

La « chimie click »

Quelles perspectives pour les polymères ?

Julien Bernard, Éric Drockenmuller, Étienne Fleury, Jean-Pierre Pascault, Laurent Fontaine et Jean-Claude Daniel

Quelques notions de base à propos de la « chimie click »

L'article de Romain Lucas *et coll.*, publié récemment dans *L'Actualité Chimique* [1], a présenté en détail et de façon très didactique le concept de « chimie click » introduit en 2001 par K. Barry Sharpless [2]. Cet auteur a regroupé sous ce terme de « click chemistry » toutes les réactions chimiques capables de former très rapidement et efficacement des intermédiaires synthétiques en établissant des connexions covalentes entre différentes entités, selon des processus analogues à ceux qui sont mis en œuvre par la nature. Pour adhérer au concept de « chimie click », les réactions chimiques doivent être spécifiques, régiosélectives et pouvoir être mises en œuvre à température ambiante dans différents milieux aqueux, organiques ou hydro-alcooliques. Idéalement, elles doivent conduire à des rendements quantitatifs et ne pas être accompagnées de réactions secondaires conduisant à la formation de sous-produits. Par définition, la « chimie click » est modulable et tolérante à l'oxygène, à l'humidité, ainsi qu'à une large gamme de fonctionnalités environnantes.

Cette définition très générale ne s'applique évidemment que partiellement aux réactions qui s'en réclament. Parmi les exemples les plus illustratifs, figurent la cycloaddition dipolaire [4+2] ou addition de Diels-Alder, les réactions conduisant à la formation d'oximes ou d'hydrazones, la réaction thiol-ène ou thiol-yne et surtout la cycloaddition 1,3 dipolaire de Huisgen catalysée par le cuivre(I), qui reste la réaction répondant le mieux aux critères de « chimie click » définis par Sharpless. Cette réaction, connue sous l'acronyme CuAAC (pour « copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition »), procède entre un dipolarophile de type alcyne ou nitrile et un azoture pour former respectivement un cycle triazole ou un cycle tétrazole. Alors que l'activation thermique de cette réaction, décrite en 1963 par Huisgen [3], génère un mélange de régioisomères disubstitués en 1,4 et 1,5, Meldal [4] et Sharpless [5] ont simultanément montré en 2002 qu'en présence de sels de cuivre(I), on observe, à température ambiante, la formation régiosélective de composés 1,4 disubstitués, selon le schéma de la *figure 1*.

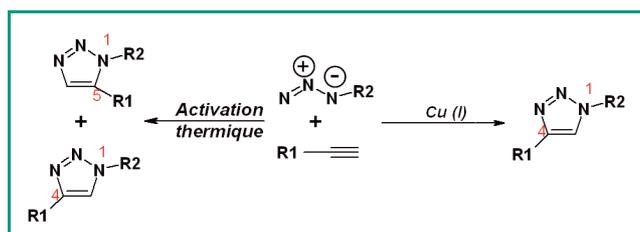


Figure 1 - Réaction de Huisgen : produits issus de la cycloaddition dipolaire 1,3, catalysée ou non.

L'article de Lucas *et coll.*, qui décrit avec plus de détails la CuAAC, a montré tout l'intérêt de cette réaction, qui peut s'effectuer à température ambiante et dans une large variété de milieux réactionnels, en particulier pour la synthèse de molécules d'intérêt thérapeutique. Depuis sa découverte, la CuAAC a effectivement connu un formidable essor et constitue l'exemple le mieux connu et le plus étudié des réactions de « chimie click » [6].

La « chimie click » s'est d'abord développée en association avec la chimie combinatoire pour l'élaboration de bibliothèques de molécules de faibles masses molaires à visée pharmaceutique. Depuis quelques années, la CuAAC a aussi été très largement appliquée aux domaines de l'ingénierie macromoléculaire et de la science des matériaux (*figure 2*, [7]).

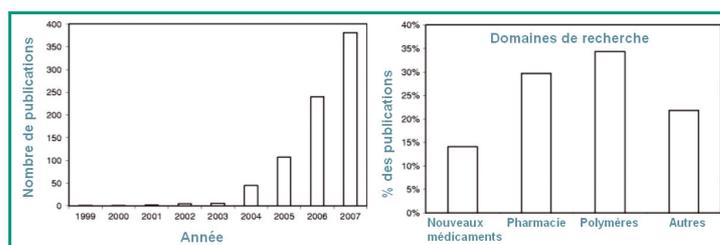


Figure 2 - Le développement de la « chimie click » dans la littérature scientifique [7].

Cependant, si la littérature scientifique est assez prolixe sur le sujet des polymères, force est de constater que les réalisations concrètes restent très limitées. Ce constat a conduit la cellule de veille scientifique (V2P) du Groupe français d'étude et d'application des polymères (GFP) à faire une analyse critique de la situation dont les conclusions font l'objet de cet article. Elles résultent des travaux et de l'expérience acquise par les auteurs de cet article et surtout des débats d'un atelier de réflexion prospective organisé à Villeurbanne le 20 mars 2009 par le Laboratoire d'Ingénierie des Matériaux Polymères (IMP-UMR 5223). Cette manifestation avait réuni près d'une centaine d'acteurs universitaires et industriels, français et étrangers, afin de discuter des avantages, limitations et perspectives associés à ces réactions et de s'interroger sur leur transposition au milieu industriel, compte tenu notamment des contraintes de sécurité et d'environnement qui sont rarement abordées dans la littérature scientifique (voir le programme en *encadré*, p. 52).

