



Hétérocycles oxygénés : Synthèse, Réactivité et Application à la préparation de polymères Biodégradables

Colin Bonduelle

► To cite this version:

Colin Bonduelle. Hétérocycles oxygénés : Synthèse, Réactivité et Application à la préparation de polymères Biodégradables. Chimie. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2008. Français. NNT : . tel-00390646

HAL Id: tel-00390646

<https://theses.hal.science/tel-00390646>

Submitted on 2 Jun 2009

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

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse III - Paul Sabatier

Discipline ou spécialité : Chimie Moléculaire

Présentée et soutenue par : Colin BONDUELLE

Le : 01 Décembre 2008

Titre : Hétérocycles Oxygénés : Synthèse, Réactivité et Application à la
Préparation de Polymères Biodégradables

JURY

B. Meunier

S. Guillaume

F. Fotiadu

R. Poteau

D. Bourissou

Membre de l'Académie des Sciences

Chargé de Recherche C.N.R.S à Rennes

Professeur à l'Université de Marseille

Professeur à l'Université de Toulouse

Directeur de Recherche C.N.R.S. à Toulouse

Président

Rapporteur

Rapporteur

Ecole doctorale : Ecole Doctorale Science de la matière

Unité de recherche : Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée

Directeur de Thèse : Didier Bourissou

à G. MARCHAND

L'écho est un reflet sonore...

Remerciements

Je voudrais tout d'abord adresser mes remerciements aux membres de mon jury président, rapporteurs et invités : Mesdames et Messieurs Bernard Meunier, Sophie Guillaume, Frédéric Fotiadu et Romuald Poteau pour avoir accepté de juger mon travail de thèse. J'ai apprécié vos conseils et remarques pertinentes concernant mon manuscrit ainsi que la discussion enrichissante que nous avons pu avoir le jour de ma soutenance

Je voudrais ensuite exprimer toute ma gratitude envers Didier Bourissou et Blanca Martin-Vaca qui m'ont encadrée tout au long de ces trois années. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mes travaux et pour vos précieux conseils concernant aussi bien la polymérisation que la suite à donner à ma carrière.

J'adresse également mes remerciements à l'ensemble des membres de l'équipe 'Ligands Bifonctionnels et Polymères Biodégradables' avec qui j'ai pu agréablement travailler et échanger pendant ce doctorat. Je voudrais en particulier remercier Olivier Thillaye du Boullay, à qui je dois une grande partie de ce manuscrit, pour son encadrement et son soutien au quotidien

Je tiens aussi à remercier le Professeur Fernando Cossio de San Sebastian qui a su me faire confiance et qui m'a appris avec beaucoup de simplicité l'intérêt de la modélisation moléculaire. J'associe à ce remerciement toute son équipe pour son accueil et son immersion basque que je n'oublierai jamais.

Je voudrais enfin remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à ce travail. J'ai une pensée pour chacune d'entre elles sans les citer et je leur adresse du plus profond de mon coeur mes sincères salutations.

Maintenant une page ce tourne vers l'avenir... et vers ce manuscrit. Bonne lecture.

Abréviations

ROP : Polymérisation par ouverture de cycle
eROP : Polymérisation enzymatique par ouverture de cycle

RMN : Résonnance Magnétique Nucléaire
Pf : Point de Fusion
SEC : Chromatographie par exclusion de taille
Dp : Degré de polymérisation
Mn : Masse molaire en nombre
Mw : Masse molaire en poids
PDI (Mw/Mn) : Polymolécularité
IR : Infra Rouge
RX : Rayons X
IE : Impact Electronique
IC : Ionisation Chimique
ESI : Spectrométrie de masse par ionisation electrospray
MALDI : Spectrométrie de masse
'Matrix Assisted Laser Desorption Induced'

DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité
OM : Orbitale Moléculaire
E_{int} : Energie interne
G₂₉₈ : Enthalpie libre (298K)
HOMO : Orbitale moléculaire la plus haute occupée
LUMO : Orbitale moléculaire la plus basse vacante

Et₂O : Ether diéthylique
THF : Tetrahydrofurane
CH₂Cl₂ : Dichlorométhane
ROH : Alcool

DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DIEA : Diisopropyléthylamine
TEA : Triéthylamine
NHC : N-hétérocyclocarbènes
TBD : Triazabicyclodecene
OCA : *O*-carboxyanhydrides
NCA : *N*-carboxyanhydrides
lacOCA : *O*-carboxyanhydrides de l'acide lactique
gluOCA : *O*-carboxyanhydrides de l'acide glutamique
α-OCA : OCA à 5 chaînons
β-OCA : OCA à 6 chaînons

PLA : Polylactide
PCL : Polycaprolactone
PHAs : Polyhydroxyalkanoates
Liaison H : liaison hydrogène

Avant propos

Les travaux décrits dans ce manuscrit ont été effectués au Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée à l'Université Paul Sabatier de Toulouse sous la direction de Didier BOURISSOU et de Blanca MARTIN-VACA. Les études théoriques ont été réalisées en collaboration avec Fernando COSSIO de l'Universidad del Pais Vasco de San Sebastian (Espagne).

Conditions générales de manipulation

Les 1,3-dioxolane-2,4-diones (OCA) qui ont été synthétisés et utilisés sont sensibles à l'humidité. Ces molécules ont donc été manipulées sous atmosphère sèche d'argon dans de la verrerie schlenk. Les solvants ont été séchés (CH_2Cl_2 , pentane, CDCl_3 sur P_2O_5 ou CaH_2 ; THF, Et_2O , toluène sur sodium), et fraîchement distillés avant chaque utilisation.

Appareillage

Résonnance Magnétique Nucléaire (RMN) :

Les spectres ont été réalisés sur des appareils BRUKER Avance300 : ^1H (300 MHz, référence TMS), ^{13}C (75,5 MHz, référence TMS) ainsi que ARX400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz). Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm et comptés positivement vers les champs faibles, les constantes de couplage **J** en Hz. Les abréviations suivantes ont été employées pour décrire les signaux : **s** (singulet), **d** (doublet), **t** (triplet), **q** (quadruplet), **m** (multiplet), **ar** (aromatique).

Chromatographie par exclusion de taille (SEC) :

L'estimation des masses molaires moyennes (M_n) et de la polymolécularité (M_w/M_n) a été réalisée à partir des chromatogrammes obtenus après injection sur une chaîne Waters (Pompe Waters 600, injecteur automatique Waters 712, détecteur par indice de réfraction Waters 2410 thermostaté à 35°C, colonne waters styragel). Le THF a été utilisé comme éluant à 1 mL.min⁻¹. La séparation a été mise en œuvre avec une colonne HR4E de dimension 7,8 x 300 mm munie d'une précolonne SHODEX, thermostatée à 35°C. La calibration des masses molaires a été réalisée en injectant des standards de polystyrène. Toutes les données expérimentales ont été traitées avec le logiciel Empower.

Spectrométrie de masse :

Les analyses par ionisation electrospray (ESI-MS) ont été réalisées en mode positif sur un spectromètre Perkin Elmer Sciex API-365 avec un analyseur quadripolaire. Les échantillons ont été dissouts dans une solution d'acétonitrile contenant des traces d'hydroxide d'ammonium avant d'être injectés avec une seringue automatique à 5 mL.min⁻¹.

Les analyses MALDI-TOF on été réalisées en mode positif sur un spectromètre Voyager System DE-STR Applied Biosystems équipé d'un laser 337 nm à l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale du CNRS de Toulouse. Les spectres ont été obtenus en mode réflectron avec un courant d'accélération de 20 ou de 25 kV.

Avant propos

Les corrections de ligne de base et le traitement des spectres de masse ont été réalisés avec Data Explorer version 4.0 d'Applied Biosystems.

Point de fusion :

Les points de fusion ont été mesurés, sans correction, en tube capillaire, au moyen d'un appareil digital Electrothermal.

Infra-rouge :

Les études Infra-rouge ont été réalisées sur un Perkin-Elmer 225 au laboratoire.

Rayons X :

Les études par diffraction des rayons X ont été effectuées sur un diffractomètre Bruker-AXS CCD-1000.

Etudes Théoriques

Les calculs ont été menés sur le calculateur CALMIP de l'Université Paul Sabatier. Les études théoriques (concentrées principalement dans le chapitre 1) ont été menées en utilisant le logiciel Gaussian 03 [a]. Les différentes géométries ont été optimisées en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité à l'aide de la fonctionnelle hybride B3LYP [b].

[a] *Gaussian 03*, Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery J.A., Vreven Jr.T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M.X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A., *Gaussian 03*, Revision B.05, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **2003**.

[b] a) Becke A.D., *Phys. Rev.*, **1988**, A38, 3098. b) Becke A.D., *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648. c) Lee C., Yang W., Parr R.G., *Phys. Rev.*, **1988**, B37, 785.

