] T. K. Sau and C. J. Murphy, "Seeded high yield synthesis of short Au nanorods in aqueous solution," *Langmuir* **20**(15), pp. 6414–6420, 2004.
- [121] C. Durand-Gasselien, N. Sanson, and N. Lequeux, "Reversible controlled assembly of thermosensitive polymer-coated gold nanoparticles," *Langmuir* (soumis), 2011.
- [122] F. Tiberg, M. Malmsten, P. Linse, and B. Lindman, "Kinetic and equilibrium aspects of block copolymer adsorption," *Langmuir* **7**(11), pp. 2723–2730, 1991.
- [123] T. Nicolai, O. Colombani, and C. Chassenieux, "Dynamic polymeric micelles versus frozen nanoparticles formed by block copolymers," *Soft Matter* **6**(14), pp. 3111–3118, 2010.
- [124] R. Zana, C. Marques, and A. Johner, "Dynamics of micelles of the triblock copolymers poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) in aqueous solution," *Adv. Colloid Interface Sci.* **123**, pp. 345–351, 2006.
- [125] R. Ganguly, M. Kumbhakar, and V. K. Aswal, "Time dependent growth of the block copolymer P123 micelles near cloud point : Employing heat cycling as a tool to form kinetically stable wormlike micelles," *J. Phys. Chem. B* **113**(28), pp. 9441–9446, 2009.
- [126] G. E. Newby, I. W. Hamley, S. M. King, C. M. Martin, and N. J. Terrill, "Structure, rheology and shear alignment of Pluronic block copolymer mixtures," *J. Colloid Interface Sci.* **329**(1), pp. 54–61, 2009.

- [127] R. Contreras-Caceres, A. Sanchez-Iglesias, M. Karg, I. Pastoriza-Santos, J. Perez-Juste, J. Pacifico, T. Hellweg, A. Fernandez-Barbero, and L. M. Liz-Marzan, "Encapsulation and growth of gold nanoparticles in thermoresponsive microgels," *Adv. Mater.* **20**(9), pp. 1666–1670, 2008.
- [128] E. Hecht and H. Hoffmann, "Kinetics and calorimetric investigations on micelle formation of block-copolymers of the poloxamer type," *Colloid Surf. A-Physicochem. Eng. Asp.* **96**(1-2), pp. 181–197, 1995.
- [129] P. Petrov, J. Y. Yuan, K. Yoncheva, A. H. E. Muller, and C. B. Tsvetanov, "Wormlike morphology formation and stabilization of "Pluronic P123" micelles by solubilization of pentaerythritol tetraacrylate," *J. Phys. Chem. B* **112**(30), pp. 8879–8883, 2008.
- [130] S. Y. Jiang and Z. Q. Cao, "Ultralow-fouling, functionalizable, and hydrolyzable zwitterionic materials and their derivatives for biological applications," *Adv. Mater.* **22**(9), pp. 920–932, 2010.
- [131] A. B. Lowe and C. L. McCormick, "Synthesis and solution properties of zwitterionic polymers," *Chem. Rev.* **102**(11), pp. 4177–4189, 2002.
- [132] D. N. Schulz, D. G. Peiffer, P. K. Agarwal, J. Larabee, J. J. Kaladas, L. Soni, B. Handwerker, and R. T. Garner, "Phase behaviour and solution properties of sulfobetaine polymers," *Polymer* **27**(11), pp. 1734–1742, 1986.
- [133] P. Mary, D. D. Bendejacq, M. P. Labeau, and P. Dupuis, "Reconciling low- and high-salt solution behavior of sulfobetaine polyzwitterions," *J. Phys. Chem. B* **111**(27), pp. 7767–7777, 2007.
- [134] C. L. McCormick and A. B. Lowe, "Aqueous RAFT polymerization : Recent developments in synthesis of functional water-soluble (co)polymers with controlled structures," *Acc. Chem. Res.* **37**(5), pp. 312–325, 2004.
- [135] A. R. Shultz and P. J. Flory, "Phase equilibria in polymer solvent systems," *J. Am. Chem. Soc.* **74**(19), pp. 4760–4767, 1952.
- [136] A. Z. Niu, D. J. Liaw, H. C. Sang, and C. Wu, "Light-scattering study of a zwitterionic polycarboxybetaine in aqueous solution," *Macromolecules* **33**(9), pp. 3492–3494, 2000.
- [137] P. Jenkins and M. Snowden, "Depletion flocculation in colloidal dispersions," *Adv. Colloid Interface Sci.* **68**, pp. 57–96, 1996.
- [138] G. J. Fleer, J. H. M. H. Scheutjens, and B. Vincent, "The stability of dispersions of hard spherical-particles in the presence of nonadsorbing polymer," *ACS Symp. Ser.* **240**, pp. 245–263, 1984.
- [139] A. Jones and B. Vincent, "Depletion flocculation in dispersions of sterically-stabilized particles .2. modifications to theory and further-studies," *Colloids Surf.* **42**(1-2), pp. 113–138, 1989.
- [140] B. Vincent, J. Edwards, S. Emmett, and A. Jones, "Depletion flocculation in dispersions of sterically-stabilized particles (soft spheres)," *Colloids Surf.* **18**(2-4), pp. 261–281, 1986.
- [141] S. Prahl, "Mie scattering calculator." http://omlc.ogi.edu/calc/mie_calc.html.

Annexe A

Techniques expérimentales utilisées

A.1 Spectroscopie UV-visible

Les mesures d'absorbance ont été effectuées à différentes températures dans une cuve en quartz de 10 mm de trajet optique avec un spectrophotomètre UV-visible Hewlett-Packard 8453, dans une gamme de longueurs d'onde de 200 à 1100 nm et équipé d'un pelletier contrôlant la température ($\pm 0,1$ °C).

Calcul de la concentration en nanoparticules à partir du spectre UV d'une solution de AuNPs :

Les informations suivantes sont entrées sur le site de Mie Scattering Calculator [141].

- Diamètre de sphère = diamètre des AuNPs en μm (mesuré en MET),
- Longueur d'onde = 0,400 μm ,
- Indice de réfraction dans le milieu = 1,34 pour l'eau,
- Indice réel de sphère = 1,47,
- Indice imaginaire de réfraction de l'or = -1,952.

Avec toutes ces données, le programme calcule la section efficace d'extinction τ en μm^2 .

Nous calculons ensuite la concentration molaire C_{NP} en utilisant la formule de Beer-Lambert :

$$C_{NP} = 10^{11} \frac{A \cdot \ln 10}{N_a \cdot \tau} \quad (\text{A.1})$$

où N_a est le nombre d'Avogadro ($N_a = 6,02 \cdot 10^{23}$ mol⁻¹) et A est l'absorbance à 0,400 μm , pour une épaisseur de cuve de 1 cm.

Relation entre la concentration en or C_{Au} et la concentration en nanoparticules C_{NP} :

$$C_{Au} = \frac{n_{Au}}{V} \text{ avec } n_{Au} = \frac{m_{Au}}{M_{Au}} \text{ et } m_{Au} = d_{Au} \cdot V_{Au}$$

$$C_{Au} = \frac{d_{Au} \cdot V_{Au}}{M_{Au} \cdot V} \text{ avec } V_{Au} = nb_{NP} \cdot V_{NP} \text{ et } nb_{NP} = n_{NP} \cdot N_a$$

$$C_{Au} = \frac{d_{Au} \cdot n_{NP} \cdot V_{NP} \cdot N_a}{M_{Au} \cdot V} \text{ avec } V_{NP} = \frac{4}{3} \pi R_c^3 \text{ et } C_{NP} = \frac{n_{NP}}{V}$$

$$C_{Au} = \frac{4 \pi R_c^3 \cdot d_{Au} \cdot N_a}{3 M_{Au}} C_{NP} \quad (\text{A.2})$$

avec $M_{Au} = 196,97 \text{ g.mol}^{-1}$, $N_a = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$, $d_{Au} = 19300 \text{ g.dm}^{-3}$ et R_c en dm.

Détermination d'un point de trouble :

Les diagrammes de phase des polymères à LCST ou à UCST dans l'eau ont été déterminés par spectroscopie UV-visible avec la méthode de "point de trouble". Pour cela, l'intensité transmise est mesurée en fonction de la température. Pour une concentration donnée (en pourcentage massique), nous définissons le point de trouble, correspondant à la température de transition de phase T_c , comme étant la température à laquelle l'intensité transmise atteint 50 % de l'intensité incidente.

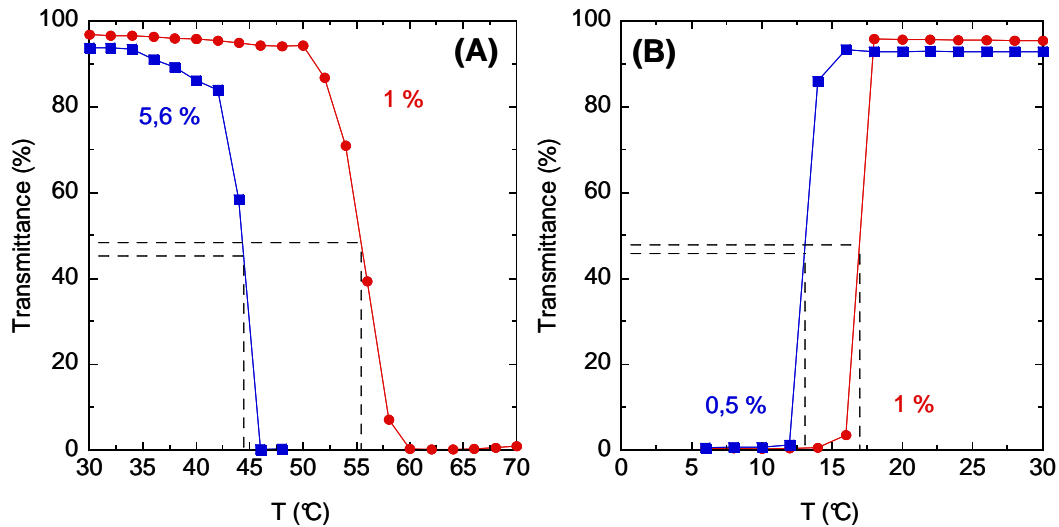


FIGURE A.1 – Transmittance en fonction de la température pour différents pourcentages massiques en polymère pour (A) la Jeffamine M600 (LCST), (B) le PSPP70k (UCST).