La « chimie click » : un outil de choix pour les polyméristes ?

L'engouement des polyméristes pour la « chimie click » n'est pas le fruit du hasard. En effet, après les premiers travaux de Sharpless, l'efficacité de cette chimie a très tôt

« Chimie click » :
quelles perspectives pour les polymères ?

Programme de l'atelier du 20 mars 2009

Organisateurs : Julien Bernard, Éric Drockenmuller, Étienne Fleury (Ingénierie des Matériaux Polymères, UMR 5223, Lyon)

Conférenciers :

Jean-François Lutz (Fraunhofer Institute for Applied Polymer Research, Potsdam, All.) : « Chimie click » et matériaux polymères : le calme après la tempête ?

Philippe Lecomte (Center for Education and Research on Macromolecules, Liège, Belgique) : Synthèse de polyesters aliphatiques fonctionnels par association de la « chimie click » et de la polymérisation par ouverture de cycle.

Éric Drockenmuller (Ingénierie des Matériaux Polymères, Lyon) : « Procédés click » pour la synthèse et la fonctionnalisation de matériaux polymères.

Guy Jacob (SNPE, Vert-le-Petit) : Les azotures organiques : synthèse et sécurité.

Daniel Taton (Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques, Bordeaux) : Ingénierie de nouveaux copolymères à blocs par « chimie click ».

Sébastien Vidal (Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires, Lyon) : Construction de glycoconjugués par « chimie click » pour l'étude des interactions lectine-sucre.

Sami Halila (Centre de Recherches sur les Macromolécules Végétales, Grenoble) : « Chimie click » et glycochimie : l'union sacrée.

Franck D'Agosto (Chimie Catalyse Polymères et Procédés, ESCPE, Lyon) : « Chimie click » pour la chimie du polyéthylène.

Table ronde animée par Jean-Pierre Pascault (INSA Lyon) et Jean-Claude Daniel (GFP), avec la participation de Guy Jacob (SNPE), Étienne Fleury (INSA Lyon) et Laurent Saint-Jalmes (Bluestar Silicones).

attiré l'attention des chercheurs pour accéder à des architectures polymères variées (copolymères à blocs, en étoiles, macrocycles, dendrimères...) et à des polymères fonctionnels, par couplage à partir de groupes alcyne ou azoture disposés en extrémité de chaîne ou sur des points particuliers de la chaîne (figure 3).

Comme l'a rappelé Jean-François Lutz (Fraunhofer Institut de Potsdam) dans son intervention, ce sont tout d'abord des voies de synthèse couplant simultanément la « chimie click » avec la polymérisation radicalaire qui ont été explorées ; mais des difficultés sont vite apparues en raison de la sensibilité des groupements alcyne vis-à-vis des radicaux et des conditions de réaction [8]. La stratégie consistant à modifier le polymère, après polymérisation, par des fonctions alcyne ou bien à utiliser des fonctions alcyne protégées s'est ainsi révélée plus pertinente. Pour les fonctions azoture, la situation est plus contrastée et dépend de la nature du monomère et du système d'amorçage [9]. Il s'est aussi avéré que les polymères issus de la polymérisation radicalaire contrôlée de type ATRP (« atom transfer radical polymerization »), qui contiennent un atome d'halogène en bout de chaîne, sont particulièrement bien adaptés à cette démarche. Cet atome peut en effet facilement être substitué en post-polymérisation par un groupe azoture par réaction avec l'azoture de sodium.

Ces approches, d'abord validées sur des structures modèles comme le polystyrène, ont ensuite été valorisées pour d'autres structures présentant des propriétés spécifiques comme la biodégradabilité, la biocompatibilité, le caractère amphiphile et/ou stimulant...

Ces divers travaux qui concernent la chimie à l'échelle moléculaire sont aujourd'hui pris en compte pour la modification de structures à l'échelle nanoscopique :

fonctionnalisation superficielle de nanotubes de carbone, de nanoparticules d'or, de platine, de micelles polymères, de particules de latex ou même de nanocristaux semi-conducteurs de type « boîte quantique » (dont les propriétés de fluorescence sont ajustables par le contrôle de leur taille [10]). Il est aussi possible de concevoir des macro-tensioactifs dont les propriétés peuvent être modifiées pour contrôler leur auto-assemblage en vésicules ou micelles [11].

Enfin, comme souligné par J.-F. Lutz, un autre attrait de cette chimie est la possibilité de réaliser facilement des « architectures polymères bioconjuguées ». En effet, le cycle triazole qui résulte de la réaction de CuAAC constitue des connexions entre motifs monomères assez comparables aux liaisons peptidiques et relativement stables dans les liquides physiologiques.

Ces divers aspects sont parfaitement illustrés par les travaux des équipes représentées à Villeurbanne par :

- Éric Drockenmuller (IMP Lyon), qui, après avoir introduit le concept de « chimie click », a décrit les divers travaux menés à Lyon : greffage « onto » par CuAAC de brosses polymères [12] sur des surfaces 2D et 3D, design de glycopolymères [13], utilisation conjointe de la « chimie click » et de la synthèse itérative pour la synthèse de nouveaux oligotriazoles cycliques présentant des propriétés de chélation [14].