SOMMAIRE

Introduction	1
1. Les polymères biodégradables.....	1
2. Les polyesters	2
3. Le Polylactide (PLA).....	4
4. Le <i>L</i> -lacOCA un analogue activé du <i>L</i> -lactide	6
5. ROP du GluOCA, l'OCA dérivé de l'acide glutamique.....	10
6. Organisation du manuscrit.....	12

Chapitre 1 : Etude théorique du mécanisme de la polymérisation du lactide et du lacOCA catalysée par la DMAP 15

A. Introduction bibliographique.....	15
1. La transestérification	15
2. La DMAP est un catalyseur de la transestérification.....	16
3. Polymérisation par ouverture de cycle (ROP)	19
B. Mécanisme de polymérisation.....	22
1. ROP du lactide.....	22
2. ROP du lacOCA	28
3. Modélisation de la propagation	40
C. Comparaison avec la réactivité des alcools tertiaires sur les anhydrides carboxyliques	45
D. Conclusion.....	49

Chapitre 2 : Polymérisation enzymatique du *L*-lacOCA 51

A. Introduction bibliographique.....	51
1. La catalyse enzymatique.....	51
2. Les lipases	52
3. ROP des lactones par les lipases : eROP	55
4. ROP du lactide.....	59
B. Polymérisation enzymatique du <i>L</i>-lacOCA.....	61
1. eROP avec la Lipase PS	61
2. eROP avec la Novozyme 435.....	72
C. Polymérisation du <i>L</i>-lacOCA : approfondissement du mécanisme	84
1. Modèle de l'alcool activé	85
2. Tests de désactivation et implication de la Sérine	90
3. Docking	91
D. Conclusion.....	94

Chapitre 3 : Les β -OCAs, synthèse et réactivité en ROP 100

A. Introduction Bibliographique	100
1. Les Polyhydroxyalkanoates	100
2. Les β -OCA : apport en ROP ?	108
B. Synthèse des β-OCAs	110
1. Synthèse du 6,6-diméthyl-1,3-dioxolane-2,4-dione (PivOCA)	111
2. Synthèse du 5-méthyl-1,3-dioxolane-2,4-dione (ButOCA)	113
3. Synthèse du 6-méthyl-1,3-dioxolane-2,4-dione (MepOCA)	114

4. Diffraction aux rayons X	115
C. Polymérisation des β-OCAs	117
1. ROP du PivOCA.....	117
2. ROP du (S)-ButOCA	122
3. ROP du (S)-MepOCA.....	123
D. Réactivité des β-OCAs.....	127
1. Approche théorique	127
2. Approche expérimentale.....	132
E. Sélectivité du carbonyle : retour sur les α-OCAs	135
F. Conclusion	138

Chapitre 4 : Polymérisation de l'OCA dérivé de l'acide mandélique :

le MOCA	142
----------------------	------------

A. Introduction Bibliographique	142
1. Le polymandélide	142
2. Le MOCA : un analogue activé du mandélide.....	145
B. ROP du MOCA : catalyse à l'aide du système DMAP/ROH.....	147
1. Premiers tests de ROP	147
2. Synthèse des adduits d'amorçage	150
C. ROP du MOCA : screening de catalyseurs	153
1. Amines tertiaires non aromatiques	154
2. Catalyse avec la 2,6-lutidine.....	155
3. Catalyse avec le N-MéthylImidazole (NMI)	158
4. Catalyse avec la pyridine.....	163
D. Conclusion.....	170

Conclusion.....	172
------------------------	------------

Partie Expérimentale.....	175
----------------------------------	------------

1. Amines tertiaires non aromatiques	175
2. Catalyse avec la 2,6-lutidine.....	176
3. Catalyse avec le N-MéthylImidazole (NMI)	183
4. Catalyse avec la pyridine.....	194

Publications de l'équipe LBPB

sur la ROP des O-carboxyanhydrides	195
---	------------

INTRODUCTION

1. Les Polymères biodégradables

En ce début du 21^{ème} siècle, plus de 6 milliards d'hommes vivent sur terre et les prévisions anticipent que ce chiffre s'élèvera à 10 milliards d'ici 2050. A cause de cette explosion démographique, nous sommes et nous allons être confrontés à des problèmes graves tels que des déficiences alimentaires, des pénuries de ressources naturelles et d'énergie ainsi qu'à une pollution environnementale globale. Les sciences et la technologie au 20^{ème} siècle ont réalisé des progrès conséquents, en particulier depuis la Deuxième Guerre Mondiale, mais elles sont, au seuil de ce nouveau millénaire, confrontées aux défis les plus importants de leur histoire.

Au 20^{ème} siècle, pour répondre à nos besoins en matériaux, une grande variété de polymères synthétiques ont été développés pour être utilisés comme fibres synthétiques ou comme plastiques à la place des matériaux jusqu'à alors issus des ressources naturelles : les fibres naturelles, le bois, etc... Ces polymères synthétiques sont employés dans des domaines très divers : le transport, la construction, l'emballage, l'électronique, les applications médicales... De nos jours, plus de 150 millions de tonnes de plastiques sont produits annuellement dans le monde entier et la production de ces derniers ainsi que leur consommation continue d'augmenter. Ces plastiques sont pour la plupart dérivés du pétrole et les anticipations concernant l'épuisement de cette matière première ne leur donnent pas beaucoup d'avenir. Les polymères dérivés du pétrole sont en particulier inappropriés pour des applications de courte durée car leur dégradabilité est insuffisante quand ils deviennent des déchets. Ce manque de dégradabilité est alors à l'origine de problèmes de pollutions.

Une des stratégies qui pourrait permettre de résoudre ces difficultés consiste à concevoir des matériaux qui, une fois utilisés, seront facilement éliminés/assimilés par l'environnement. De tels polymères sont dits biodégradables. Leur production industrielle se généralise et devient conséquente depuis 10 ans : on en produisait 14 milles tonnes en 1996, 68 milles tonnes en 2001 et on en produira plus de 100 milles tonnes en 2008. La plupart de ces matériaux sont capables d'être catabolisés (dégradés in vivo) par des micro-organismes dans un environnement naturel^[1].

Les premiers polymères biodégradables sont apparus dans les années 60. Ils sont aujourd'hui utilisés de façon spécifique en chirurgie (structures, pièces d'ostéosynthèse,

agrafes, peaux artificielles, fils multibrisins) et en pharmacologie (piégeage/libération contrôlée de principes actifs) mais aussi en tant que matériaux de substitution pour remplacer les plastiques employés pour l'emballage, les produits d'hygiène, l'agriculture^[2].

D'un point de vue chimique, les polymères biodégradables comportent des liaisons hydrolysables telles que les liaisons amide, ester, anhydride, urée, uréthane, acétal ou encore ortho-ester (*figure 1*). Ces liaisons sont à l'origine des propriétés de décomposition rapide dans l'environnement. Ces différentes fonctions sont en effet sensibles à la dégradation enzymatique des microorganismes ou bien simplement à l'hydrolyse chimique (dégradation dite spontanée). Les macromolécules sont alors converties en CO₂, CH₄, H₂O, biomasse, humus et autres substances naturelles.

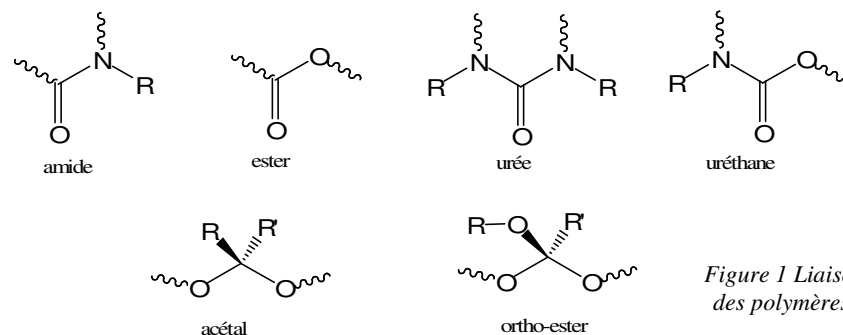


Figure 1 Liaisons hydrolysables des polymères biodégradables

2. Les polyesters

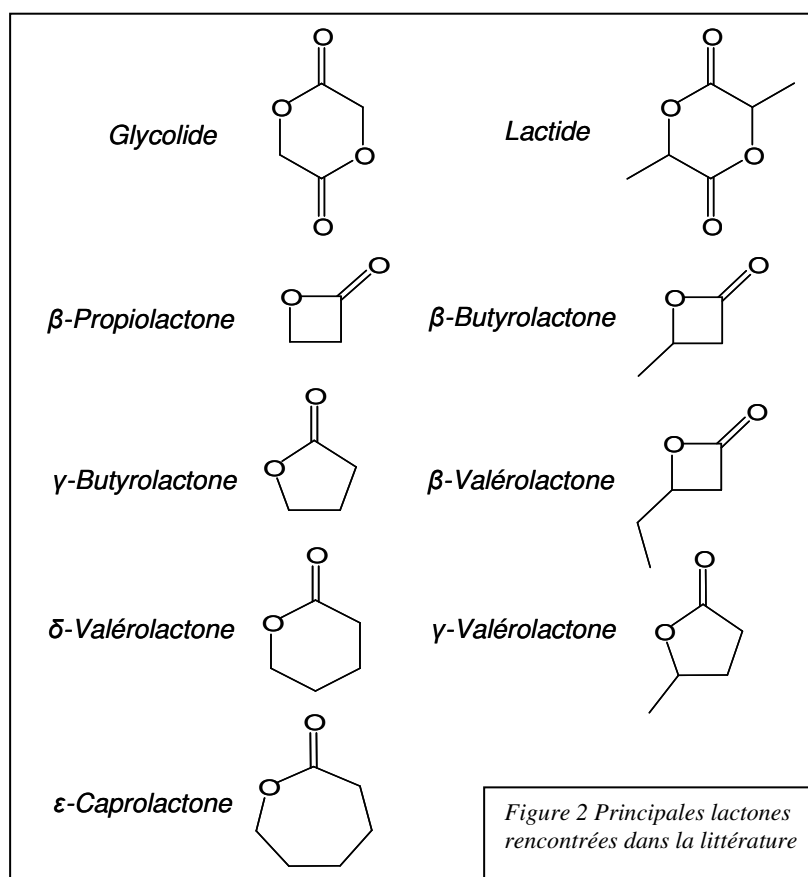
Parmi les polymères biodégradables, la famille des polyesters est devenue majeure et représentative de la révolution écologique qui a eu lieu dans le domaine de la chimie des matériaux^[3]. Les polyesters sont fortement développés dans les applications biomédicales notamment comme biomatériau ou matériau biocompatible mais ils sont aussi utilisés comme thermoplastiques dans de nombreuses applications de commodité^[4]. La famille des polyesters comprend tous les polymères qui possèdent un squelette carboné composé de fonctions esters. Ces fonctions délimitent et connectent des unités monomères qui peuvent être très variées. Les polyesters sont historiquement les premiers polymères qui ont pu être obtenus par voie chimique. Les travaux qui décrivent pour la première fois leurs synthèses datent des années 30^[5].