A.2 Chromatographie d'exclusion stérique (SEC)

Les mesures de Chromatographie d'Exclusion Stérique (SEC) ont été obtenues sur un chromatographe Viscotek GPCMax VE2001, équipé d'un détecteur UV Viscotek 2501 et d'un triple détecteur Viscotek TDA 302. Les masses molaires absolues (M_w) mesurées ont été utilisées pour évaluer l'indice de polymolécularité (I_p) des différents polymères. Les mesures de SEC des Jeffamines dans une solution aqueuse de LiNO_3 à 0,5 M et

des polyzwitterions dans une solution aqueuse de NaNO_3 à 0,5 M ont été effectuées à 25 °C avec un système de libération de solvant programmable Waters 590, équipé d'un réfractomètre différentiel Waters 410 (colonnes de gel de silice Shodex et calibration par des étalons de poly(oxyde d'éthylène)).

A.3 Résonance Magnétique Nucléaire (RMN ^1H)

Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés sur un appareil Bruker de 400 MHz dans le chloroforme deutéré (CDCl_3) pour les Jeffamines et dérivés, et dans l'eau deutérée (D_2O) pour les polyzwitterions.

A.4 MALDI-TOF

La spectroscopie de masse couplant une source d'ionisation laser assistée par une matrice (MALDI, Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation) et un analyseur à temps de vol (TOF, Time-Of-Flight) a été effectuée sur un spectromètre de masse à temps de vol PerSeptive Biosystems Voyager Elite avec un potentiel d'accélération de 20 kV, équipé d'un laser N (337 nm). Des standards de polystyrène ont été utilisés pour la calibration.

A.5 Spectroscopie Infra-Rouge (IR)

Les spectres Infra-Rouge (IR) ont été effectués avec un spectromètre FTIR Magna-IR 560, équipé d'une source haute énergie Ever-Glo, un miroir semi-réfléchissant XT-KBr pour une gamme spectrale de 11000 à 375 cm^{-1} , et un détecteur MCT. Les spectres ont été enregistrés avec une résolution de 4 cm^{-1} et une accumulation de 32 scans.

A.6 Analyse ThermoGravimétrique (ATG)

L'analyse thermogravimétrique (ATG) a été effectuée à partir d'un analyseur SDT 2960 de TA Instruments, équipé d'un système de flux de gaz. Les AuNPs ont été traitées sous flux d'azote avec une rampe de température de 10 $^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ jusqu'à 600 $^\circ\text{C}$, après un isotherme à 100 $^\circ\text{C}$ pour éliminer le solvant.

Calcul de la densité de greffage du polymère greffé sur la nanoparticule :

$$D_g = \frac{n_{ch}}{S_{tot}}$$

où n_{ch} est le nombre total de chaînes de polymère greffées :

$$n_{ch} = \frac{m_{pol}}{M_{pol}} N_a$$

(m_{pol} est la masse de polymère greffé, M_{pol} la masse molaire du polymère greffé, et N_a le nombre d'Avogadro)

et S_{tot} est la surface totale d'or : $S_{tot} = nb_{NP} \cdot S_{NP}$, avec S_{NP} la surface d'or d'une nanoparticule : $S_{NP} = 4\pi R_c^2$, R_c est le rayon de la nanoparticule en nm, mesuré en MET, et nb_{NP} le nombre total en nanoparticules :

$$nb_{NP} = \frac{V_{tot}}{V_{NP}}$$

V_{NP} est le volume d'une sphère d'or :

$$V_{NP} = \frac{4}{3}\pi R_c^3$$

V_{tot} est le volume total en or :

$$V_{tot} = \frac{m_{Au}}{d_{Au}}$$

(m_{Au} est la masse en or et d_{Au} est la densité de l'or, $d_{Au} = 19\,300 \text{ g.L}^{-1}$).

Finalement, la formule de la densité de greffage se simplifie par :

$$D_g = \frac{m_{pol} \cdot N_a \cdot R_c \cdot d_{Au}}{3M_{pol} \cdot m_{Au}} \quad (\text{A.3})$$

L'ATG mesure la masse initiale des nanoparticules d'or, c'est-à-dire la masse de l'or avec le polymère greffé, ainsi que la masse des nanoparticules après décomposition du polymère. Ces deux données permettent ainsi de remonter à m_{Au} et à m_{pol} , et de calculer D_g .

A.7 Diffusion dynamique de la lumière (DLS)

La diffusion dynamique de la lumière (DLS) a été effectuée sur un goniomètre CGS-3 équipé d'un laser HeNe à 633 nm et d'un corrélateur ALV/LSE-5003. Tous les échantillons ont été filtrés avec des filtres Millipore de 0,2 μm . Les échantillons ont été équilibrés dans l'appareil à différentes températures pendant 10 min, avant la mesure. Les données ont été collectées en mesurant les fluctuations de l'intensité de la lumière diffusée à un angle de 90°. La distribution de taille hydrodynamique a été obtenue en utilisant un algorithme CONTIN et représentée en pourcentage de l'intensité diffusée.

Détermination du rayon hydrodynamique par la loi de Stokes-Einstein : exemple des AuNP6@DHLA-M1000

Des mesures de 120 s d'autocorrélation de l'intensité diffusée du laser sont effectuées à 25 °C pour des angles de 30° à 150° avec un pas de 15°, sur une solution de AuNP6@DHLA-M1000. Par le modèle exponentiel, nous déterminons ensuite le temps de corrélation τ de

la fonction d'auto-corrélation pour chaque angle. Ce temps peut être relié au vecteur d'onde q (en nm^{-1}) qui est défini par :

$$q = \frac{4\pi n}{\lambda} \sin\left(\frac{\theta}{2}\right) \quad (\text{A.4})$$

où n est l'indice de l'eau ($n = 1,332$), λ la longueur d'onde du laser ($\lambda = 632,8 \text{ nm}$) et θ l'angle de diffusion (en rad).

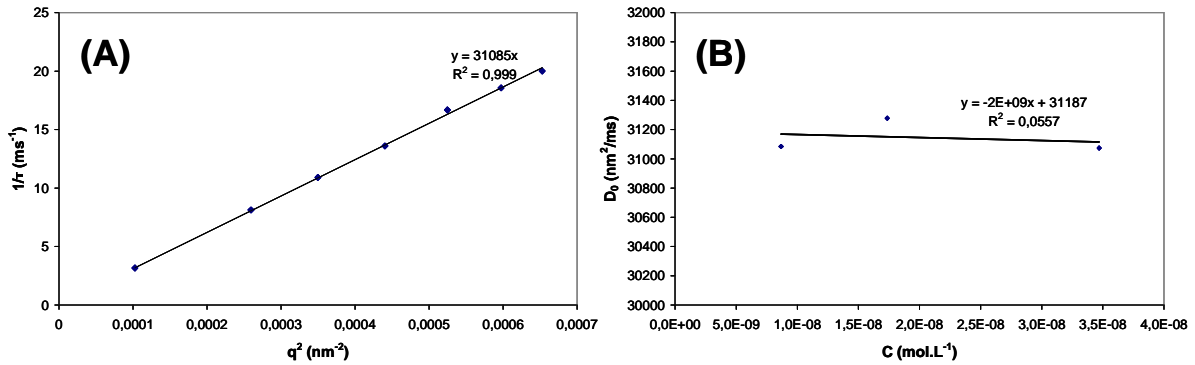


FIGURE A.2 – (A) Inverse du temps de corrélation en fonction du vecteur d'onde, (B) Coefficient de diffusion en fonction de la concentration de la solution de AuNP6@DHLA-M1000.

Sur la Figure A.2 (A), le tracé de $1/\tau$ en fonction de q^2 donne une droite de pente $D_0 = 31094 \text{ nm}^2.\text{ms}^{-1}$ pour une concentration en particules de $3,47.10^{-8} \text{ mol.L}^{-1}$, ce qui correspond à un régime diffusif :

$$\frac{1}{\tau} = D_0.q^2 \quad (\text{A.5})$$

La même procédure est suivie pour deux autres concentrations en AuNPs. Puis le coefficient de diffusion moyen est déterminé par extrapolation à concentration nulle (voir Figure A.2 (B)). Nous trouvons $D_0 = 31187 \text{ nm}^2.\text{ms}^{-1}$.

Le rayon hydrodynamique R_h (en nm) est ainsi déduit par la formule suivante :

$$R_h = \frac{k_B.T.10^{27}}{6\pi\eta.D_0} \quad (\text{A.6})$$

où k_B est la constante de Boltzman ($k_B = 1,38.10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$), T la température (en K) et η la viscosité de l'eau ($\eta = 0,89 \text{ cp}$ à 295 K).

Nous obtenons $R_h = 7,9 \text{ nm}$ pour les AuNP6@DHLA-M1000.

Par la suite, toutes les mesures sont réalisées à un seul angle $\theta = 90^\circ$, sans effectuer de dilution.

A.8 Microscopie électronique en transmission (MET, HRMET)

Les images de Microscopie Électronique en Transmission (MET) ont été acquises sur un microscope JEOL 100CX, opérant à une tension d'accélération de 80 kV.

Les images de Microscopie Électronique à Transmission Haute Résolution (HRMET) ont été effectuées avec un microscope à canon de champ d'électrons JEOL 2010n opérant à une tension d'accélération de 200 kV. Les échantillons ont été préparés en déposant une goutte de solution sur une grille de cuivre ultrafine (300 mesh) recouverte de Formvar/carbone, puis séché à l'air. Les distributions de taille de particules ont été calculées à l'aide du logiciel ImageJ sur une centaine d'objets.

A.9 Zetapotentiométrie

Les mesures de potentiels zeta (ζ) des AuNPs ont été déterminés à l'aide d'un Nanosizer ZS (Malvern, Worcestershire, UK).