- Daniel Taton (Univ. Bordeaux), qui a préparé de nouveaux copolymères à blocs en combinant à la « chimie click » diverses techniques de polymérisation. Il a ainsi pu réaliser des copolymères comportant deux blocs hydrophiles, l'un étant constitué de polyméthacrylate de 2-(diméthylamino)éthyle et l'autre d'un polypeptide. De tels copolymères présentent la particularité d'être sensibles à la fois à la température et au pH, paramètres qui contrôlent leur organisation en solution aqueuse [15].

- Philippe Lecomte (Univ. Liège), qui a associé la « chimie click » à la polymérisation par ouverture de cycle pour fonctionnaliser des polymères de type poly(ε-caprolactone) et/ou acide poly lactique [16].

- Franck D'Agosto (ESCPE Lyon), qui a abordé le difficile problème de l'introduction de fonctions polaires dans les polyoléfines en associant la « chimie click » à une polymérisation catalytique. Il en résulte des chaînes polymères de type PE-Mg-PE dont l'atome de magnésium peut être facilement transformé en une fonction « clickable » [17].

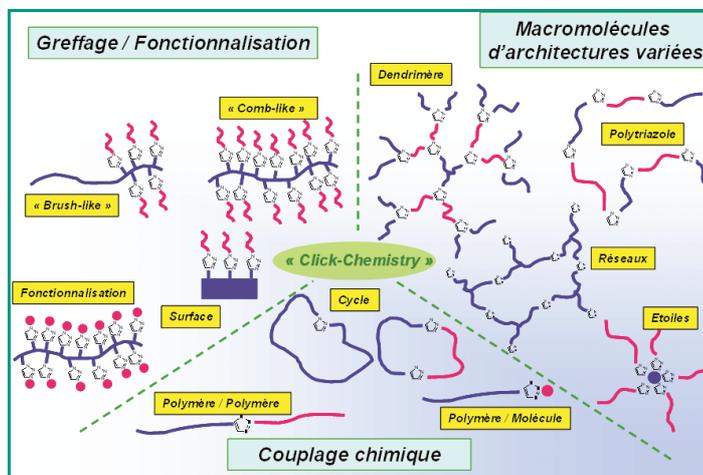


Figure 3 - Chimie click et ingénierie macromoléculaire : une chimie simple et modulable au service des polyméristes.

- Sébastien Vidal (Univ. Lyon 1), qui, grâce à la « chimie click », a pu élaborer des outils originaux pour l'étude des interactions lectine-sucre et a développé sur ce principe un dispositif de micropuce fonctionnalisée pour des applications diagnostique [18].

- Et enfin Sami Halila (CERMAV, Grenoble), qui a montré que des groupes alcyne et azoture peuvent être aisément introduits sur des sucres, permettant ainsi d'élargir, *via* la « chimie click », les possibilités de fonctionnalisation dans le domaine de la glycochimie et d'accéder par exemple à des glycopolysiloxanes à propriétés tensioactives [19].

Quelles applications industrielles pour la CuAAC ?

Malgré tous les avantages que semble présenter cette réaction chimique, il n'existe pas encore d'application ayant donné lieu à des développements commerciaux importants. La littérature des brevets montre qu'à l'exception de National Starch et de Rhodia, aucun grand groupe chimique n'a encore pris position dans le domaine. Le terrain est surtout occupé par des brevets émanant d'universités ou d'organisations académiques et par de petites sociétés s'intéressant aux biotechnologies et au secteur biomédical.

On note cependant des publications récentes [20], auxquelles sont associés des industriels, tels que Roquette Frères sur l'élaboration de polytriazoles à base de dianhydrohexitols ou Dow Chemical et Mitsubishi qui font état d'un procédé de synthèse par « chimie click » permettant d'obtenir aisément une nouvelle famille de monomères de types 4-vinyl-1,2,3 triazole et 5-vinyl-1,2,3 triazole. Certains de ces monomères pourraient être produits en gros volumes pour être associés à des monomères styréniques ou acryliques en polymérisation radicalaire, ouvrant ainsi des perspectives pour des applications industrielles de gros tonnage.

Les divers brevets publiés à ce jour concernent :

- l'ingénierie macromoléculaire, avec des procédés permettant d'accéder de façon très sélective à des polymères dendritiques [21], à des polymères ou oligomères fonctionnalisés [22] ou réticulés [23], ou à des structures hybrides (polysaccharides-polyoxyalkylènes [24] et polysaccharides-silicones [25]) ;
- la fixation de macromolécules sur des substrats polymères [26] ou minéraux [27] ;
- la bioconjugaison, c'est-à-dire la fixation covalente de biomolécules actives sur une chaîne polymère [28] ;
- la modification de biomolécules (ADN) [29].

Les applications des produits revendiqués dans ces brevets se situent le plus souvent dans le domaine biomédical, avec par exemple : des marqueurs (radioactifs, fluorescents) et sondes diverses (biotine) pour la détection ou la séparation de molécules biologiques d'intérêt (protéines, ADN), des agents de contraste pour l'imagerie médicale, la réalisation de puces de diagnostic [19], la vectorisation de principes actifs [18], des hydrogels utilisables en chirurgie plastique ou pour l'administration contrôlée de molécules à activité thérapeutique [15], et des phases stationnaires pour techniques séparatives (chromatographie liquide) [20].