Actuellement, ces macromolécules peuvent être obtenues par plusieurs moyens. La première voie de production, la fermentation connaît un essor considérable car elle donne accès à un grand nombre de polyesters naturels^[6]. Beaucoup de micro-organismes, des algues

et des champignons produisent ces macromolécules qui représentent en biologie la 5^{ème} classe de biomolécules après l'ADN, les protéines, les glucides et les lipides^[7].

La deuxième voie de production, la synthèse chimique, est étudiée depuis plus de 70 ans^[5]. De nombreux polyesters aliphatiques tels que la polycaprolactone (PCL) ou le polylactide (PLA) sont produits de cette façon et leur commercialisation croît d'année en année. Deux voies de synthèse donnent accès aux polyesters : la condensation de diols/diacides carboxyliques ou d'hydroxyacides et la polymérisation par ouverture de cycle (ROP) d'esters cycliques (lactones ou dilactones). Cette deuxième méthode est bien plus efficace d'un point de vue thermodynamique et présente l'avantage de réduire le nombre de réactions secondaires qui peuvent se produire pendant la polymérisation^[8].

La nomenclature des lactones dépend de la taille de leur cycle (*figure 2*) et des substitutions de ce cycle. Les molécules que l'on rencontre le plus souvent dans la littérature sont présentées ci-dessous ainsi que les propriétés des polymères auxquelles elles donnent accès.



Monomère	Polymère	Point de fusion	Tg	Origine
Lactide	PLA	173-178	50-80	Chimie
Glycolide	PGA	223-233	46,5	Chimie
β -propiolactone	PPL	77	-19	Chimie
β -butyrolactone	P-3-HB (PHB)	175	15	Fermentation
γ -butyrolactone	P-4-HB	53	-51	Fermentation
δ -valerolactone	PVL	57	-55	Fermentation/Chimie
ϵ -caprolactone	PCL	60	-65	Chimie

Tableau 1 : Principaux polyesters rencontrés dans la littérature

Comme l'estérification est une réaction réversible, tous ces polyesters sont spontanément dégradables en présence d'eau. L'hydrolyse de leur chaîne principale forme des oligomères puis des hydroxyacides qui peuvent dans certains cas être bioassimilables. L'hydrophobicité de la chaîne carbonée défavorise la présence d'eau autour des fonctions hydrolysables. La présence sur cette chaîne de groupements aliphatiques encombrants la protège et diminue de façon importante les cinétiques de dégradation spontanée. Tous les polyesters sont également dégradés par l'hydrolyse enzymatique des microorganismes^[9], hormis le PLA. Ce dernier se dégrade surtout par hydrolyse spontanée en présence d'eau même si des exemples de biodégradation existent avec des oligomères^[10]. Cette caractéristique particulière en fait un polymère de choix pour des applications où un contact direct du matériel est nécessaire avec des produits sensibles à la contamination biologique^[1,11].

3. Le Polylactide (PLA)

L'acide lactique (l'acide 2-hydroxypropanoïque) est une des plus petites molécules optiquement actives. Cette molécule existe sous la forme *L* et sous la forme *D*. Elle peut être obtenue à partir de ressources fossiles comme le charbon ou le pétrole mais aussi, et c'est le plus intéressant, à partir de ressources renouvelables^[12]. Dans la nature, en effet, l'acide lactique est présent sous forme *L* dans le métabolisme des animaux, des plantes et des microorganismes. Le polylactide (PLA) est le polyester correspondant à la condensation d'unités acide lactique. Les propriétés du PLA peuvent varier et dépendent de la distribution en chacun des énantiomères (tacticité) le long de la chaîne carbonée du polymère. Actuellement, la majeure partie du PLA est produite industriellement par condensation d'acide lactique^[1,11,13]. L'équilibre thermodynamique de la condensation est déplacé en éliminant l'eau au cours du procédé de fabrication. De cette manière, des polymères de haute masse molaire peuvent être produits mais avec peu de contrôle et une polymolécularité élevée.

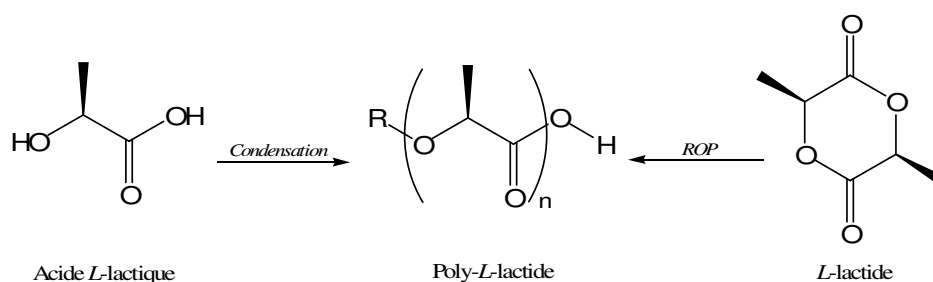


Figure 3 Synthèse de PLA par voie chimique

Certaines applications à forte valeur ajoutée (biomédicales, électroniques...) nécessitent un meilleur contrôle pendant la production. On utilise alors la polymérisation par ouverture de cycle (ROP) du dimère cyclique de l'acide lactique, le lactide^[11,14]. De façon contrôlée, la ROP donne accès à du polylactide qui possède des polymolécularités beaucoup plus faibles que celles obtenues par condensation. Récemment et grâce à l'utilisation de catalyseurs organiques ou organométalliques bien choisis, cette voie de synthèse s'est améliorée de façon importante^[15]. En prenant en compte l'attrait particulier que représente le PLA pour la médecine et l'électronique, des progrès conséquents ont été obtenus depuis 7 ans avec les systèmes catalytiques sans métaux. Des méthodes synthétiques permettent maintenant de mettre en œuvre efficacement la polymérisation du lactide avec des catalyseurs nucléophiles^[16], cationiques^[17], bifonctionnels^[18] et même enzymatiques^[19].

Le lactide est un monomère cyclique à 6 chaînons. La ROP met en jeu l'ouverture de son cycle via une attaque nucléophile sur une de ses fonctions esters (*figure 4*). Cette attaque peut se faire soit par l'amorceur au début de réaction, soit par l'extrémité alcool de la chaîne propageante lors de la propagation. L'énergie libérée par l'ouverture de cycle même si elle est faible apporte la force motrice au processus de polymérisation^[20].

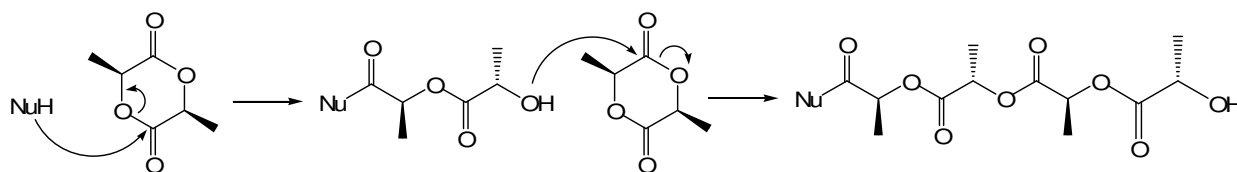


Figure 4 ROP du lactide

Dans le cas du lactide, l'énergie d'activation de l'ouverture de cycle est élevée. Elle rend indispensable l'utilisation de catalyseurs très réactifs qui peuvent poser des problèmes pendant la polymérisation. Quand ce sont des catalyseurs organométalliques, ils sont souvent sensibles, toxiques et difficiles à utiliser. De plus, leur utilisation provoque facilement des

réactions secondaires de transestérification qui augmentent la polymolécularité des polylactides que l'on synthétise. L'organocatalyse apporte une amélioration à ces points négatifs mais dans tous les cas, la ROP du lactide nécessite une énergie d'activation importante qui impose des limitations.

En transférant une partie de l'activation sur le monomère, ces limitations peuvent être contournées si on utilise un analogue activé du lactide. Ainsi, malgré l'absence de tension de cycle, des esters macrocycliques permettent d'accéder à du polylactide via une ROP activée entropiquement^[21]. Cette voie ingénieuse est malheureusement limitée car les esters macrocycliques sont des monomères difficiles à obtenir. En suivant cette idée d'analogue activé, l'équipe 'Ligands Bifonctionnels et Polymères Biodégradables' dirigée par D. Bourissou, au sein de laquelle ce travail de thèse a été effectué, s'est intéressée aux α -lactones. Ces molécules sont trop réactives pour être utilisées en ROP^[22] mais il existe des équivalents synthétiques potentiels à ces monomères, les 1,3-dioxolane-2,4-diones aussi appelés *O*-carboxyanhydrides (OCAs).