Annexe B

Caractérisation des polymères

B.1 MALDI-TOF

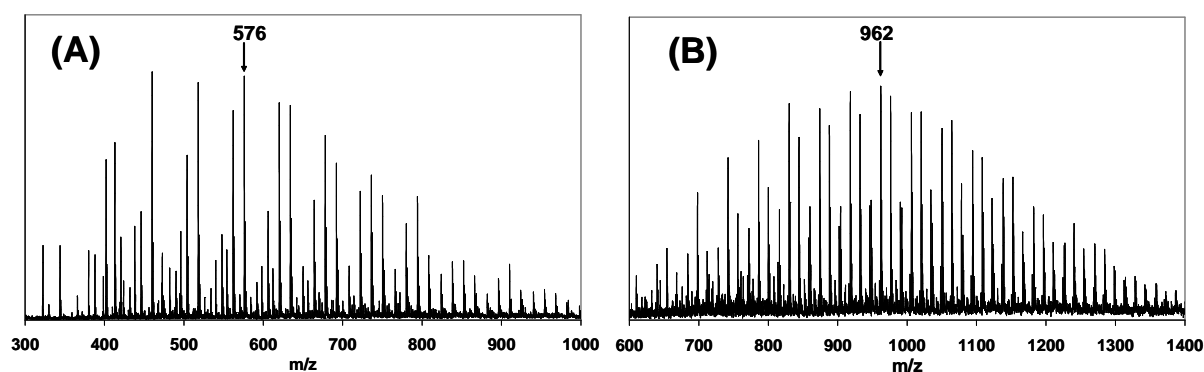


FIGURE B.1 – Spectres MALDI-TOF de (A) la Jeffamine M600 et (B) la Jeffamine M1000.

B.2 SEC

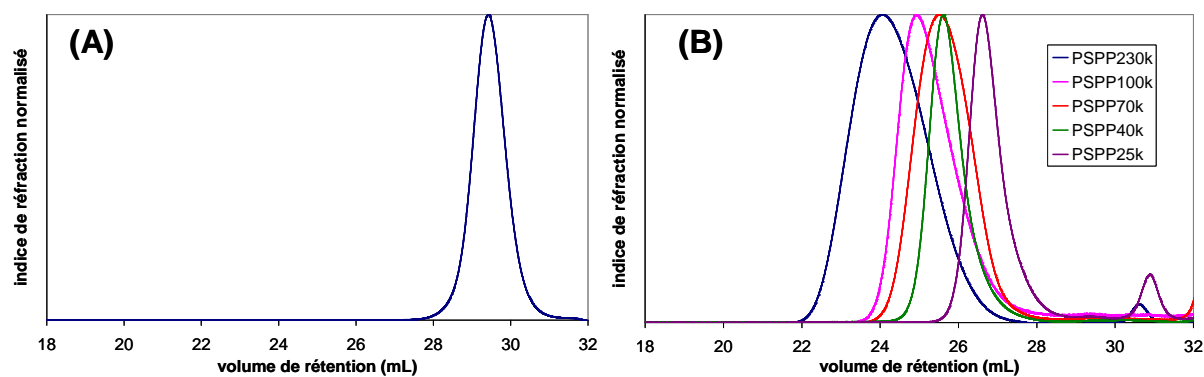


FIGURE B.2 – Distributions des volumes d'élution, déterminés en SEC, (A) de la Jeffamine M1000 et (B) des polyzwitterions PSPP synthésés.

Annexe C

Synthèse des ligands

C.1 DHLA-Jeffamine

TA-M1000.

Réactifs.

Nom du produit	Formule	Notation	M (g.mol ⁻¹)	Origine
M1000	EO ₁₉ - <i>st</i> -PO ₃ -NH ₂	M1000	1000	Huntsman
M600	EO- <i>st</i> -PO ₉ -NH ₂	M600	600	Huntsman
4-(<i>N,N</i> -diméthylamino)-pyridine	C ₇ H ₁₀ N ₂	DMAP	122,17	Sigma-Aldrich
<i>N,N'</i> -dicyclohexycarbodiimide	C ₁₃ H ₂₂ N ₂	DCC	206,33	Sigma-Aldrich
Acide thioctique	C ₈ H ₁₄ O ₂ S ₂	TA	206,22	Sigma-Aldrich
Borohydrure de sodium	NaBH ₄	NaBH ₄	37,83	Alfa Aesar

Mode opératoire. Le couplage peptidique de l'acide thioctique avec les polymères Jeffamines M1000 et M600 est préparé selon la procédure décrite par Mei *et al.* [94].

Typiquement, 20 g de M1000 (20 mmol, 1 eq), 1,22 g de DMAP (10 mmol, 0,5 eq), 4,13 g de DCC (20 mmol, 1 eq) et 150 mL de CH₂Cl₂ sont mélangés dans un ballon de 500 mL surmonté d'une ampoule de coulée. Le tout est agité à 0 °C dans un bain de glace sous N₂ pendant 15 min. 4,12 g de TA (20 mmol, 1 eq), dissous dans 15 mL de CH₂Cl₂, sont ajoutés goutte à goutte à l'aide de l'ampoule de coulée (pendant 30 min). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 2 h à 0°C, puis il est lentement réchauffé à température ambiante, et laissé sous agitation tout la nuit sous N₂.

Purification. Le mélange est filtré sur papier filtre pour éliminer l'urée. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif (25 °C, 350 mbar), le mélange réactionnel est dilué avec 100 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ et le produit brut est extrait par CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Les phases organiques extraites sont réunies, séchées sur MgSO₄ et filtrées, puis le solvant est évaporé (60 °C, 350 mbar). Le produit brut est purifié sur colonne chromatographique sur gel de silice, suivie en chromatographie sur couche mince (CCM),

avec d'abord l'éluant acétate d'éthyle:hexane (90:10 v/v) pour éliminer rapidement un premier sous-produit et ensuite avec l'éluant CH_2Cl_2 :MeOH (90:10 v/v) pour éliminer la Jeffamine M1000 libre afin d'obtenir une huile jaune (rendement $\sim 60\%$). La CCM du produit (éluant CH_2Cl_2 :MeOH (90:10 v/v)) donne $R_f \sim 0,55$.

Caractérisation. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 3,66-3,40 (m), 3,35 (s, 3H), 3,18-3,05 (m, 2H), 2,48-2,32 (m, 3H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,75-1,59 (m, 4H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,24-1,05 ppm (m).

TA-M600.

La même procédure est utilisée pour préparer TA-M600.

Caractérisation. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 3,68-3,38 (m), 3,35 (s, 3H), 3,21-3,09 (m, 2H), 2,50-2,27 (m, 3H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 4H), 1,51-1,46 (m, 2H), 1,22-1,16 ppm (m).

DHLA-M1000.

1 g de TA-M1000 (0,83 mmol, 1 eq) est redispersé dans un mélange de 3 mL de MeOH et de 6 mL de H_2O dans un ballon de 50 mL. Le tout est agité sous N_2 et refroidi à $0\text{ }^\circ\text{C}$ dans un bain de glace. 62,8 mg de NaBH_4 (1,66 mmol, 2 eq) sont dissous dans 6 mL de H_2O . La solution est injectée lentement dans le mélange réactionnel, qui est laissé sous agitation pendant 2 h à $0\text{ }^\circ\text{C}$ puis 1 h à température ambiante.

Purification. Le mélange est extrait par CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 et filtrées, puis le solvant est évaporé pour obtenir une huile transparente (rendement $\sim 81\%$).

Caractérisation. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 3,67-3,77 (m), 3,35 (s, 3H), 3,17-3,05 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,50-2,35 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 4H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,36-1,27 (m, 2H), 1,22-1,06 ppm (m).

DHLA-M600.

1 g de TA-M600 (1,25 mmol, 1 eq) est redispersé dans 10 mL de EtOH dans un ballon de 50 mL. Le tout est agité sous N_2 et refroidi à $0\text{ }^\circ\text{C}$ dans un bain de glace. 141,9 mg de NaBH_4 (1,36 mmol, 3 eq) sont dissous dans 7,5 mL de H_2O . La solution est injectée lentement dans le mélange réactionnel, qui est laissé sous agitation pendant 2 h à $0\text{ }^\circ\text{C}$ puis 1 h à température ambiante.

Purification. Le mélange est extrait par CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 et filtrées, puis le solvant est évaporé pour obtenir une huile transparente (rendement $\sim 93\%$).

Caractérisation. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 3,68-3,47 (m), 3,43 (s, 3H), 3,25-3,1 (m, 2H), 2,9-2,7 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,0-1,9 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 4H), 1,52-1,48 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H), 1,28-1,11 ppm (m).

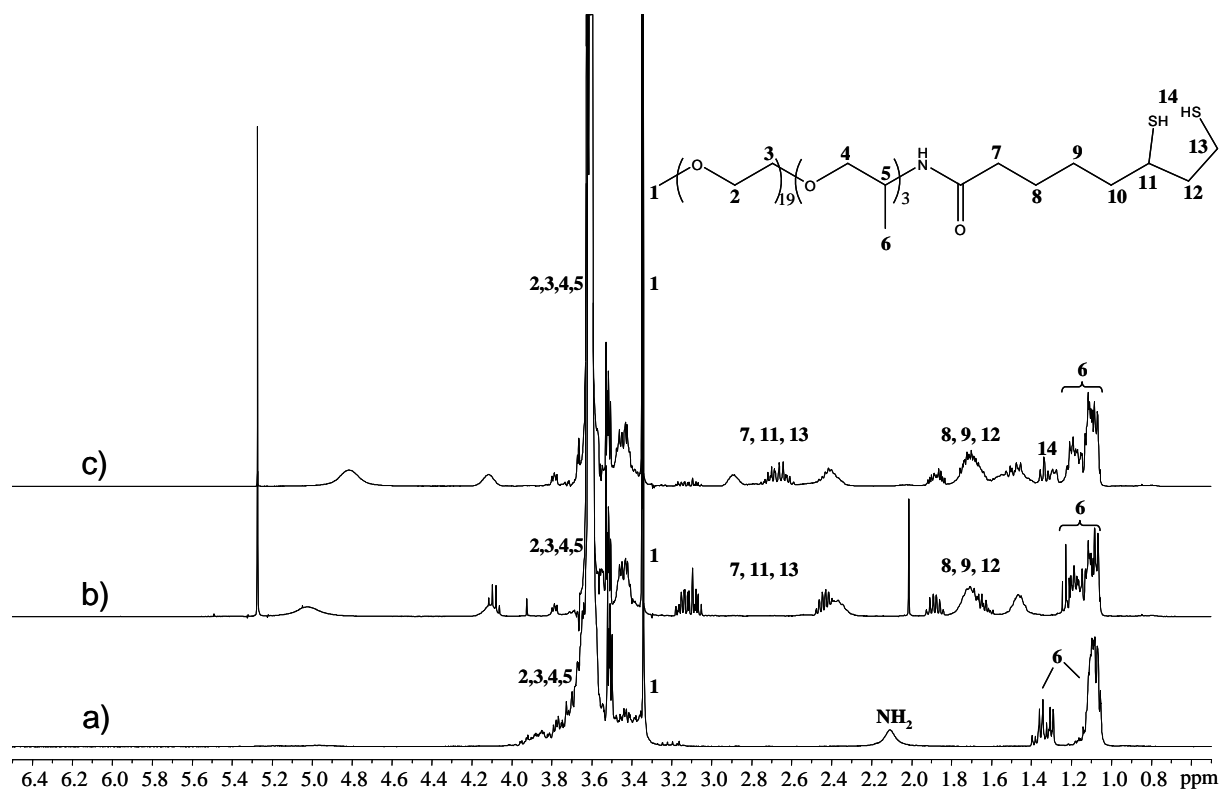


FIGURE C.1 – Spectres RMN ^1H de (a) Jeffamine M1000, (b) TA-M1000 et (c) DHLA-M1000 dans CDCl_3 .