C'est pour ces applications que sont proposés les quelques produits aujourd'hui commercialisés pour des usages de laboratoire : la société Molecular Probes/Invitrogen a mis sur le marché une gamme de réactifs

(sondes moléculaires) fonctionnalisés par des groupes azoture ou alcyne [30] et adaptés à l'usage des laboratoires de biologie. Cette société, qui a acquis des licences de brevets du Scripps Research Institute issus des recherches de l'équipe de Sharpless, souhaite pousser plus cette démarche en développant des réactifs de diagnostic, en particulier pour la cancérologie. En Allemagne, une start-up issue de BASF, la société Baseclick [31], propose des marqueurs pour la détection de très faibles quantités d'ADN. Enfin, la société suédoise Polymer Factory a à sa carte différents dendrons et dendrimères possédant des fonctions azoture ou alcyne [32].

Un autre domaine d'intérêt pourrait être celui des **produits d'entretien et des cosmétiques**, pour lesquels des agents de surface (tensioactifs) « hybrides » glycosylés constitués de copolymères comportant des séquences polysaccharides, d'origine non fossile, associées à des polyoxyalkylènes ou à des polydiméthylsiloxanes, semblent bien adaptés [15-16].

Il semble aussi que **des polymères riches en fonctions triazole apportent des propriétés particulières valorisables dans le domaine des adhésifs**. Les propriétés adhésives des cycles triazole ont été mentionnées dans des brevets de l'US Navy décrivant des polymères réticulés avec des groupes triazole comme liants pour des explosifs et pergols solides [33]. L'adhésion est aussi une propriété revendiquée par l'un des premiers brevets du Scripps Research Institute qui mentionne la forte complexation des métaux et notamment du cuivre par les cycles triazole et l'intérêt des revêtements organiques contenant de tels cycles formés *in situ* par CuAAC, pour leur bonne adhésion sur les surfaces métalliques [34].

Un brevet plus récent de National Starch décrit aussi des polyadduits obtenus par « chimie click » pour des adhésifs destinés au marché de l'électronique [35]. Et c'est également avec l'objectif de valoriser le potentiel apporté par le cycle triazole que l'IMP de Lyon travaille sur la synthèse de polytriazoles linéaires ou macrocycliques [36].

Enfin, on mentionnera **le domaine des matériaux polymères pour l'électro-optique**, sur lequel travaillent des équipes françaises des universités du Mans, Nantes et Bordeaux. L'utilisation d'un faisceau lumineux plutôt que d'un signal électrique pour transporter des informations permet d'en accroître le débit, mais impose l'utilisation de modulateurs électro-optiques pour assurer la transduction des impulsions lumineuses en signaux électriques. Cette transduction est réalisable grâce à l'effet Pockels observé sur les matériaux possédant des propriétés optiques non linéaires (ONL) du deuxième ordre. Les polymères incorporant des chromophores possédant de telles propriétés sont des matériaux prometteurs dans cette application du fait de leur large bande passante, de leur facilité de mise en forme, de leur coefficient électro-optique élevé et de leur faible coût de production. Leur seul point faible demeure aujourd'hui la dégradation prématurée de leurs propriétés ONL. Pour qu'un matériau présente des propriétés en ONL du deuxième ordre, son organisation ne doit pas être centrosymétrique ; cela impose d'orienter les chromophores dans la matrice polymère. Cette orientation n'est cependant pas thermodynamiquement stable : les chromophores tendent à se relaxer au cours du temps pour s'organiser de manière antiparallèle ; c'est là le principal

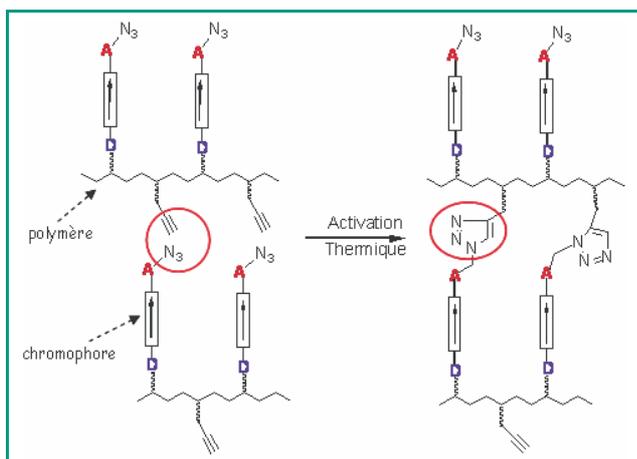


Figure 4 - Représentation schématique du système de réticulation.

verrou technologique pour l'utilisation industrielle de ces matériaux organiques.

Une première stratégie pour stabiliser la réponse électro-optique des polymères consiste à limiter la mobilité des chromophores après l'étape d'orientation en procédant à la réticulation du polymère par réaction thermique de Huisgen en l'absence de cuivre (figure 4). Les matériaux, très filmogènes, sont aisément préparés à l'échelle de la dizaine de grammes et ils présentent une excellente stabilité d'alignement des chromophores, le coefficient électro-optique (d_{33}) restant stable jusqu'à 140 °C [37].

La « chimie click » avec catalyse au cuivre a été aussi utilisée pour la post-fonctionnalisation de polymères renfermant des groupes propargyle par un chromophore renfermant un groupe azoture et un dérivé azoture de l'adamantane, ce qui limite les interactions électrostatiques entre les chromophores et augmente la Tg des matériaux [38].