4. Le *L*-lacOCA un analogue activé du *L*-lactide

Les 1,3-dioxolane-2,4-diones sont des molécules connues depuis les années 50^[23]. Elles possèdent un motif particulier, le motif *O*-carboxyanhydride constitué de la juxtaposition d'une fonction ester et d'une fonction carbonate. Ce motif perd facilement une molécule de CO₂ quand un nucléophile l'attaque. Les OCAs sont des molécules hautement réactives qui peuvent s'utiliser pour dériver les alcools^[23e,24]. Elles sont proches chimiquement des *N*-carboxyanhydrides (NCA) appelés aussi anhydrides de Leuch qui permettent d'obtenir par ROP des polypeptides^[25] (figure 5).

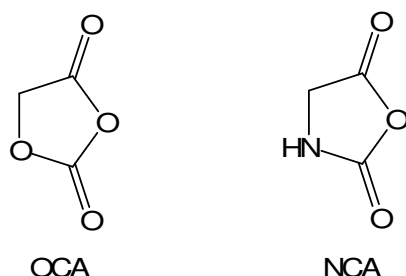


Figure 5 : Motif *O*-carboxyanhydride(OCA) et *N*-carboxyanhydride (NCA)

La ROP des NCAs donne accès en conditions douces à des polymères de haute masse molaire. Elle met en jeu un mécanisme nucléophile et la perte d'une molécule de CO₂ (figure

6). Divers nucléophiles (l'eau, les alcools, les amines, les alcoolates...) peuvent être utilisés pour amorcer la polymérisation qui est contrôlée si l'étape d'amorçage est très rapide devant l'étape de propagation^[25b]. Le processus de polymérisation possède un caractère vivant, c'est-à-dire que les produits bruts d'une première polymérisation continuent à s'allonger si on rajoute du monomère, sans changer significativement la polymolécularité.

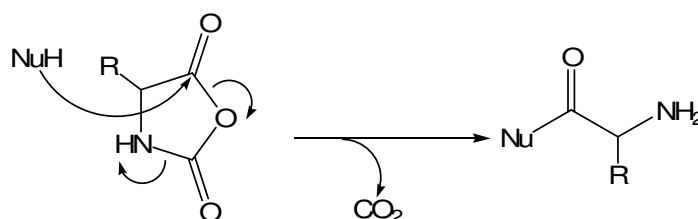


Figure 6 ROP des NCAs

Contrairement aux NCAs, seuls des oligomères ont été produits quand la ROP des OCAs a été menée avec des amines tertiaires et des alcoolates^[23b,23c]. Notre équipe a décidé de réinvestiguer l'utilisation de ces monomères en ROP en étudiant la polymérisabilité du 5-méthyl-1,3-dioxolane-2,4-diones, l'OCA dérivé de l'acide lactique appelé lacOCA^[26]. Sa synthèse est déjà connue : elle met en jeu une phosgénation cyclisante de l'acide lactique^[27].

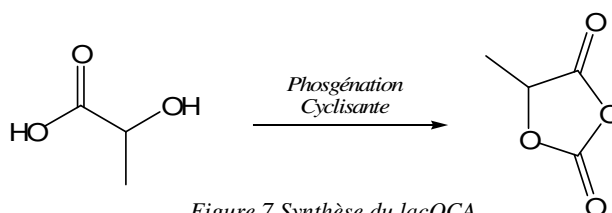


Figure 7 Synthèse du lacOCA

Par ROP, le lacOCA donne théoriquement accès à du polylactide après élimination de CO₂ (figure 8). En s'inspirant du travail effectué par Hedrick et son groupe sur la ROP du lactide organocatalysée par la DMAP^[16a], la ROP du L-lacOCA a été menée au LBPB avec ce catalyseur^[26]. Avec le lacOCA, il a été possible de produire du polylactide de haute masse molaire de façon contrôlée et avec des temps de réaction courts. C'est la première fois que la ROP d'un OCA permet d'obtenir des polyesters de haute masse molaire.

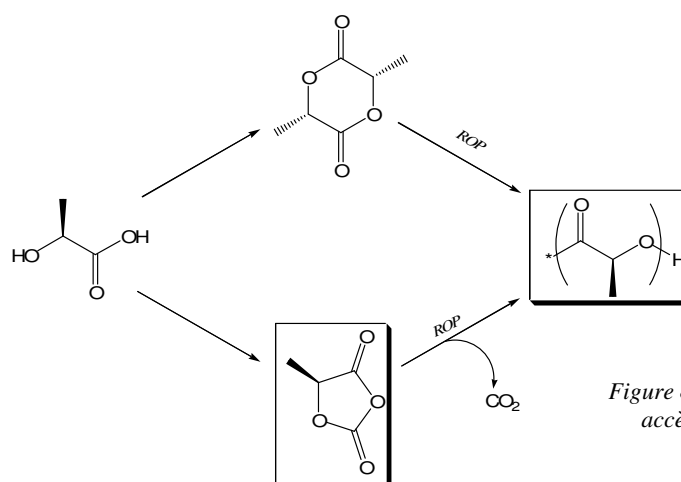


Figure 8 ROP du lacOCA : un accès alternatif au PLA

L'analogue activé s'avère beaucoup plus réactif que le lactide. Pour un rapport monomère/amorceur/DMAP de 10/1/1, il a fallu à peine quelques minutes à température ambiante pour arriver à conversion complète. Par comparaison, avec le même système catalytique, la ROP du *L*-lactide nécessite 4 jours de polymérisation à 35 degrés pour atteindre 93% de conversion^[26]. Les différents résultats obtenus pour la ROP du *L*-lacOCA amorcée avec différents alcools sont récapitulés ci-dessous (tableau 2).

Amorceur	[M] ₀ /[Am] ₀	Time	DP _(RMN)	M _n (SEC)	M _w /M _n
<i>NeoP</i>	11	<5	10	1220	1,22
<i>NeoP</i>	20	5	20	2110	1,2
<i>NeoP</i>	100	90	97	11980	1,16
<i>NeoP</i>	600	1140	592	62290	1,18
<i>IsoPrOH</i>	20	5	21	2510	1,34
<i>Cholestérol</i>	20	5	20	2610	1,21
<i>2-BrEtOH</i>	20	5	18	1870	1,17

Tableau 2 ROP du *L*-lacOCA (données extraites de [26])

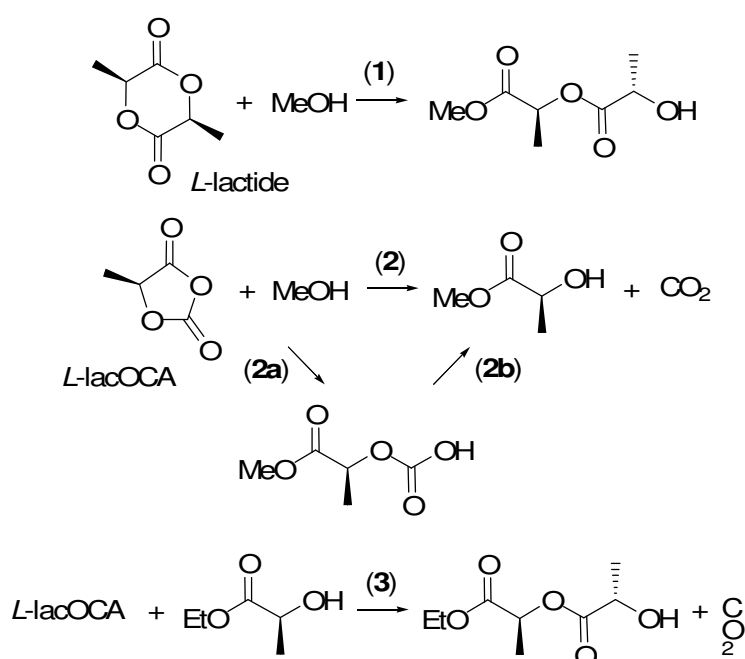
Le *L*-lacOCA présente une polymérisabilité bien supérieure à celle du *L*-lactide. Elle permet de mettre en œuvre de façon efficace la ROP à température ambiante et avec un système catalytique peu réactif. Grâce à ces conditions douces, la ROP de l'analogue activé a pu se faire avec un amorceur fonctionnalisé, le bromoéthanol, sans observer de réactions secondaires de substitution.

Pour mieux appréhender la différence de réactivité observée entre le lactide et le lacOCA, les paramètres thermodynamiques de la ROP ont été approximés par DFT dans le cadre d'une collaboration avec Fernando Cossío de l'Université de San Sebastian en Espagne^[26,28]. Les calculs effectués ont permis d'estimer le gain en enthalpie libre pour l'ouverture de cycle

quand le méthanol ou le *L*-lactate d'éthyle sont utilisés comme nucléophiles. Les valeurs d'énergies qui ont été obtenues en phase gaz sont récapitulées dans le tableau ci-dessous (*tableau 3*, les énergies sont données en kcal.mol⁻¹).