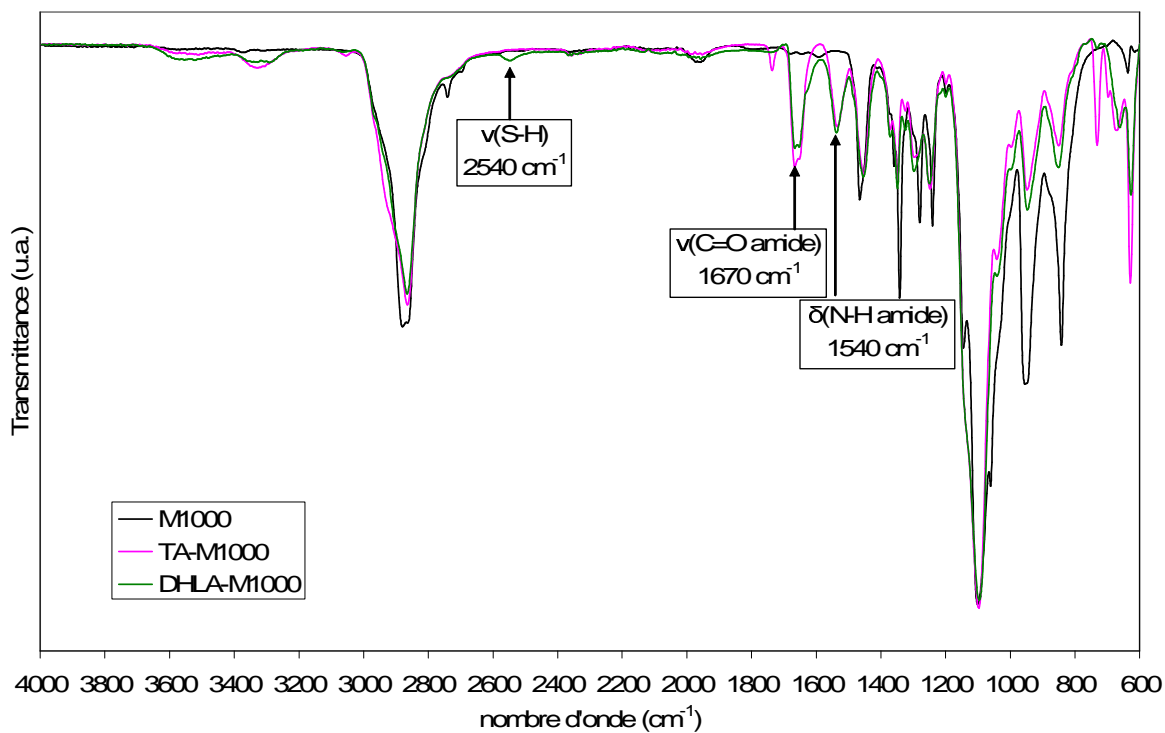


FIGURE C.2 – Spectres IR de la Jeffamine M1000, TA-M1000 et DHLA-M1000.

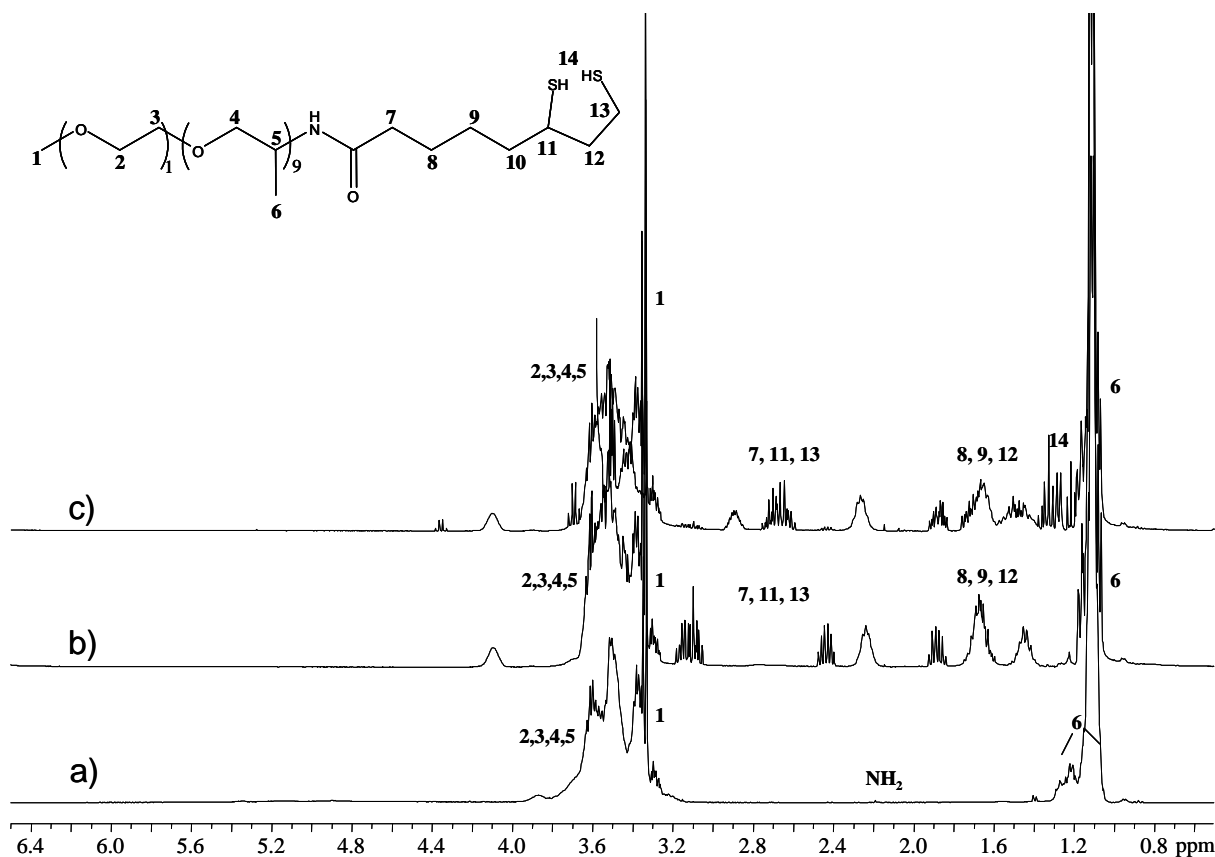


FIGURE C.3 – Spectres RMN ^1H de (a) Jeffamine M600, (b) TA-M600 et (c) DHLA-M600 dans CDCl_3 .

C.2 Polyzwitterions PSPP

Calcul des quantités de réactifs pour une masse M_n de polymère visée :

$$M_n = DP_n \cdot M_{SPP} + M_{RAFT}$$

$$\text{avec } DP_n = \frac{n_{SPP}}{n_{RAFT}}$$

La quantité d'agent de transfert à utiliser n_{RAFT} en est déduit, connaissant la quantité de monomères n_{SPP} qui est pesée au départ. La quantité de V50 est fixée à 0,1 % en mol de SPP.

PSPP25k, PSPP40k, PSPP70k, PSPP100k et PSPP230k.

Réactifs.

Nom du produit	Formule	Notation	M (g.mol ⁻¹)	Origine
PropylSulfonate diméthylammonium Propylméthacrylate	C ₁₂ H ₂₄ O ₃ N ₂ S	SPP	292,4	Raschig
Acide 4-cyanopentanoïque dithiobenzoate	C ₁₃ H ₁₃ O ₂ NS ₂	RAFT	279,4	LCP (J. Rieger)
2,2'-azobis(2- méthylpropionamide)dihydrochlorure	C ₈ H ₁₈ N ₆ , 2HCl	V50	271,2	Sigma-Aldrich

Mode opératoire. Dans un ballon tricol de 500 mL, 2 g de SPP sont dissous dans 200 mL d'eau. Le mélange est chauffé à 70 °C dans un bain d'huile, sous N₂. 14 mg d'agent RAFT sont dissous par sonification dans de l'eau puis sont additionnés au mélange réactionnel. Le tout est agité pendant 40 min. En parallèle, 20 mg d'initiateur V50 sont dissous dans 10 mL d'eau et la solution est mise à dégazer. 500 µL de cette solution sont ajoutés au mélange réactionnel. Le tout est laissé sous agitation à 70 °C et sous N₂ pendant la nuit.

Purification. Le mélange est purifié par dialyse pendant une semaine jusqu'à obtenir une conductivité proche de l'eau milliQ ($\sim 1 \mu\text{S.cm}^{-1}$) avant d'être lyophilisé pour obtenir une poudre rose pour les faibles masses molaires, et blanche pour les grandes masses molaires.

Caractérisation. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) : δ 3,4-3,5 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,9-3,0 (m, 4H), 2,1-2,2 (m, 2H), 1,9-2,0 (m, 2H), 1,6-1,8 (m, 2H), 1,0-1,1 (m, 2H), 0,8-1,0 ppm (m, 3H).