Une seconde stratégie pour stabiliser la réponse électro-optique des matériaux polymères met en œuvre des polymères hyper-ramifiés dont la topologie particulière permet de diminuer de façon significative les interactions électrostatiques entre les chromophores. Des chromophores fonctionnalisés ont été introduits en périphérie d'un polyimide hyper-ramifié par post-fonctionnalisation *via* la CuAAC, pour obtenir des matériaux dotés de coefficients électro-optiques importants ($d_{33} = 65,3 \text{ pm/V}$) et dont la réponse est stable jusqu'à 130 °C [39].

De nombreuses questions et de sérieux défis pour les industriels

Tous les industriels présents à Villeurbanne ont exprimé lors de la table ronde leur crainte devant les **dangers que présentent la préparation et la manipulation des composés comportant des fonctions azoture**. Ce point est sans nul doute un frein très important pour le développement de la CuAAC. Guy Jacob, expert à la SNPE, a rappelé que cette fonction est utilisée dans les molécules énergétiques pour son apport enthalpique (l'enthalpie de dégradation de N_3 est de l'ordre de 80 kJ/mol) et pour l'importante poussée qui résulte du dégagement rapide d'un gaz très léger, l'azote. La fonction N_3 est donc largement présente dans les matériaux énergétiques (plastifiants et polymères pour formulation de propergols) et dans les explosifs primaires. Néanmoins, des industriels comme la société SNPE possèdent la maîtrise de production de tels matériaux organiques qui peuvent contenir jusqu'à 50 %

d'azote. C'est le cas du diazidohexane, qui est par ailleurs une molécule assez utilisée par la communauté des polyméristes sans que son caractère explosif et sa dangerosité ne soient réellement pris en compte lors de manipulations.

Guy Jacob a rappelé qu'au niveau de la réglementation (Cf. « Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques » (SGH) [40]), REACH prévoit seize classes de dangers et que les azotures se rangent soit dans la catégorie des « liquides inflammables », soit dans celle des « matières et objets explosibles ». Six « divisions de risques » (classées de 1 à 6) ont été définies pour les matières explosives, selon des critères qui tiennent compte des effets de souffle ou de rayonnement thermique issus de l'explosion. Le positionnement d'une matière explosive dans ce classement s'effectue en utilisant un logigramme très strict et des essais de stabilité normés que la SNPE et d'autres organismes sont habilités à mettre en œuvre.

Outre la stabilité des azotures eux-mêmes, il existe également des **risques non négligeables liés à l'acide azothydrique (HN_3)**, sous-produit de la dégradation ou de la fabrication des azotures organiques. Ce composé détonne à l'état condensé (il est liquide à 37 °C) et s'avère cent fois plus toxique que l'acide cyanhydrique. Même à de très faibles concentrations dans l'atmosphère, il peut causer des problèmes sérieux aux opérateurs. Il est donc important de savoir le détecter (par réaction avec FeCl_3), de connaître les méthodes de destruction (par neutralisation avec une base) et surtout d'éviter les situations à risques potentiels comme les contacts avec les sels et ions métalliques lourds, les contacts avec des outils métalliques et la distillation des azotures organiques qui peuvent donner lieu à la formation de HN_3 . L'azoture de sodium lui-même est relativement stable en solution aqueuse mais ne l'est plus en solution acide où il y a formation de HN_3 . Il est aussi hautement toxique par ingestion et inhalation.

Malgré toutes ces difficultés, la manipulation de l'azoture de sodium et des azotures organiques reste néanmoins envisageable. Mais cela doit se faire selon des protocoles expérimentaux rigoureux et avec des installations adéquates. Une analyse des risques doit par ailleurs être engagée tout au long des procédés de synthèse mettant en œuvre ces composés avec une vérification par des laboratoires accrédités, de la sensibilité à l'explosivité ou à l'inflammabilité des molécules à faible rapport C/N, et une prise en compte de la présence de sous-produits également dangereux. Cette démarche est bien sûr impérative pour une installation industrielle traitant de gros volumes et a une incidence notable dans l'évaluation du coût du procédé et de son intérêt industriel. Elle explique l'« azidophobie » de nombre d'industriels. Mais elle ne doit pas être négligée par des chercheurs trop « azidophiles » dans les laboratoires qui, à tort, se croient souvent en sécurité en raison des très faibles quantités d'azoture qu'ils manipulent. Des accidents graves ont été enregistrés dans des laboratoires suite à des manipulations avec des spatules métalliques, des opérations dans des évaporateurs rotatifs ou lors de la synthèse de composés possédant des rapports C/N < 1.

Les effets de la présence de cuivre, associée à la réaction CuAAC, ont été eux aussi largement débattus lors de la table ronde. Le cuivre peut en effet entraîner des réactions de dégradation de polymères sensibles à l'hydrolyse,

comme cela a été souligné par Philippe Lecomte, par exemple dans le cas de la synthèse de copolymères caprolactone/lactide. La toxicité de certains sels de cuivre est aussi très limitative pour les applications visant le domaine pharmaceutique et biomédical. Toute trace de cuivre doit être éliminée pour les usages *in vivo*. L'élimination du cuivre est donc bien souvent un problème associé à l'usage de la CuAAC. Cela nécessite des post-traitements par des séquestrants du cuivre (résines échangeuses) ou de travailler dans des solvants particuliers qui facilitent l'extraction du cuivre, solutions qui contribuent à alourdir et renchérir le coût des procédés.