Reaction	ΔH_{298K}	ΔS_{298K}	ΔG_{298K}
1	-15,7	-32,2	-6,1
2	-19,4	-4,3	-18,1
2a	-14,0	-34,9	-3,6
2b	-5,4	+30,5	-14,5
3	-14,5	-6,7	-12,5

Tableau 3 Paramètres thermodynamiques de la ROP du *L*-lacOCA et du *L*-lactide



L'enthalpie libre gagnée grâce à l'ouverture de cycle du *L*-lactide (*figure 9*, *réaction 1*) est très faible. De son côté, la ROP du *L*-lacOCA est bien plus favorable puisque l'enthalpie libre de l'ouverture de cycle par le méthanol (*figure 9*, *réaction 2*) est de -18,1 kcal.mol⁻¹. Cette enthalpie libre reste favorable même si on remplace le méthanol par du *L*-lactate d'éthyle (*figure 9*, *réaction 3*), un alcool qui modélise mieux la propagation.

Les paramètres thermodynamiques obtenus avec les calculs corroborent les résultats expérimentaux. Pour approfondir la ROP de l'analogue activé, on peut décomposer la réaction du lacOCA qui met d'abord en jeu l'ouverture de cycle puis la décarboxylation (*figure 9*, *réaction 2a et 2b*). La première étape est enthalpiquement favorable, l'addition est favorisée malgré une baisse de l'entropie. On obtient, pour cette première étape, des paramètres

similaires à l'ouverture de cycle du lactide. L'étape suivante, l'élimination de CO_2 (*réaction 2b*) est l'étape la plus favorable qui tire la ROP. Le gain d'énergie obtenue après l'ouverture de cycle provient de l'entropie générée par la libération du gaz qui est une véritable force motrice pour le processus de polymérisation.

La ROP du lacOCA a ouvert des perspectives nouvelles sur la production des polyesters. Beaucoup d'autres OCAs ont déjà été synthétisés ou peuvent être synthétisés à partir d' α -hydroxyacides. Leur capacité à polymériser si elle est comparable à celle du lacOCA pourrait permettre d'accéder facilement à une grande variété de polymères biodégradables.

5. ROP du GluOCA, l'OCA dérivé de l'acide glutamique

Dans le cas du PLA, l'introduction de substitutions sur la chaîne carbonée pourrait permettre de modifier l'hydrophilicité du polyester ou pourrait permettre de favoriser l'encapsulation de composés d'intérêt pharmaceutique^[29,30]. De telles modifications sont difficiles à introduire avec les 1,4-dioxane-2,5-diones à cause de leur synthèse difficile et de leur faible réactivité en ROP^[30].

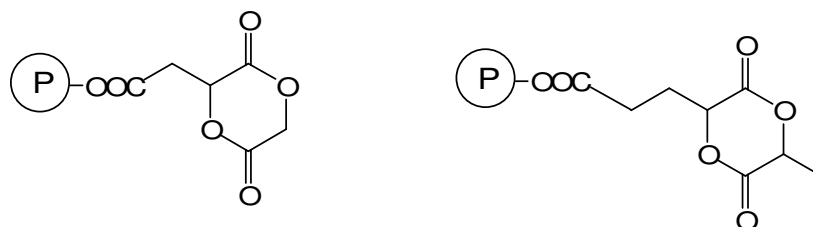


Figure 10 : 1,4-dioxane-2,5-diones dérivées de l'acide aspartique et glutamique

Par exemple, la ROP des 1,4-dioxane-2,5-diones dérivées de l'acide aspartique et de l'acide glutamique (*figure 10*) ne permet pas pour le moment d'atteindre des conversions quantitatives même en utilisant des conditions de réaction très dures. Les monomères 1,4-dioxane-2,5-diones bifonctionnalisés ne sont pas polymérisés efficacement. La ROP est légèrement plus favorable avec les composés monosubstitués mais la densité des groupements acide carboxylique sur les polymères obtenus n'excède pas alors 50%.

En s'inspirant de la synthèse du lacOCA, on peut facilement envisager la synthèse d'autres OCAs possédant une substitution en position 5. A l'instar des NCAs, cette substitution pourrait être la chaîne latérale d'un acide aminé. En suivant cette idée, le *L*-

gluOCA a été préparé à partir de l'acide glutamique en 2 étapes de synthèse^[31]. Une première étape de diazotation permet d'obtenir un hydroxyacide qui donne accès à l'OCA dans une deuxième étape de phosgénation cyclisante (*figure 11*).

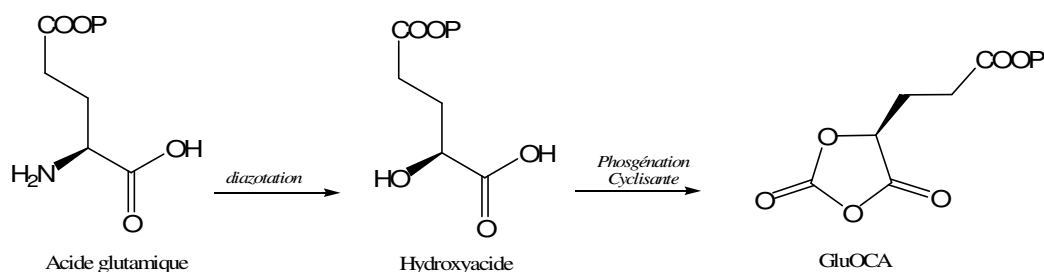


Figure 11 Synthèse du L-gluOCA

L'étude de la ROP de ce nouveau monomère a été conduite avec le système organocatalytique DMAP/ROH comme dans le cas du lacOCA. De cette façon, des polymères de hautes masses molaires comportant des chaînes latérales -COOP ont pu être obtenus (P = groupe protecteur).

Amorceur	$[M]_0/[Am]_0$	Time	$DP_{(RMN)}$	$M_n(SEC)$	M_w/M_n
NeoP	15	<5	15	3000	1,16
NeoP	20	<5	20	3500	1,19
NeoP	50	5	52	6300	1,18
NeoP	75	20	74	14900	1,14
NeoP	100	90	103	18300	1,18

Tableau 4 ROP du L-gluOCA (données extraites de [31])

Comme dans le cas du lacOCA, les conversions sont à chaque fois quantitatives pour les essais menés avec le gluOCA. Les temps de réaction sont similaires pour ces deux monomères, ce qui montre que la substitution n'affecte pas la réactivité de la ROP. Ce comportement diffère de ce qui a été observé avec les dioxanes-diones, où la présence des substitutions augmente drastiquement les temps de réaction. Des expériences de copolymérisation entre le lacOCA et le gluOCA permettent ainsi d'accéder facilement à des polyesters possédant une densité en chaîne latérale comprise entre 0 et 100% en fonction des quantités initiales en chacun de ces monomères.

En conclusion, les *O*-carboxyanhydrides *L*-lacOCA et *L*-gluOCA présentent une activité qui est remarquable en comparaison à leurs équivalents 1,4-dioxane-2,5-diones. Leur ROP catalysée par la DMAP peut être mise en œuvre dans des conditions de réaction douces. D'une part, avec ces deux monomères, il est possible d'obtenir des polyesters de haute masse

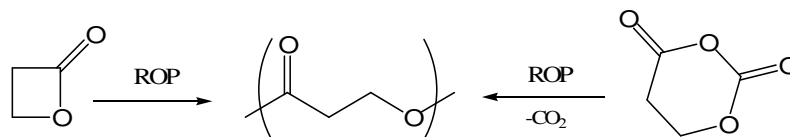
molaire de façon contrôlée. D'autre part, les conditions expérimentales utilisées permettent d'introduire dans la réaction des fonctions fragiles (sur l'amorceur, sur le monomère...). On peut ainsi accéder à de nouveaux matériaux qui ouvrent de nombreuses perspectives d'applications.

6. Organisation du manuscrit

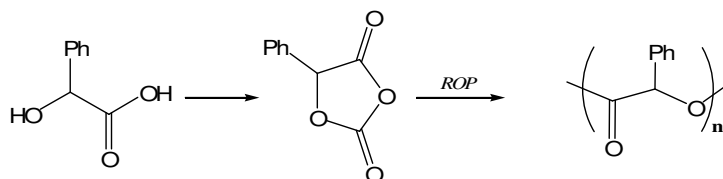
Le chapitre 1 débute ce travail de thèse par une étude théorique qui cherche à approfondir la ROP du *L*-lacOCA et du *L*-lactide catalysée par la DMAP. Cette étude fait écho aux expériences déjà menées sur les α -OCAs, les OCA à 5 chaînons.

Sans quitter la catalyse mais en revenant à une étude expérimentale, le chapitre 2 développe la ROP du *L*-lacOCA avec un système catalytique alternatif écoresponsable : la catalyse enzymatique. Jusqu'à maintenant, ce type de catalyseur donne difficilement accès au PLA.

Dans le chapitre 3, le principe d'activation du motif OCA a été étendu à d'autres monomères, les β -OCAs. Ces *O*-carboxyanhydrides à 6 chaînons pourraient permettre de synthétiser des PHAs dont font partie les polymères naturels comme le PHB.



Enfin, le chapitre 4 traite de la ROP d'un autre α -OCA substitué, le MOCA, l'OCA à 5 chaînons synthétisé à partir de l'acide mandélique. Ce monomère donne théoriquement accès au polymandélide, un substitut potentiel au polystyrène qui serait biodégradable.