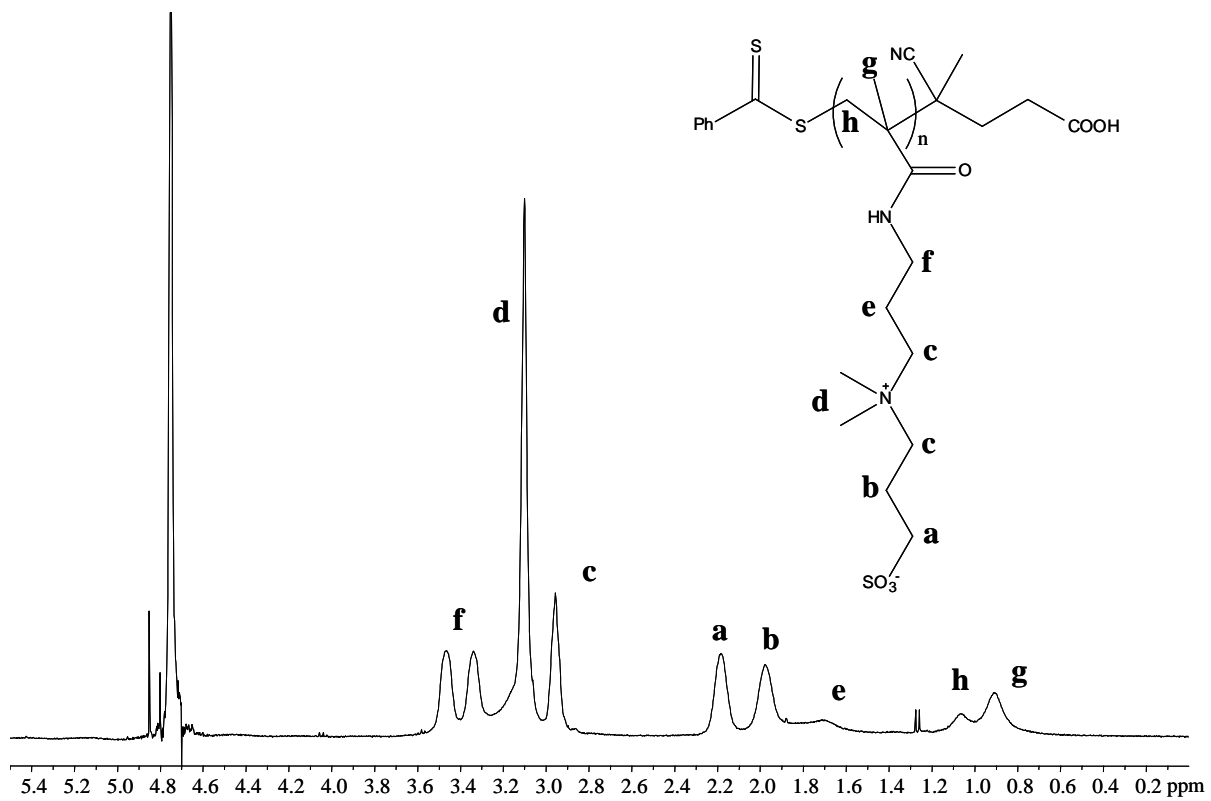


FIGURE C.4 – Spectres RMN ^1H du PSCP100k dans D_2O .

Annexe D

Synthèse des nanoparticules

D.1 AuNPs

D.1.1 Synthèse directe

AuNP2@DHLA-M1000 et AuNP2@DHLA-M600.

Réactifs.

Nom du produit	Formule	Notation	M (g.mol ⁻¹)	Origine
DHLA-M1000		DHLA-M1000	1200	
DHLA-M600		DHLA-M600	800	
Chlorure d'or	AuCl ₃	AuCl ₃	303,33	Alfa Aesar
Bromure de DiDécylDiméthylAmmonium	C ₂₂ H ₄₈ NBr	DDAB	406,54	Alfa Aesar
Borohydrure de TétrabutylAmmonium	C ₁₆ H ₄₀ NB	TBAB	257,31	Sigma-Aldrich

Mode opératoire. Les nanoparticules d'or de diamètre de coeur de 2 nm ont été synthétisées par réduction directe du chlorure d'or en présence de DHLA-M1000 ou de DHLA-M600.

Typiquement, 7,5 mg de AuCl₃ (0,05 mmol, 1 eq) sont dissous par sonification dans 2,5 mL d'une solution de DDAB (100 mM dans le toluène). Puis, 90 µL de TA-M1000 (0,075 mmol, 3 eq) ou 60 µL de TA-M600 (0,075 mmol, 3 eq), dissous par sonification dans 2,5 mL de toluène, sont mélangés à la solution de sel d'or. Enfin, 25 mg de TBAB (0,097 mmol, 4 eq), dissous dans 1 mL de la solution de DDAB (100 mM dans le toluène), sont injectés dans la solution de sel d'or sous forte agitation. Une couleur marron foncée apparaît immédiatement.

Purification. Après 30 min d'agitation, les AuNPs sont séchées par évaporation du toluène, redispersées dans 500 µL de EtOH et purifiées trois fois par ultrafiltration pendant 30 min dans des Vivaspins (de coupure 5k MW). L'EtOH est éliminé et les particules

purifiées sont finalement redispersées à froid dans une solution de KCl à 10 mM puis conservées à 4 °C.

D.1.2 Synthèse des AuNPs "précurseurs"

D.1.2.1 Synthèse des AuNP6@C₁₀

Réactifs.

Nom du produit	Formule	Notation	<i>M</i> (g.mol ⁻¹)	Origine
Acide décanoïque	C ₁₀ H ₂₀ O ₂		172,26	Sigma-Aldrich

Mode opératoire. Les AuNPs de 6 nm de diamètre, stabilisées par l'acide décanoïque, ont été synthétisées en suivant la procédure décrite par Jana et Peng [96].

7,5 mg de AuCl₃ (0,025 mmol, 1 eq) sont dissous par sonification dans 1 mL d'une solution de DDAB (100 mM dans le toluène). Puis 43 mg d'acide décanoïque (0,250 mmol, 10 eq), dissous dans 2,5 mL de toluène par sonification, sont mélangés dans la solution de sel d'or. Enfin, 25 mg de TBAB (0,097 mmol, 4 eq), dissous dans 1 mL de solution de DDAB, sont injectés dans la solution de sel d'or sous forte agitation. Une couleur rouge foncée apparaît immédiatement.

D.1.2.2 Synthèse des AuNP7@CTAB

Réactifs.

Nom du produit	Formule	Notation	<i>M</i> (g.mol ⁻¹)	Origine
Bromure de CétyltriméthylAmmonium	C ₁₉ H ₄₂ NBr	CTAB	364,46	Sigma-Aldrich
Tétrachloroaurate d'hydrogène	HAuCl ₄ , 3H ₂ O	HAuCl ₄	393,83	Sigma-Aldrich
Citrate de sodium tribasique déshydraté	C ₆ H ₅ O ₇ Na ₃ , 2H ₂ O	Citrate	294,1	Sigma-Aldrich
Acide ascorbique	C ₆ H ₈ O ₆		176,12	Sigma-Aldrich

Mode opératoire. Les AuNPs de 7 nm de diamètre, stabilisées par du CTAB, ont été préparées suivant une approche de croissance de noyaux [97].

Solution de noyaux : 20 mL d'une solution contenant HAuCl₄ à 0,25 mM et du citrate à 0,25 mM, sont préparés. 0,6 mL d'une solution de NaBH₄ à 0,1 M sont ajoutés sous agitation.

Solution de croissance : 1,5 g de CTAB sont ajoutés à 50 mL d'une solution de HAuCl₄ à 0,25 mM. 18 mL de la solution de croissance et 0,1 mL d'une solution d'acide ascorbique à 0,1 M sont mélangés, et 2 mL de la solution de croissance sont ajoutés sous forte agitation. Après 10 min, la solution est rouge foncée.

D.1.2.3 Synthèse des AuNPs@Citrate

AuNP13@Citrate et AuNP17@Citrate.

Mode opératoire. Les AuNPs de 13 et 17 nm de diamètre, stabilisées par du citrate, ont été synthétisées en suivant la méthode standard de réduction par citrate [98].

Brièvement, 1 mL d'une solution de HAuCl_4 à 25 mM est dilué dans 100 mL d'eau dans un Erlenmeyer soigneusement lavé. La solution est portée à ébullition puis 5 mL de solution de citrate de sodium à 1 % en masse pour AuNP17@Citrate (2,5 mL pour AuNP13@Citrate) sont ajoutés sous forte agitation. Après 20 min d'ébullition, la solution est laissée refroidie à température ambiante. Le volume d'eau est ensuite complété à 100 mL.

D.1.3 Échange de ligands

D.1.3.1 Avec le polymère à LCST

AuNP6@DHLA-M1000 et AuNP6@DHLA-M600.

20 μL de DHLA-M1000 (17 μmol , 3 eq), ou 13 μL de DHLA-M600 (16 μmol , 3 eq), sont mélangés à 1 mL de la solution de AuNP6@C₁₀ (5,5 μmol d'or, 1 eq) dans le toluène.

Purification. Après 30 min d'agitation, les AuNPs sont concentrées, redispersées dans 1 mL d'EtOH et purifiées trois fois par ultracentrifugation à 80 000 rpm pendant 30 min à 15 °C. Les AuNPs purifiées sont séchées et enfin redispersées à froid dans une solution de KCl à 10 mM.

AuNP6@DHLA-M600/DHLA-M1000.

Les AuNP6 ont aussi été stabilisées avec des mélanges de ligands DHLA-M600 et DHLA-M1000 dans des rapports molaires de 75/25, 60/40 et 50/50, suivant la même procédure que précédemment.

AuNP7@DHLA-M1000 et AuNP7@DHLA-M600.

20 μL de DHLA-M1000 (17 μmol , 6 eq), ou 20 μL de DHLA-M600 (25 μmol , 8 eq), sont mélangés à 25 °C à 5 mL de la solution de AuNP7@CTAB (3 μmol , 1 eq).

Purification. Après 1 h 30 d'agitation à température ambiante, les AuNPs sont redispersées dans l'EtOH et purifiées trois fois par ultrafiltration pendant 30 min dans des Vivaspins (de coupure 10k MW). Les particules purifiées sont enfin redispersées à froid dans une solution de KCl à 10 mM.

AuNP13@DHLA-M1000, AuNP13@DHLA-M600, AuNP17@DHLA-M1000 et AuNP17@DHLA-M600.