On a fait remarquer lors de la discussion que le cuivre n'est nécessaire que si la régiosélectivité de la réaction est recherchée, ce qui n'est pas toujours le cas. Par ailleurs, en l'absence de cuivre, la réaction de cyclisation peut être éventuellement activée thermiquement, mais on peut alors rencontrer d'autres problèmes, en particulier lorsque l'on opère sur des biomolécules très fragiles vis-à-vis de la température.

L'équipe de Sharpless a montré que la réaction de cycloaddition peut être aussi catalysée par des complexes de ruthénium [41], mais cela semble apporter plus d'inconvénients que d'avantages en ce qui concerne la toxicité des matériaux résultants.

Enfin, si dans le cas des applications pharmaceutiques avec un usage *in vivo* de produits issus de la CuAAC, des avantages peuvent être attribués à la présence de rotules 1,2,3 triazole, plus stables vis-à-vis de l'hydrolyse que les liaisons peptidiques, **des interrogations existent encore sur la biocompatibilité de ces groupes 1,2,3 triazole**, notamment sur la façon dont ils sont métabolisés [5].

Quelques faits récents qui méritent considération

Si la réaction CuAAC est toujours considérée comme la réaction de référence pour la « chimie click », d'autres réactions qui relèvent de la même approche sont de plus en plus étudiées et des solutions sont proposées pour les rendre plus performantes ou plus versatiles [42]. Parmi elles, il convient de signaler plus particulièrement :

- Une réaction de cycloaddition mettant en jeu un azoture et une cyclooctyne difluorée (DIFO) qui contient une fonction alcène disposée sur un cycle tendu à huit carbones, au voisinage d'un groupe difluoré très électro attractif (figure 5). Ce groupe réactif, issu des travaux de C. Bertozzi, semble conduire sans aucune trace de cuivre à une addition aussi rapide et aussi sélective que

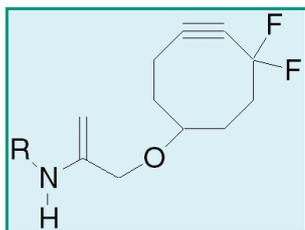


Figure 5 - Dérivé du DIFO utilisé par Bertozzi et coll. [43].

la CuAAC conventionnelle [43]. Selon certaines informations [44], des discussions seraient engagées avec des partenaires pour développer commercialement des molécules à base de cyclooctynes substitués.

- Les réactions thiol-ène (figure 6) ou thiol-yne, dont l'attrait semble aujourd'hui croître très fortement dans la communauté des polyméristes. Ces réactions mettent en jeu un processus radicalaire activé thermiquement ou par irradiation UV. Elles sont rapides, insensibles à l'oxygène et peuvent être mises en œuvre dans un solvant ou en absence de solvant.

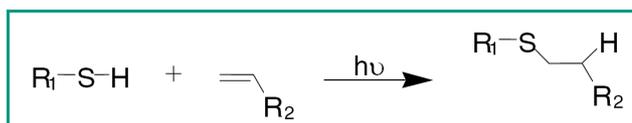


Figure 6 - Réaction d'addition thiol-ène.

Elles sont couramment utilisées en polymérisation pour des applications en lithographie, pour la création de revêtements photoréticulables, ou encore dans le prototypage rapide. Plusieurs publications récentes ont montré le regain d'intérêt pour cette réaction afin de fonctionnaliser ou d'élaborer des architectures macromoléculaires de manière simple et efficace.

Par exemple, Hawker *et al.* ont ainsi réalisé dans des conditions extrêmement douces, la synthèse rapide et efficace de dendrimères à base polythioéther ainsi que la fonctionnalisation de différentes architectures macromoléculaires portant des fonctions « ène » [45] ; ceci avec d'excellents rendements et des conditions opératoires largement modulables. Une autre équipe américaine a préparé pour la première fois des polymères en étoile en associant cette réaction au procédé de polymérisation radicalaire contrôlée de type RAFT [46]. On citera aussi une très récente publication qui décrit la synthèse de réseaux polymères en mettant en œuvre des réactions thiol-ène et thiol-isocyanate séquentielles ou simultanées [47].

Quelles conclusions ? Quelles perspectives d'avenir ?

La réaction CuAAC est extrêmement attrayante pour la chimie des polymères en raison des possibilités qu'elle offre pour réaliser, dans des conditions très douces, des architectures complexes et pour fonctionnaliser des macromolécules de façon efficace, spécifique et quasi quantitative. À ce titre, elle a rapidement rencontré un grand succès et suscite toujours un fort engouement parmi les chercheurs universitaires.

Cependant, il est clair que malgré toutes les applications qui peuvent être envisagées, de nombreux obstacles restent à franchir afin d'adapter cette réaction aux réalités industrielles. Ainsi, les problèmes de sécurité liés à la manipulation d'azoture, surtout pour des productions de gros volumes, sont réels et imposent la plus grande prudence avant de s'engager.

La présence du cuivre utilisé comme catalyseur peut également s'avérer extrêmement gênante, en particulier pour toutes les applications touchant à la pharmacie et au biomédical qui sont parmi les plus attrayantes. Le catalyseur n'est cependant indispensable que si la régiosélectivité de la réaction est recherchée et, dans ce cas, il est possible d'envisager le traitement du milieu réactionnel avec des résines chélatantes. Dans le cas contraire, il faut souligner que cette réaction de cyclisation 1,3 dipolaire peut être activée thermiquement à des températures relativement basses (> 100 °C cependant).