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Gross R.A., Kalra B., *Science*, **2002**, 297, 803.
- [2] a) Kaplan D.L., Thomas E., Ching C., *Biodegradable Materials and Packaging*, in Technomic Press, Lancaster, PA, **1993**, 1. b) Moore G.F., Saunders M., *Rapra Review Reports*, **1997**, 9, all the issue. c) Gunatillake P., Mayadunne R., Adhikari R., *Biotech. Annu. Rev.*, **2006**, 12, 301.
- [3] Vert M., *Biomacromolecules*, **2005**, 6, 538.
- [4] a) Kricheldorf H.R., *Chemospheres*, **2001**, 43, 49. b) *Degradable Aliphatic Polyesters* : Advances in Polymer Science 157, Albertsson A.C., Ed : Springer-Verlag : New-York **2002**. c) Edlund U., Albertsson A.C., *Adv. Polym. Sci.*, **2002**, 157, 67. d) Naira L.S., Laurencin C.T., *Prog. Polym. Sci.*, **2007**, 32, 762.
- [5] a) Carothers W.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1929**, 2548. b) Carothers W.H., Arvin G.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1929**, 2560.
- [6] a) Doi Y., *Microbial Polyesters*, VCH Publishers : New York, **1990**. b) Anderson A.J., Dawes E.A., *Microbiol. Rev.*, **1990**, 450. c) Steinbüchel A., Valentin H. E., *FEMS Microbiol. Lett.*, **1995**, 219. d) Kim Y.B., Lenz R.W., *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, **2001**, 71, 51. e) Luengo J.M., Garcia B., Sandoval A., Naharro G., Olivera E.R., *Curr. Opin. Microbiol.*, **2003**, 6, 251. f) Verlinden R.A., Hill D.J., Kenward M.A., Williams C.D., Radecka I., *J. Appl. Microbiol.*, **2007**, 102, 1437. g) Sun Z., Ramsay J.A., Guay M., Ramsay B.A., *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2007**, 75, 475.
- [7] Muller H.M, Seebach D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 477.
- [8] a) Lofgren A., Albertsson A.C., Dubois P., Jerome R., Teyssie P., *JMS Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **1995**, 35, 379. b) Albertsson A.C., Varma I.K., *Biomacromolecules*, **2003**, 4, 1466. c) Edlund U., Albertsson A.C., *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **2003**, 55, 585. d) Jerome C., Lecomte P., *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **2008**, 60, 1056.
- [9] a) Tokiwa Y., Jarerat A., *Biotechnol. Lett.*, **2004**, 26, 771 b) Tokiwa Y., Calabia B.P., *Biotechnol Lett.*, **2004**, 26, 1181. c) Tokiwa Y., Calabia B.P., *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2006**, 72, 244.
- [10] a) Pranamuda H., Tokiwa Y., Tanaka H., *Appl. Environ. Microbiol*, **1997**, 63, 1637. b) Pranamuda H., Tokiwa Y., *Biotechnol. Lett.*, **1999**, 21, 901. c) Tomita K., Kuraki Y., Nagai K., *J. Biosci. Bioeng.*, **1999**, 87, 752. Le PLA de haut poids moléculaire a été dégradé efficacement par catalyse enzymatique ‘in vitro’ en utilisant la protéinase K : par exemple Williams D.F, *Eng. Med.*, **1981**, 10, 5. ou encore Summing L., McCarthy S., *Macromolecules*, **1999**, 32, 4454.
- [11] a) Amass W., Amass A., Tighe B., *Polym. Int.*, **1998**, 47, 89. b) Drumright R.E., Gruber P.R., Henton D.E., *Adv. Matter*, **2000**, 12, 1841. c) Middleton J.C., Tipton A.J., *Biomaterials*, **2000**, 21, 2335. d) Södergard A., Stolt M., *Prog. Polym. Sci.*, **2002**, 27, 1123. e) Auras R., Harte B., Selke S., *Macromol. Biosci.*, **2004**, 4, 835. f) Mecking S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 1078. g) Williams C.K., *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 1573.
- [12] Lipinsky E.S., *Science*, **1981**, 1465.
- [13] Lunt J., *Polym. Degrad. Stab.*, **1998**, 59, 145.
- [14] a) Gruber P., O'Brien M., Polylactides “NatureWorksTM PLA” In : Doi Y., Steinbüchel A., editors. *Biopolymers in 10 volumes, volume 4, polyesters III, applications and commercial products*. Weinheim : Wiley-VCH; **2002**, 235. b) Vink E.T.H., Rabago K.R., Glassner D.A., Gruber P.R., *Polym. Degrad. Stab.*, **2003**, 80, 403.
- [15] a) O’Keefe B.J., Hillmyer M.A., Tolman W.B., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2001**, 2215. b) Dechy-Cabaret O., Martin-Vaca B., Bourissou D., *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 6147. c) Wu J., Yu T.L., Chen C.T., Lin C.C., *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, 250, 602. d) Bourissou D., Moebs-Sanchez S., Martin Vaca B., *C. R. Chim.*, **2007**, 10, 775. e) Kamber N.E., Jeong W., Waymouth R.M., Pratt R.C., Lohmeijer B.G.G., Hedrick J.L., *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5813.
- [16] a) Nederberg F., Connor E.F., Moller M., Glauser T., Hedrick J.L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2712. b) Connor E.F., Nyce G.W., Myers M., Mock A., Hedrick J.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 914. c) Nyce G.W., Glauser T., Connor E.F., Mock A., Waymouth R.M., Hedrick J.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 3046. d) Nyce G.W., Csihony S., Waymouth R.M., Hedrick J.L., *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 4073. e) Csihony S., Culkin D.A., Sentman A.C., Dove A.P., Waymouth R.M., Hedrick J.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 9079. f) Coulembier O., Dove A.P., Pratt R.C., Sentman A.C., Culkin D.A., Mespouille L., Dubois P., Waymouth R.M., Hedrick J.L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 4964. g) Coulembier O., Mespouille L., Hedrick J.L., Waymouth

- R.M., Dubois P., *Macromolecules*, **2006**, 39, 4001. h) Dove A.P., Li H., Pratt R.C., Lohmeijer B.G.G., Culkin D.A., Waymouth R.M., Hedrick J.L., *Chem. Commun.*, **2006**, 2881. i) Pratt R.C., Lohmeijer B.G.G., Long D.A., Waymouth R.M., Hedrick J.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 4556. j) Lohmeijer B.G.G., Pratt R.C., Leibfarth F., Logan J.W., Long D.A., Dove A.P., Nederberg F., Choi J., Wade C., Waymouth R.M., Hedrick J.L., *Macromolecules*, **2006**, 39, 8574. k) Zhang L., Nederberg F., Messman J.M., Pratt R.C., Hedrick J.L., Wade C.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12610. l) Zhang L., Nederberg F., Pratt R.C., Waymouth R.M., Hedrick J.L., Wade C.G., *Macromolecules*, **2007**, 40, 4154.
- [17] Bourissou D., Martin-Vaca B., Dumitrescu A., Graullier M., Lacombe F., *Macromolecules*, **2005**, 38, 9993.
- [18] a) Dove A.P., Pratt R.C., Lohmeijer B.G.G., Waymouth R.M., Hedrick J.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 13798. b) Pratt R.C., Lohmeijer B.G.G., Long D.A., Waymouth R.M., Hedrick J.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 4556.
- [19] a) Gross R.A., Kumar A., Kalra B., *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 2097. b) Kobayashi S., Uyama H., Kimura S., *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 3793. c) Varma I.K., Albertsson A.C., Rajkhowa R., Srivastava R.K., *Prog. Polym. Sci.*, **2005**, 30, 949. d) Curnow P., Kisailus D., Morse D.E., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 613.
- [20] Duda A., Penczek S., *Macromolecules*, **1990**, 23, 1636.
- [21] a) Zhang D., Xu J., Alcazar-Roman L., Greenman L., Cramer C.J., Hillmyer M.A., Tolman W.B., *Macromolecules*, **2004**, 37, 5274. b) Zhang D., Hillmyer M.A., Tolman W.B., *Macromolecules*, **2004**, 37, 8198.
- [22] a) L'Abbé G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1980**, 19, 276. b) Buchanan J.G., Charlton M.H., Mahon M.F., Robinson J.J., Ruggiero G.D., Williams I.H., *J. Phys. Org. Chem.*, **2002**, 15, 642.
- [23] a) Davies W.H., *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1357. b) Smith I.J., Tighe B.J., *Makromol. Chem.*, **1981**, 182, 313. c) Kricheldorf H.R., Jonte J.M., *Polym. Bull.*, **1983**, 9, 276. d) Toyooka K., Takeuchi Y., Kubota S., *Heterocycles*, **1989**, 29, 975. e) Tang L., Deng L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 2870.
- [24] Grieco P.A., Collins J.L., Moher E.D., Fleck T.J., Gross R.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 6078.
- [25] a) Deming T.J., *J. Polym. Sci. Part A : Polym. Chem.*, **2000**, 38, 3011. b) Kricheldorf H.R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 5752.
- [26] a) Bourissou D., Thillaye du Boullay O., Marchal E., Martin-Vaca B., *Int. Pat.*, WO2006037812, April 13, **2006**. b) Thillaye du Boullay O., Marchal E., Martin-Vaca B., Cossio F.P., Bourissou D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 16442.
- [27] a) Davies W.H., *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1357. b) Kricheldorf H.R., Jonte J.M., *Polym. Bull.*, **1983**, 9, 276. c) Toyooka K., Takeuchi Y., Kubota S., *Heterocycles*, **1989**, 29, 975. d) Tang L., Deng L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 2870.
- [28] Bonduelle C., Martin-Vaca B., Cossio F.P., Bourissou D., *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 5304.
- [29] a) Yang J.Y., Yu J., Pan H.Z., Gu Z.W., Cao W.X., Feng X.D., *Chin. J. Polym. Sci.*, **2001**, 19, 509. b) Marcincinova-Benabdill K., Boustta M., Coudane J., Vert M., *Biomacromolecules*, **2001**, 2, 1279. c) Leemhuis M., van Steenis J.H., van Uxem M.J., van Nostrum C.F., Hennink W.E., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3344. d) Lou X., Detrembleur C., Jerome R., *Macromol. Rapid Commun.*, **2003**, 24, 161. e) Leemhuis M., van Nostrum C.F., Kruijtz J.A.W., Zhong Z.Y., ten Breteler M.R., Dijkstra P.J., Feijen J., Hennink W.E., *Macromolecules*, **2006**, 39, 3500. f) Leemhuis M., Kruijtz J.A.W., van Nostrum C.F., Hennink W.E., *Biomacromolecules*, **2007**, 8, 2943. g) Loontjens C.A.M., Vermonden T., Leemhuis M., van Steenbergen M.J., van Nostrum C.F., Hennink W.E., *Macromolecules*, **2007**, 40, 7208. h) Williams C.K., *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 1573. i) Jiang X., Smith III M.R., Baker G.L., *Macromolecules*, **2008**, 41, 318.
- [30] a) Kimura Y., Shirotani K., Yamane H., Kitao T., *Macromolecules*, **1988**, 21, 3338. b) Ouchi T., Fujino A., *Makromol. Chem.*, **1989**, 190, 1523. c) Kimura Y., Shirotani K., Yamane H., Kitao T., *Polymer*, **1993**, 34, 1741. d) Yamaoka T., Hotta Y., Kobayashi K., Kimura Y., *Int. J. Biol. Macromol.*, **1999**, 25, 265. e) Gerhardt W.W., Noga D.E., Hardcastle K.I., Garcia A.J., Collard D.M., Weck M., *Biomacromolecules*, **2006**, 7, 1735.
- [31] a) Bourissou D., Thillaye du Boullay O., Martin-Vaca B., *Int. Pat.*, WO2007113304, October 11, **2007**. b) Thillaye du Boullay O., Bonduelle C., Martin-Vaca B., Bourissou D., *Chem Commun.*, **2008**, 1786.