15 μL de DHLA-M1000 (12 μmol , 5 eq), ou 10 μL de DHLA-M600 (12 μmol , 5 eq), sont mélangés à 10 mL de la solution de AuNP13@Citrate ou AuNP17@Citrate (2,5

μmol , 1 eq). Dans le cas de DHLA-M600, la température pendant la réaction d'échange est maintenue entre 0 et 4 °C.

Purification. Après 2 h d'agitation, les AuNPs sont purifiées trois fois par centrifugation pendant 20 min à 13 000 rpm à 4 °C dans le cas du DHLA-M600 (à 25 °C pour le DHLA-M1000). Les AuNPs purifiées sont enfin redispersées à froid dans une solution de KCl à 10 mM.

D.1.3.2 Avec le polymère à UCST

AuNP@PSPP25k, AuNP@PSPP40k, AuNP@PSPP70k, AuNP@PSPP100k et AuNP@PSPP230k

Mode opératoire. Les particules citrates AuNP17@Citrate sont concentrées 4 fois dans des tubes Eppendorf ($C_{Au} = 1$ mM). 2 mL d'une solution de PSPP à 1 % en masse est fortement agités pendant 20 min puis 300 μL d'une solution de NaBH_4 à 10^{-2} M (3 eq) sont ajoutés. Le mélange est agité fortement pendant 30 min. Enfin, 2 mL de la solution concentrée de AuNP17@Citrate sont ajoutés et le mélange est laissé agité à 25 °C pendant 1 h.

Purification. Les particules échangées sont purifiées trois fois par centrifugation pendant 10 min à 14 000 rpm à 40 °C. Les AuNPs sont enfin redispersées dans de l'eau pure à chaud.

D.2 AuNRs

D.2.1 Synthèse des AuNR@CTAB

Réactifs.

Nom du produit	Formule	Notation	M (g.mol ⁻¹)	Origine
Nitrate d'argent	AgNO_3	AgNO_3	169,88	Sigma-Aldrich

Mode opératoire. Les AuNRs ont été synthétisés en suivant la procédure de Murphy [120].

Solution de noyaux : 7,5 mL d'une solution de CTAB à 0,1 M sont agités dans un bain-marie à 25 °C pour éviter la précipitation du surfactant. 100 μL d'une solution de HAuCl_4 à $2,5 \cdot 10^{-2}$ M sont ajoutés. On observe un changement de couleur du jaune à l'orange-marron brillant qui est dû à la substitution du ligand Cl^- autour des ions Au^{3+} par Br^- .

Solution de croissance : 4,75 mL de la solution de CTAB à 0,1 M, 80 μL de la solution de HAuCl_4 à $2,5 \cdot 10^{-2}$ M, 30 μL d'une solution de AgNO_3 à 0,01 M puis 32 μL d'une

solution d'acide ascorbique à 0,1 M sont mélangés à 25 °C. On observe immédiatement une disparition de la couleur, qui est due à la réduction des ions Au^{3+} en Au^+ .

600 μL d'une solution de NaBH_4 à 0,01 M sont ajoutés à la solution de noyaux. La solution devenue marron-jaune pâle, est agitée fortement pendant 1 min. Puis 50 μL de cette solution sont ajoutés dans la solution de croissance sous forte agitation pendant 10 s. La solution est laissée sans agitation à 25 °C pendant 2 h avant l'étape d'échange de ligands. Quelques minutes après le début de la réaction, la solution prend une couleur violet-marron.

D.2.2 Échange de ligands

AuNR@DHLA-M600/DHLA-M1000.

Mode opératoire. 5 mL de AuNRs sont centrifugés pendant 20 min à 13 000 rpm dans des tubes Eppendorf puis redispersés dans de l'eau. 5 μL de DHLA-M1000 (5 μmol , 2,5 eq), 4 μL de DHLA-M600 (5 μmol , 2,5 eq) ou une solution à 1 % en masse de mélange de DHLA-Jeffamines (5 μmol , 2,5 eq) de ratios molaires différents, sont ajoutés. La solution est agitée à 25 °C pendant 1 h.

Purification. Les AuNRs sont concentrées dans des Vivaspins (coupure de 10k MW) à 13 000 rpm pendant 10 min puis redispersées dans l'EtOH et ensuite purifiées trois fois par ultrafiltration à 13 000 rpm pendant 5 min dans des Vivaspins (de coupure 10k MW). Enfin, l'EtOH est évaporé et les AuNRs sont redispersées dans l'eau froide.

Table des figures

1.1	Représentation schématique et images Cryo-MET d'agrégats obtenus par complexation de PTEA- <i>b</i> -PAm et de nanoparticules d'oxyde de fer [19]. . .	3
1.2	Assemblages de NPs par complémentarité de brins d'ADN. Images MET tirées respectivement des références [27, 23, 26, 25].	4
1.3	Représentation et imagerie MET de l'encapsulation de nanoparticules Fe ₂ O ₃ dans des micelles de PS-PAA [28].	5
1.4	Auto-assemblage de nanobâtonnets d'or fonctionnalisées par du polymère en solvant sélectif : (a) anneaux, (b) chaînes (DMF/H ₂ O à 6 et 20 % en eau), (c) paquets de bâtonnets, (d) nanosphères (THF/H ₂ O à 6 et 20 % en eau), (e) paquets de bâtonnets en chaînes (DMF/THF/H ₂ O à 42,5 :42,5 :15) [36].	6
1.5	Structure schématique de chaînes de polymère <i>stimuli</i> -répondants sur une surface solide. L'effondrement des chaînes de polymère sur le coeur dur diminue l'espace occupé et les propriétés de surface. D'après Li <i>et al.</i> [42]. .	7
1.6	Illustration schématique du mécanisme d'assemblage réversible de NPs stabilisées par du poly(4-vinylpyridine) PVP en fonction du pH [43].	7
1.7	Représentation schématique de l'assemblage photo-induit de NPs stabilisées par des composés azobenzènes [49].	8
1.8	Diagrammes de phase de polymères thermosensibles de type LCST (à gauche) et UCST (à droite).	9
1.9	Représentation schématique de la transition de phase du PNiPAm d'après Dimitrov <i>et al.</i> [51].	10
1.10	Représentation de l'assemblage thermosensible de nanoparticules d'or recouvertes par des chaînes de PNiPAm en dessous et au-dessus de la LCST du PNiPAm [58].	11
1.11	Diagramme de phase du PNiPAm dans l'eau d'après Heskins et Guillet [59].	11
1.12	Structure chimique du PNiPAm-HEA. D'après Shan <i>et al.</i> [65].	12
1.13	Structure chimique des polymères synthétisés par Lutz <i>et al.</i> [69] (2-(2-méthoxyéthoxy)éthyl méthacrylate-oligo(éthylène glycol) méthacrylate), Boyer <i>et al.</i> [70] (di(éthylène glycol) méthyl éther méthacrylate-oligoéthylène glycol méthacrylate) et Gibson <i>et al.</i> [72] (poly(poly(éthylène glycol)mono-méthyléther)méthacrylate)).	12
1.14	Association de paires d'ions entre monomères zwitterioniques. D'après Cheng <i>et al.</i> [73].	13
2.1	Structures chimiques des Jeffamines M1000 (à gauche) et M600 (à droite).	19
2.2	(A) Diagramme de phase de la Jeffamine M600 en phase aqueuse, (B) comparaison avec le diagramme de phase de la Jeffamine M2500 d'après [88].	20

2.3	Représentation schématique de la fonctionnalisation des Jeffamines M1000 (x=19, y=3) et M600 (x=1, y=9) en TA-Jeffamines puis en DHLA-Jeffamines correspondantes.	22
2.4	Diagramme de phase du polymère TA-M600 en phase aqueuse.	23
2.5	Voies de synthèse des AuNPs : (A) synthèse directe dans le toluène, (B) échange de ligands.	23
2.6	Images de MET et distributions en taille correspondantes des AuNPs préparées par les deux méthodes : (A) synthèse directe, (B-E) échange de ligands. (A) AuNP2@DHLA-M600, (B) AuNP6@DHLA-M600, (C) AuNP7@DHLA-M600, (D) AuNP13@DHLA-M600, (E) AuNP17@DHLA-M600.	27
2.7	Évolution de la perte de masse (%) en fonction de la température déterminée par ATG du TA-M1000 et des AuNP6@DHLA-M1000.	28
2.8	Spectres d'absorption UV-visible des AuNPs dans une solution de KCl à 10 mM de (A) AuNPs@DHLA-M1000 mesurés à 25 °C et (B) AuNPs@DHLA-M600 mesurés à 4 °C, normalisés à 400 nm. Photos des dispersions de AuNP2@DHLA-M1000 (à gauche) et de AuNP6@DHLA-M1000 (à droite).	29
2.9	Comparaison des épaisseurs de couronne de polymères sur les AuNPs avec les longueurs caractéristiques des polymères. D_c est le diamètre de coeur des particules	32
2.10	Représentation schématique de la formation d'agrégats de nanoparticules d'or AuNP6@DHLA-M600, induite par des polymères thermosensibles en solution aqueuse avec la température. Photos et images MET correspondantes.	33
2.11	Spectres d'absorbance UV-visible des AuNP6@DHLA-M1000 dans une solution de KCl à 10 mM en fonction de la température.	34
2.12	(A) Spectres d'absorption UV-visible des AuNP6@DHLA-M600 dans une solution de KCl à 10 mM en fonction de la température de 8 à 20 °C (par pas de 2 °C toutes les 5 min), (B) Distributions de taille déterminées par DLS des mêmes particules en fonction de la température (par pas de 2 °C toutes les 20 min).	34
2.13	(A) Évolution du maximum de la bande de résonance plasmon de surface λ_{SPR} en fonction de la température pour les AuNP6@DHLA-M600 dans une solution de KCl à 10 mM pour un cycle complet de chauffage/refroidissement (par pas de 2 °C toutes les 5 min), (B) Variation de λ_{SPR} pour plusieurs cycles de chauffage/refroidissement du même échantillon (par pas de 8 °C toutes les 15 min).	36
2.14	Distributions de taille (déterminées en DLS) des AuNP6@DHLA-M600 dans une solution de KCl à 10 mM sur un cycle de chauffage/refroidissement.	36
2.15	Évolution du maximum de la SPR (déterminé par spectroscopie UV-visible) en fonction de la température pour les AuNP6@DHLA-M600 dans une solution de KCl à 10 mM avec différentes concentrations en AuNPs ($C = C_{NP} = 1,7 \mu\text{mol.L}^{-1}$ qui correspond à une concentration totale en polymère de $\sim 0,7 \text{ mmol.L}^{-1}$).	37
2.16	Évolution du maximum de la SPR (déterminé par spectroscopie UV-visible) en fonction de la température pour les AuNP6@DHLA-M600 dans différentes concentrations en KCl (par pas de 2 °C toutes les 5 min).	38