Les problèmes de sécurité associés à cette réaction sont réels et doivent être sérieusement pris en compte ; mais les compétences existent dans l'industrie chimique pour les surmonter et on peut raisonnablement penser que s'ils trouvent des cibles technico-économiques attrayantes, certains industriels seront tentés par le développement d'un procédé faisant appel à cette technologie.

Enfin, il convient de souligner que la situation actuelle est loin d'être figée. La « chimie click » est un concept général

encore récent qui s'attache à développer des procédés simples mais efficaces. L'examen de la littérature montre clairement que sur ce concept se développe aujourd'hui une relecture de la chimie à laquelle il est important d'être attentif. Cette démarche commence déjà à proposer des pistes pour tourner les diverses difficultés rencontrées et notamment faciliter le passage de la recherche au stade du développement industriel.

Références

- [1] Lucas R., Zerrouki R., Krausz P., *L'Act. Chim.*, **2009**, 335, p. 5.
 [2] Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, p. 2004.
 [3] Huisgen R., *1,3-Dipolar Cycloadditional Chemistry*, Wiley, **1984**.
 [4] Tormoe C.W., Meldal M., Peptidotriazoles: copper(I)-catalysed 1,3-dipolar cycloadditions on solid-phase, *Peptides, Proc. Am. Pept. Symp.*, **2001**, M. Lebl, R.A. Houghten (eds), American Peptide Society and Kluwer Academic Publishers, **2001**, p. 263.
 [5] Sharpless K.B. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, p. 2596 ; Meldal M. et al., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, p. 3057.
 [6] Hawker C.J., Wooley K.L., *Science*, **2005**, 309, p. 1200 ; Lutz J.-F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, p. 1018 ; Binder W.H., Sachsenhofer R., *Macromol. Rapid Commun.*, **2008**, 29, p. 1097 ; Meldal M., *Macromol. Rapid Commun.*, **2008**, 29, p. 1016.
 [7] Hein C.D., Liu X.-M., Wang D., *Pharm. Res.*, **2009**, 25, p. 2216.
 [8] Sumerlin S.B., Tsarevsky N., Louche G., Lee R.Y., Matyjaszewski K., *Macromolecules*, **2005**, 18, p. 7540.
 [9] Ladmiral V., Legge T.M., Zhao Y., Perier S., *Macromolecules*, **2008**, 18, p. 6728.
 [10] Fery-Forgues S., Ibanez A., Dubertret B., Micro- et nanocristaux luminescents : ce qui change avec la taille, *L'Act. Chim.*, **2008**, 317, p. 42.
 [11] "Click chemistry in polymer science", *Macromolecular Rapid Communications (special issue)*, **2008**, 29, p. 943.
 [12] Ostaci R.V., Damiron D., Grohens Y., Leger L., Drockenmuller E., *Langmuir*, **2010**, 26(2), p. 1304.
 [13] Bernard J., Save M., Arathoun B., Charleux B., *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2008**, 46, p. 2845 ; Tizzotti M., Labeau M.P., Hamaide T., Drockenmuller E., Charlot A., Fleury E., *J. Pol. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2010**, 48, p. 2733.
 [14] Binauld S., Hawker C.J., Fleury E., Drockenmuller E., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48(36), p. 6654.
 [15] Agut W., Agnaou R., Lecommandoux S., Taton D., *Macromolecular Rapid Commun.*, **2008**, 29, p. 1147.
 [16] Lecomte P., Riva R., Jérôme C., Jérôme R., *Macromolecular Rapid Communications*, **2008**, 29, p. 982.
 [17] Briquel R., Mazzolini J., Le Bris T., Boyron O., Boisson F., Delolme F., D'Agosto F., Boisson C., Spitz R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, p. 9311.
 [18] Chevotot Y., Bouillon C., Vidal S., Morvan F., Meyer A., Cloarec J.P., Jochum A., Praly J.P., Vasseur J.J., Souteyrand E., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, p. 2398.
 [19] Halila S., Manguian M., Fort S., Cottaz S., Hamaide T., Fleury E., Driguez H., *Macromolecular Chemistry and Physics*, **2008**, 209, p. 1282.
 [20] Besset C., Binauld S., Ibert M., Fuentes P., Pascault J.-P., Fleury E., Bernard J., Drockenmuller E., *Macromolecules*, **2010**, 43, p. 17 ; Besset C., Bernard J., Fleury E., Pascault J.-P., Cassagnau P., Drockenmuller E., Williams R.J.J., *Macromolecules*, **2010**, 43, p. 5672 ; Thibault R.J. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 37, p. 12084 ; Talizawa K., Hawker C.J. et al., *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2008**, 46, p. 2897 ; Feldman K.E. et al., *Macromolecules*, **2009**, 42(22), p. 9072.
 [21] Br. WO 2007011967 (A2), 18/07/2005, Scripps Research Inst. ; Br. US 2009069561 (A1), 31/12/2008, Scripps Research Inst. ; Br. WO 2006005046 (A2), 26/04/2007, Univ. Queensland.
 [22] Matyjaszewski K. et al., Br. US 2007244265 (A1), 07/03/2007 ; Br. US 2009054619 (A1), 24/08/2007, Michigan State Univ. ; Br. WO 2007125429 (A3), 26/04/2007, CNRS.
 [23] Br. WO 2008031525 (A1), 11/09/2006, Fidia Farmaceutici ; Br. WO 2008016371, 07/02/2008, Columbia University.
 [24] Br. WO 2009063082 (A1), 16/11/2007, Rhodia.
 [25] Br. WO 2007132005 (A2), 15/05/2006, Rhodia.
 [26] Br. CA 2614049 (A1), 06/07/2005, M. Shoichet.
 [27] Br. CN 101274272 (A), 10/01/2008, Dalian Inst. of Chemistry ; Br. CN 101274271 (A), 10/01/2008, Dalian Inst. of Chemistry ; Br. CN 101152624 (A), 02/04/2008, Dalian Inst. of Chemistry ; Br. WO 2007048924 (A1), 27/10/2005, CEA.
 [28] Br. US 2009110662 (A1), 30/04/2007, Intezyne Technologies Inc. ; Br. WO 2006067376 (A2), 22/12/2004, Hammersmith Imanet Ltd ; Br. US 2009018646 (A1), 10/07/2007, J. Zao.
 [29] Br. WO 2008052775 (A2), 31/10/2006, Baseclick GmbH.
 [30] <http://probes.invitrogen.com/media/pis/mp10180.pdf>
 [31] www.baseclick.de
 [32] www.polymerfactory.com
 [33] Br. US 6103029 (A), 23/07/1997, US Navy ; Br. US 6872266 (B1), 30/10/2003, US Navy.
 [34] Br. US 2008311412 (A1), 22/07/2004, Scripps Research Inst.
 [35] Br. WO 2008048733 (A1), 17/10/2006, National Starch.
 [36] Binauld S., Boisson F., Hamaide T., Pascault J.P., Drockenmuller E., Fleury E., *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2008**, 46, p. 5506 ; Binauld S., Damiron D., Fleury E., Hamaide T., Pascault J.P., Drockenmuller E., *Chem. Commun.*, **2008**, p. 4138.
 [37] Scarpaci A., Blart E., Montebault V., Fontaine L., Rodriguez V., Odobel F., *Chem. Commun.*, **2009**, p. 1825, "Hot article", *Chem. Commun.*, **2009**, www.chemie.de/news/e/98315 ; Scarpaci A., Odobel F., Blart E., Fontaine L., Br. FR 0852630, **2008** ; PCT/FR 2009/050720, **2009**.
 [38] Scarpaci A., Cabanetos C., Blart E., Montebault V., Fontaine L., Rodriguez V., Odobel F., *J. Polym. Sci. A: Chem.*, **2009**, 47(21), p. 5652.
 [39] Scarpaci A., Blart E., Montebault V., Fontaine L., Rodriguez V., Odobel F., *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2009**, 1, p. 1799.
 [40] www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/presentation_e.html
 [41] Br. WO 2007041451 (A2), 30/09/2005, Scripps Research Inst.
 [42] Becer C.R., Hoogenboom R., Schubert U.S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, p. 2.
 [43] Baskin J.M., Prescher J.A., Laughlin S.T., Agard N.J., Chang P.V., Miller I.A., Lo A., Codelli J.A., Bertozzi C., *C.R. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2007**, 104, p. 16793.
 [44] www.bionity.com/news/e/73025_2/11/2007.
 [45] Killops K.L., Campos L.M., Hawker C.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, p. 5062 ; Campos L.M., Killops K.L., Sakai R., Paulusse J.M., Damiron D., Drockenmuller E., Messmore B.W., Hawker C.J., *Macromolecules*, **2008**, 41, p. 7063.
 [46] Chan J.W., Yu B., Hoyle C.E., Lowe A.B., *Chem. Commun.*, **2008**, p. 4959.
 [47] Shin J., Matsushima H., Comer C.M., Bowman C.N., Hoyle C.E., *Chem. Mater.*, **2010**, 22(8), p. 2616.