Chapitre 1 : Etude théorique du mécanisme de la polymérisation du lactide et du lacOCA catalysée par la DMAP

A. Introduction bibliographique

1. La transestérification

La transestérification est une réaction qui correspond à l'addition d'un alcool nucléophile sur une fonction ester et qui aboutit à la création d'un nouvel ester. Le mécanisme de cette réaction met en jeu deux étapes, une étape d'addition et une étape d'élimination. La première étape du mécanisme commence par une attaque nucléophile de l'alcool sur le carbonyle de l'ester. On forme alors un intermédiaire tétrahédrique chargé. Cet intermédiaire se stabilise par prototropie pour donner un intermédiaire tétrahédrique neutre. A ce stade le mécanisme se poursuit par une deuxième étape d'élimination. Le carbonyle est régénéré grâce au départ d'un nouvel alcool (*figure 1.1*). On dira du mécanisme de transestérification qu'il est multiétapes et qu'il passe par un intermédiaire tétraédrique^[1,2].

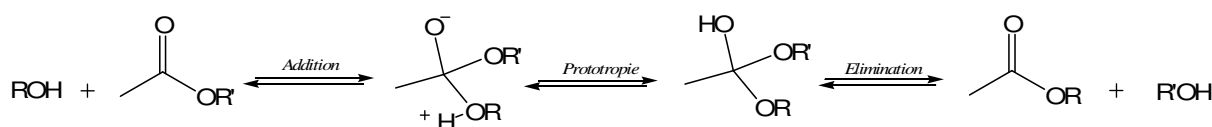


Figure 1.1 Transestérification : mécanisme par étapes

Dans certains cas particuliers, l'attaque sur le carbonyl s'accompagne directement de l'élimination de l'alcool sans passer par un intermédiaire tétraédrique : on dira alors que le mécanisme est concerté (*figure 1.2*). Ce mécanisme plus exceptionnel est normalement favorisé avec les dérivés carbonyles activés comme les chlorure d'acyle. Le mécanisme concerté met en effet en jeu le niveau énergétique de l'OM σ^* qui est abaissée quand on a un groupe partant très électronégatif. Comme une seule étape cumule l'addition et l'élimination nécessaires à la transestérification, on parle de substitution sur le carbonyle^[1,3,4].

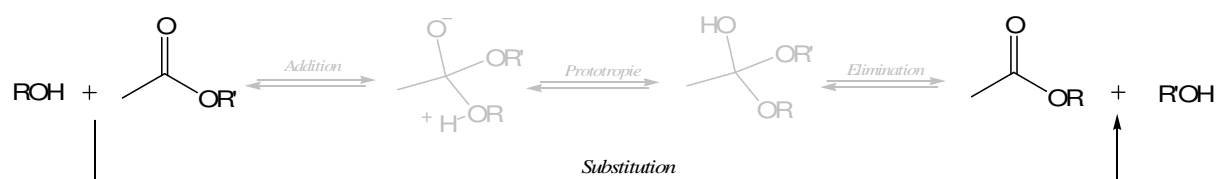


Figure 1.1 Transestérification : mécanisme concerté

La réaction de transestérification est catalysée par des bases/nucléophiles ou bien des acides/électrophiles. Trois modes d'activation peuvent intervenir : une activation basique de l'alcool via une liaison hydrogène (*cf 1 figure 1.3*), une activation nucléophile covalente avec le carbonyle de la fonction ester (*cf 2 figure 1.3*) et enfin, une activation acide/électrophile sur les oxygènes de la fonction ester (*cf 3 figure 1.3*).

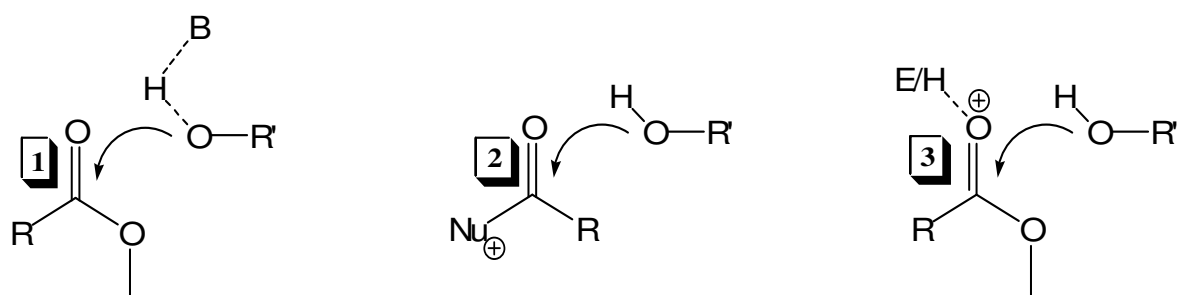


Figure 1.3 Modes d'activation catalytiques de la transestérification

Ces activations ne sont pas exclusives et de nombreux catalyseurs mettent en jeu un mécanisme qui utilise simultanément plusieurs modes d'activation : on parle alors de catalyse multifonctionnelle (ici bi ou trifonctionnelle).

2. La DMAP est un catalyseur de la transestérification

La 4-diméthylaminopyridine (DMAP) est un catalyseur très efficace pour réaliser les réactions de transestérification^[5]. Le potentiel catalytique de cette molécule a été découvert par les groupes de *Litvinenko* et *Steglich* au début des années 60^[6]. C'est un catalyseur fréquemment utilisé en chimie organique pour estérifier les alcools avec des anhydrides et pour réaliser une grande variété de réactions impliquant un transfert d'acyle^[7]. Le mécanisme détaillé de son activité catalytique lors d'une réaction de transestérification peut théoriquement mettre en jeu deux voies d'activation différentes. L'activation nucléophile de la fonction ester ou l'activation basique de l'alcool (*figure 1.4*).

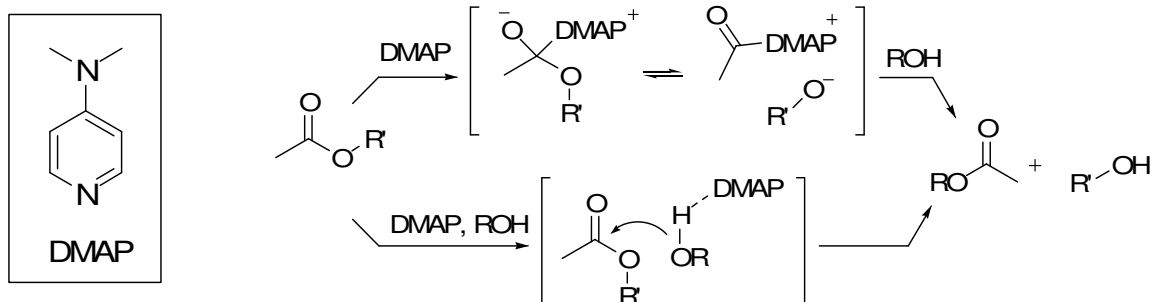
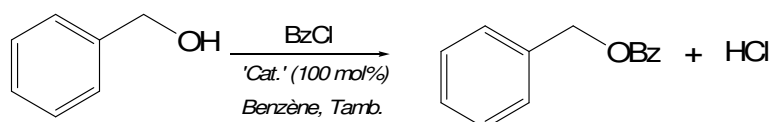


Figure 1.4 Mécanismes théoriquement possibles dans une réaction de transestérification catalysée par la 4-DMAP

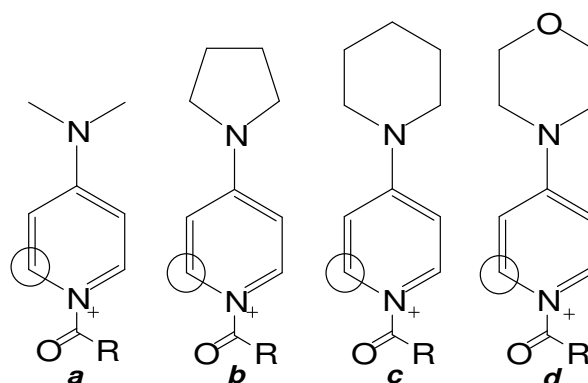
Expérimentalement, la DMAP agit plutôt comme un catalyseur nucléophile^[8]. De nombreux travaux réalisés avec cette molécule montrent que l'introduction de substituants en position 2 induit une perte d'activité drastique alors que ces modifications n'ont qu'un faible impact sur le pKa^[9,10]. Cette perte d'activité est bien illustrée dans le cas de la benzylation de l'alcool benzylique par des pyridines substituées^[11] (figure 1.5).