2.17	Variation du diamètre hydrodynamique D_h (mesuré par DLS) avec la température des AuNP2@DHLA-M600, AuNP6@DHLA-M600 et AuNP13@DHLA-M600 dans une solution de KCl à 10 mM (par pas de 2 °C toutes les 5 min).	39
2.18	Dépendance de la température d'agrégation T_{agg} en fonction du diamètre de coeur D_c estimé par MET.	40
2.19	Représentation schématique des différentes conformations du polymère à la surface de la particule. Les ronds bleus schématisent les molécules d'eau.	42
2.20	Représentation du modèle de Daoud et Cotton et du profil de concentration en polymère correspondant [111].	42
2.21	Concentration en polymère calculée à la surface externe $\varphi(r)$ ($r = D_h/2$) rapportée à la concentration en polymère à la surface du coeur φ_0 en fonction du diamètre de coeur D_c .	43
2.22	(A) Évolution du maximum de la SPR (déterminé par spectroscopie UV-visible) en fonction de la température pour les AuNP6@x/y dans une solution de 10 mM en KCl avec différents ratios molaires x/y : 100/0, 75/25, 60/40 et 50/50 (par pas de 2 °C toutes les 5 min), (B) Résumé des différentes T_{agg} mesurées, en fonction de la composante hydrophile de la couronne de polymère.	45
2.23	Évolution de la température d'agrégation T_{agg} en fonction de la concentration en KCl pour les différentes AuNP6@x/y.	46
3.1	Voie de synthèse des AuNRs stabilisés par les DHLA-Jeffamines.	52
3.2	(A) Spectre d'absorption UV-visible des AuNR@75/25 dans une solution de KCl à 10 mM mesurés à 6 °C (Photo des dispersions de AuNRs à 6 °C). (B) Image de MET des AuNR@75/25 préparées.	53
3.3	Spectres d'absorption UV-visible des AuNR@0/100 dans une solution de KCl à 10 mM en fonction de la température de 6 à 70 °C (par pas de 4 °C toutes les 10 min).	54
3.4	(A) Spectres d'absorption UV-visible des AuNR@75/25 dans une solution de KCl à 10 mM en fonction de la température de 6 à 70 °C (par pas de 4 °C toutes les 10 min), (B) Évolution des longueurs d'onde maximales correspondantes λ_{long} et λ_{trans} en fonction de la température.	54
3.5	Représentation schématique de l'assemblage des nanobâtonnets d'or AuNR@DHLA-Jeffamine avec la température.	55
3.6	Images de MET des AuNR@75/25 à 6, 40 et 60 °C.	56
3.7	Spectres d'absorption UV-visible des AuNR@75/25 dans une solution de KCl à 10 mM à 6 °C avant et après un cycle de chauffage/refroidissement.	56
3.8	Évolution (A) de la longueur d'onde maximale λ_{long} et (B) de l'absorbance correspondante (déterminées par spectroscopie UV-visible) en fonction de la température pour les AuNR@x/y dans une solution de 10 mM en KCl avec différents ratios molaires x/y : 0/100, 10/90, 20/80, 30/70, 50/50 et 75/25 (par pas de 4 °C toutes les 10 min). Les absorbances à 6 °C sont normalisées.	57

3.9	Évolution (A) de la longueur d'onde maximale λ_{trans} et (B) de l'absorbance correspondante (déterminées par spectroscopie UV-visible) en fonction de la température pour les AuNR@x/y dans une solution de 10 mM en KCl avec différents ratios molaires x/y : 0/100, 10/90, 20/80, 30/70, 50/50 et 75/25 (par pas de 4 °C toutes les 10 min). Les absorbances à 6 °C sont normalisées.	58
4.1	Cinétique en UV-visible à 35 °C de AuNP6@75/25 ($T_{agg} = 22$ °C) dans une solution de KCl à 10 mM. Les spectres UV-visible ont été enregistrés toutes les 2 min pendant 1 h. À $t = 0$, la solution refroidie dans un bain de glace est directement introduite dans une cuve UV thermostatée à 35 °C.	63
4.2	Structure chimique du Pluronic P123.	64
4.3	Représentation schématique de l'équilibre thermodynamique entre les unimères et les micelles de P123.	64
4.4	CMT en fonction de la concentration en P123 d'après [85].	65
4.5	Diamètres hydrodynamiques déterminés en DLS des unimères et des micelles d'une solution de P123 à 1 % en masse (CMT = 16 °C) à 5 et à 25 °C, respectivement.	65
4.6	Représentation schématique de la formation d'agrégats induite par des Pluronics.	66
4.7	Cinétique à 6, 16 et 35 °C en UV-visible des AuNP@100/0 dans une solution de KCl à 10 mM ($T_{agg} = 12$ °C) avec 10^{-1} % en masse de P123 (CMT = 21 °C). Les spectres UV-visible ont été enregistrés toutes les 2 min pendant 30 min. À $t = 0$, la solution refroidie dans un bain de glace est directement introduite dans une cuve UV thermostatée à 6, 16 ou 35 °C. Photos des solutions prises après la cinétique.	67
4.8	Cycles de chauffage/refroidissement de 15 à 35 °C en UV-visible des AuNP@75/25 dans une solution de KCl à 10 mM ($T_{agg} = 22$ °C) avec 10^{-1} % en masse de P123 (CMT = 21 °C), temps d'attente 15 min.	69
4.9	Cinétique à 35 °C en UV-visible des AuNP@75/25 dans une solution de KCl à 10 mM ($T_{agg} = 22$ °C) avec 1 % en masse de L64 (CMT = 31,5 °C). Les spectres UV-visible ont été enregistrés toutes les minutes pendant 30 min. À $t = 0$, la solution refroidie dans un bain de glace est directement injectée dans la cuve UV thermostatée à 35 °C.	70
4.10	(A) Spectres d'absorbance UV-visible (normalisés à 400 nm) des AuNP@100/0 dans une solution de KCl à 10 mM ($T_{agg} = 12$ °C) avec différentes concentrations en P123 après 30 min à 40 °C. Photo des solutions de AuNP@100/0 correspondantes avec 5, 1, 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} % en masse de P123 de gauche à droite. (B) Cinétique en UV-visible à 40 °C des mêmes solutions. Les valeurs de λ_{SPR} ont été enregistrées toutes les minutes pendant 30 min. À $t = 0$, la solution refroidie dans un bain de glace est directement introduite dans une cuve UV thermostatée à 40 °C.	71
4.11	Diamètres hydrodynamiques déterminés par DLS d'une solution de 1 % en masse de P123 (CMT = 16 °C) à 5 et 25 °C, et des AuNP@75/25 dans une solution de KCl à 10 mM à 5 °C.	72
4.12	Distributions de taille (déterminées par DLS) des AuNP@100/0 dans une solution de KCl à 10 mM ($T_{agg} = 12$ °C) avec différentes concentrations en P123 après 1 h à 40 °C.	73

4.13	Images de MET des agrégats de AuNP@100/0 en fonction de la quantité de P123 en solution.	74
4.14	Évolution du maximum de la bande de résonance plasmon de surface λ_{SPR} (déterminé par UV-visible) en fonction du rapport P123/AuNP, pour différentes AuNP@x/y. Les mesures ont été réalisées à une température supérieure à la CMT et à T_{agg}	75
4.15	Comparaison des tailles des agrégats (déterminées par DLS) des mélanges de AuNP@100/0 ($T_{agg} = 12$ °C) ou AuNP@75/25 ($T_{agg} = 22$ °C) et de P123, en fonction du rapport P123/AuNP.	76
4.16	Cinétique à 30 °C en UV-visible des AuNP@75/25 dans une solution de KCl à 10 mM ($T_{agg} = 22$ °C) avec 10^{-4} % en masse de P123 (CMT = 36 °C). Après 10 min, la concentration en P123 en solution est augmentée : 20 μ L d'une solution de P123 à 10 % en masse sont ajoutés pour atteindre une concentration finale en P123 de 10^{-1} % en masse (CMT = 21 °C). Les valeurs de λ_{SPR} ont été enregistrées toutes les 2 min pendant 1 h. À $t = 0$, la solution refroidie dans un bain de glace est directement injectée dans la cuve UV thermostatée à 30 °C.	78
5.1	Différents états de conformation de polyzwitterions : de chaînes non-associées totalement hydratées (à gauche), à des chaînes effondrées avec associations inter-chaînes (au milieu) et intra-chaînes (à droite). D'après Cheng <i>et al.</i> [73].	83
5.2	Structure chimique du monomère SPP.	84
5.3	Mécanisme général de polymérisation RAFT	85
5.4	Représentation schématique de la stratégie de synthèse des polymères PSPP.	85
5.5	Diagrammes de phase des différents PSPP synthétisés en solution aqueuse en fonction (A) du pourcentage massique en polymère et (B) du logarithme du pourcentage massique en polymère.	87
5.6	Représentation de Schultz-Flory obtenue pour les PSPP.	88
5.7	Diamètres hydrodynamiques (déterminés par DLS) du PSPP100k à 1 % en masse dans l'eau pure ($T_c = 20$ °C) en fonction de la température.	89
5.8	Voie de synthèse des AuNPs hybrides.	89
5.9	À gauche, suspension de nanoparticules avant échange de ligands (AuNP@Citrate) et après échange et purification (AuNP@PSPP40k). Par ajout de NaCl (à droite), on constate la précipitation des nanoparticules stabilisées par les ions citrates (la suspension passe du rouge au bleu), alors que les particules échangées par le PSPP ne précipitent pas (même couleur).	90
5.10	Images de MET et distributions de taille correspondantes des AuNP@PSPP : (A) AuNP@PSPP40k et (B) AuNP@PSPP100k.	91
5.11	Spectres d'absorption UV-visible des AuNP@PSPP en solution aqueuse mesurés à 50 °C, normalisés à 300 nm.	92
5.12	(A) Spectres d'absorption UV-visible des AuNP@PSPP70k purifiées dans l'eau pure en fonction de la température de 50 à 10 °C (par pas de 10 °C toutes les 2 min), (B) Diamètres hydrodynamiques déterminées par DLS des AuNP@PSPP70k de 50 à 10 °C ((par pas de 10 °C toutes les 10 min).	94
5.13	Diamètres hydrodynamiques déterminés en DLS des AuNP@PSPP dans des solutions aqueuses de NaCl à différentes concentrations à 20 (symboles vides) et à 60 °C (symboles pleins).	95