J.-P. Pascault



J. Bernard



E. Drockenmuller



E. Fleury



L. Fontaine



J.-C. Daniel

Jean-Pierre Pascault est professeur émérite et **Julien Bernard** chargé de recherche CNRS, Laboratoire des matériaux macromoléculaires (LMM/IMP), INSA Lyon¹.

Éric Drockenmuller est maître de conférences à l'Université Claude Bernard Lyon 1, Laboratoire d'Ingénierie des Matériaux Polymères (IMP)².

Étienne Fleury est professeur à l'INSA de Lyon³.

Laurent Fontaine est professeur et directeur de l'UMR, LCOM Chimie des polymères, Université du Maine⁴.

Jean-Claude Daniel (auteur correspondant) est conseiller scientifique au Groupe français d'études et d'applications des polymères (GFP)⁵.

¹ LMM/IMP, UMR CNRS 5223, INSA, Bât. Jules Verne, 20 av. Albert Einstein, F-69621 Villeurbanne Cedex.

Courriels : julien.bernard@insa-lyon.fr, Jean-Pierre.Pascault@insa-lyon.fr

² IMP, UMR CNRS 5223, 15 bd Latarjet, F-69622 Villeurbanne Cedex.

Courriel : eric.drockenmuller@univ-lyon1.fr

³ Courriel : etienne.fleury@insa-lyon.fr

⁴ LCOM - Chimie des Polymères, UCO2M - UMR CNRS 6011, Université du Maine, Av. Olivier-Messiaen, F-72085 Le Mans Cedex 09.

Courriel : laurent.fontaine@univ-lemans.fr

⁵ Courriel : jeanclaude.daniel3@free.fr