5.14	(A) Spectres d'absorption UV-visible des AuNP@PSPP100k dans une solution aqueuse de PSPP100k à 1 % en masse en fonction de la température de 44 à 24 °C (par pas de 2 °C toutes les 6 min), (B) Évolution de la longueur d'onde maximale λ_{SPR} et de l'absorbance en fonction de la température pour la même solution.	97
5.15	(A) Spectres d'absorption UV-visible des AuNP@PSPP40k dans une solution aqueuse de PSPP40k à 1 % en masse en fonction de la température de 24 à 4 °C (par pas de 2 °C toutes les 6 min), (B) Distributions de taille déterminées par DLS à 40, 25 et 10 °C.	98
5.16	(A) Évolution de la longueur d'onde maximale λ_{SPR} en fonction de la température des AuNP@PSPP70k dans une solution aqueuse de PSPP70k à 1 % en masse pour un cycle de refroidissement/chauffage (par pas de 2 °C toutes les 6 min), (B) Variation de la longueur d'onde maximale pour différents cycles de refroidissement/chauffage des AuNP@PSPP70k (par pas de 25 °C toutes les 15 min).	98
5.17	Évolution de la longueur d'onde maximale (déterminée par spectroscopie UV-visible) en fonction de la température des AuNP@PSPP70k avec différentes concentrations en polymère libre PSPP70k (par pas de 2 °C toutes les 6 min).	99
5.18	Diagrammes de phase des AuNP@PSPP en présence de polymère libre (en trait plein) et ceux des PSPP seuls (en pointillés).	100
5.19	Évolution de la longueur d'onde maximale (déterminée par spectroscopie UV-visible) en fonction de la température pour les AuNP@PSPP dans une solution de PSPP100k à 1 % en masse avec des polymères greffés de différentes masses et les AuNP@PSPP100k dans une solution à 1 % en masse de PSPP de différentes masses molaires (par pas de 2 °C toutes les 6 min), (B) Résumé des températures d'agrégation des AuNP@PSPP en fonction de la masse du polymère greffé ou libre pour un pourcentage massique en polymère libre de 1 %.	101
5.20	Évolution de la longueur d'onde maximale (déterminée par spectroscopie UV-visible) en fonction de la température pour les AuNP@PSPP100k ou les AuNP@PSPP230k dans une solution de PSPP100k à 0,1 % en masse et les AuNP@PSPP100k dans une solution à 0,1 % en masse de PSPP100k ou de PSPP230k (par pas de 2 °C toutes les 6 min), (B) Résumé des températures d'agrégation des AuNP@PSPP en fonction de la masse du polymère greffé ou libre pour un pourcentage massique en polymère libre de 0,1 %.	102
5.21	V_{min} ($= E_{min}$) en fonction de χ pour des sphères molles (en trait plein) et pour des sphères dures équivalentes (en pointillés), avec $R_c = 50$ nm, masse du polymère libre $M_2^b = 10\ 000$ g.mol ⁻¹ . D'après Vincent <i>et al.</i> [140].	104
5.22	Évolution de la longueur d'onde maximale λ_{SPR} en fonction de la température des AuNP@PSPP70k dans une solution aqueuse de PEO35k à 1 % en masse et des AuNP17@DHLLA-M1000 dans une solution de 1 % en masse de PSPP100k (par pas de 2 °C toutes les 6 min),	105
5.23	V_{min} ($= E_{min}$) en fonction de la fraction volumique en polymère libre ϕ_2^b pour des sphères molles (en trait plein) et pour des sphères dures équivalentes (en pointillés), avec $R_c = 50$ nm, masse du polymère libre $M_2^b = 10\ 000$ g.mol ⁻¹ et $\chi = 0,4$. D'après Vincent <i>et al.</i> [140].	106

5.24	Evolution de l'épaisseur de la couche de déplétion en fonction de la concentration en polymère libre. Représentation schématisée des chaînes de polymère en régime dilué, enchevêtré et semi-dilué. D'après Rubinstein <i>et al.</i> [89].	107
5.25	Diagramme de phase de solutions de polymère avec une UCST. La séparation de phase a lieu en dessous de la courbe en trait plein. La courbe en pointillé est la frontière en température du régime dilué en bon solvant au régime semi-dilué. D'après Rubinstein <i>et al.</i> [89].	108
A.1	Transmittance en fonction de la température pour différents pourcentages massiques en polymère pour (A) la Jeffamine M600 (LCST), (B) le PSPP70k (UCST).	128
A.2	(A) Inverse du temps de corrélation en fonction du vecteur d'onde, (B) Coefficient de diffusion en fonction de la concentration de la solution de AuNP6@DHLA-M1000.	131
B.1	Spectres MALDI-TOF de (A) la Jeffamine M600 et (B) la Jeffamine M1000.	133
B.2	Distributions des volumes d'élution, déterminés en SEC, (A) de la Jeffamine M1000 et (B) des polyzwitterions PSPP synthétisés.	133
C.1	Spectres RMN ^1H de (a) Jeffamine M1000, (b) TA-M1000 et (c) DHLA-M1000 dans CDCl_3	137
C.2	Spectres IR de la Jeffamine M1000, TA-M1000 et DHLA-M1000.	137
C.3	Spectres RMN ^1H de (a) Jeffamine M600, (b) TA-M600 et (c) DHLA-M600 dans CDCl_3	138
C.4	Spectres RMN ^1H du PSPP100k dans D_2O	140

Liste des tableaux

2.1	Résumé des caractéristiques des polymères Jeffamines M1000 et M600 utilisés dans cette étude.	19
2.2	Résumé des modes opératoires de la synthèse et de la purification des différentes AuNPs@DHLA-Jeffamines.	25
2.3	Résumé des tailles moyennes des AuNPs@DHLA-Jeffamine obtenues en MET et en DLS.	30
2.4	Potentiels de Van der Waals pour $d = 2h$ des différentes AuNPs@DHLA-Jeffamines comparés à l'énergie thermique $k_B T$	41
4.1	Résumé des concentrations et des températures caractéristiques des nanoparticules protégées par du polymère AuNP@DHLA-M600/DHLA-M1000 (T_{agg}) et des solutions de Pluronic P123 utilisées (CMT).	67
5.1	Résumé des principales caractéristiques des polymères PSPP synthétisés.	86
5.2	Résumé des tailles moyennes des AuNPs stabilisées par le polymère obtenues en DLS et des dimensions caractéristiques des PSPP.	92

Résumé

Nous présentons la synthèse de nanoparticules d'or protégées par des polymères à LCST fonctionnalisés dithiol en solution aqueuse. Les AuNPs s'assemblent de manière réversible avec la température. La température d'agrégation T_{agg} des AuNPs, correspondant à la température de transition de phase du polymère greffé, peut être facilement modulée de 8 à 50 °C soit en changeant la taille des AuNPs, soit en augmentant la proportion de polymère hydrophile dans la couronne de polymère. Ces mêmes polymères ont été utilisés pour l'assemblage régiosélectif de nanobâtonnets d'or.

Cependant, l'agrégation des AuNPs stabilisées par les polymères à LCST conduit une précipitation macroscopique. Nous reportons une stratégie originale qui consiste à contrôler finement et de manière réversible l'agrégation des AuNPs en utilisant un copolymère tribloc Pluronic. La présence de P123 inhibe la précipitation des AuNPs agrégées en solution. La taille, la stabilité colloïdale et les propriétés optiques des agrégats de AuNPs sont modulées en fonction du rapport P123/AuNP.

Enfin, nous étudions la thermosensibilité en solution aqueuse de AuNPs stabilisées par des polymères à UCST, de type polyzwitterions, synthétisés par voie radicalaire contrôlée RAFT. Les AuNPs purifiées sont insensibles à la température et ne montrent aucun signe d'agrégation que ce soit dans l'eau pure ou en milieu salin. Cependant, mélangées à une solution de PSPP libre, elles présentent un comportement d'agrégation réversible, sensible à la température. La force ionique, la quantité et la masse de polymère libre influencent l'assemblage des AuNPs, qui semble provenir d'un mécanisme de déplétion.

Mots clés : nanoparticules et nanobâtonnets d'or, assemblage thermosensible, polymère à LCST et à UCST, agrégation réversible, Pluronic.

Abstract

We report the synthesis of gold nanoparticles protected with dithiol-functionalized LCST polymers in aqueous solution. The AuNPs assemble reversibly with temperature. The aggregation temperature T_{agg} of the AuNPs, corresponding to the phase transition temperature of the grafted polymer, can be easily tuned from 8 to 50 °C both by changing the proportion of hydrophilic polymer in the polymeric corona. The same polymers were used for the regioselective assembly of gold nanorods.

However, the aggregation of the LCST polymer-coated AuNPs leads to a macroscopic precipitation. We report an original strategy, which consists of finely and reversibly controlling the AuNP aggregation by using a Pluronic triblock copolymer. The presence of P123 prevents from the precipitation of the aggregated AuNPs in solution. The size, the colloidal stability and the optical properties of the AuNP aggregates are tuned as a function of the P123/AuNP ratio.

Finally, we study the thermosensitivity in aqueous solution of AuNPs stabilized by UCST zwitterionic polymers, synthesized by RAFT controlled radical polymerization. The purified AuNPs are insensitive to the temperature and do not show any sign of aggregation whether in pure water or salt media. However, mixed with free PSPP solution, they present a thermosensitive and reversible aggregation behavior. The ionic strength, the free polymer quantity and molar weight influence the AuNP aggregation, which seems to come from a depletion mechanism.

Keywords : gold nanoparticles and nanorods, thermosensitive assembly, LCST and UCST polymer, reversible aggregation, Pluronic.