'cat'	pKa	k _{obs} relatif*
pyridine	5,2	9,3.10 ³
2-méthylpyridine	6	435
2,6-diméthylpyridine	6,7	115
DMAP	9,7	3,4.10 ⁸

Figure 1.5 Benzoylation de l'alcool benzylique par des pyridines substituées [11] (* k_{obs} = 1 sans catalyseur)

Quand des analogues de la DMAP comme la 4-PPY sont utilisés, il n'y a pas non plus de corrélation entre le pKa de l'amine aromatique et l'activité catalytique. Hassner et son équipe ont d'ailleurs remarqué avec ces molécules une corrélation d'ordre qualitatif entre le déplacement chimique en RMN¹H du proton en position 2 du pyridinium formé après une réaction d'acylation et l'efficacité catalytique avec laquelle sont menées des réactions de transestérification^[12] (figure 1.6).



	$\delta(^1\text{H})$ en ppm	k_{obs} relatif
a	6,48	0,63
b	6,38	1
c	6,55	0,4
d	6,67	0,12

Figure 1.6 Récapitulatifs des déplacements chimiques obtenus par Hassner [12]

Au vu de ces résultats, *Hassner* suggère que pour les analogues de la DMAP l'efficacité catalytique est en corrélation avec la stabilité des intermédiaires acylpyridiniums formés. Ces intermédiaires chargés pourraient se former grâce à un équilibre qui serait suivi par une étape cinétiquement limitante : l'addition de l'alcool (figure 1.7).

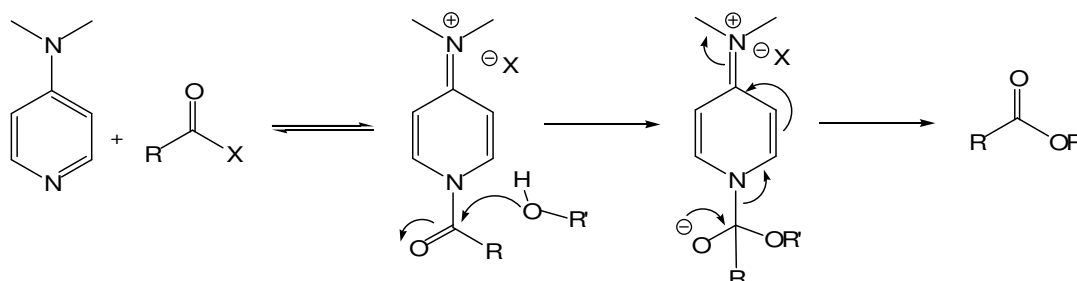


Figure 1.7 Mécanisme suggéré par Hassner

Les seuls à avoir étudié la transestérification catalysée par la DMAP d'un point de vue théorique sont *Zipse* et son groupe^[13]. Ils ont pour cela pris le modèle d'une réaction d'acétylation réalisée entre du *tert*-butanol et de l'anhydride acétique. Pour leurs calculs, ces auteurs utilisent une méthode courante de DFT (B3LYP) et prennent en considération l'effet de solvant de façon non explicite. Leurs résultats soutiennent le mécanisme nucléophile mis en avant expérimentalement (figure 1.8). Dans une première étape, un acétylpyridinium se forme grâce à l'attaque nucléophile de la DMAP sur l'anhydride. Dans une deuxième étape cinétiquement déterminante, le *tert*-butanol réagit sur l'intermédiaire et permet de former la

fonction ester. *Zipse* obtient aussi le profil énergétique pour le mécanisme concerté mais il n'est pas énergétiquement favorable.

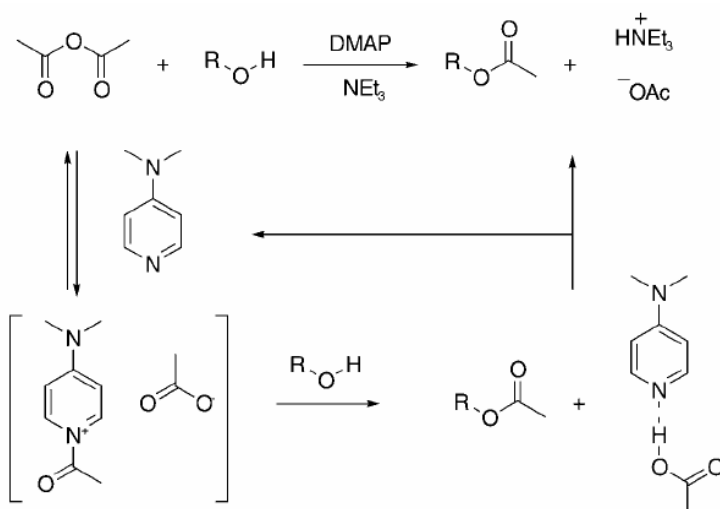


Figure 1.8 Modèle de réaction de transestérification exploré par Zipse [13]

Les énergies très hautes associées aux états de transition issus du mécanisme d'activation de l'alcool (mécanisme basique) écartent la possibilité de ce mode d'activation dans le cas de leur réaction modèle. Le travail théorique de *Zipse* et de son groupe corrobore donc le mécanisme d'activation nucléophile préalablement suggéré par les études expérimentales.

3. Polymérisation par ouverture de cycle (ROP)

L'ouverture de cycle des lactones (fonction ester cyclique) correspond à une transestérification quand un alcool sert de nucléophile pour cette ouverture. Le processus de polymérisation par ouverture de cycle (Ring-Opening Polymerisation ou ROP) est alors envisageable dans la mesure où cette ouverture de cycle libère une nouvelle fonction alcool qui va pouvoir servir de nucléophile pour une autre ouverture de cycle.

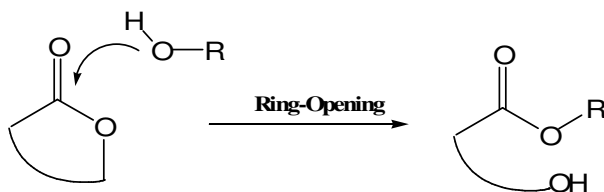


Figure 1.9 Ouverture de cycle des lactones par un alcool

La ROP des lactones peut être catalysée par des métaux ou par des molécules organiques. Ces deux ROP fonctionnent très différemment : on parle pour les métaux de mécanisme de 'coordination-insertion'^[14a]. La ROP des lactones organocatalysée a connu un essor

particulier ces dix dernières années, en particulier dans le cas du lactide grâce aux travaux des groupes de *Waymouth* et *Hedrick* en Californie^[15]. A l'heure actuelle, une gamme de catalyseurs mono et bifonctionnels, acides/nucléophiles ou basiques est disponible pour effectuer la ROP des lactones. Dans le cas du lactide, on peut citer l'efficacité particulière de la DMAP, des NHCs, des thiourées/amines, des guanidines (TBD), des phosphazènes et de l'acide triflique^[14b,15] (figure 1.10).

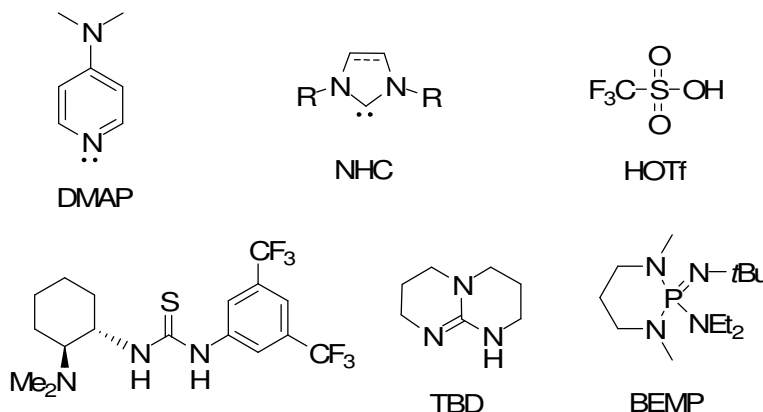


Figure 1.10 Organocatalyseurs de la ROP du lactide^[14b,15]

D'un point de vue théorique, il a été possible de décrire la ROP des lactones dans le cas du lactide et du mécanisme de coordination-insertion^[16]. Plus récemment et grâce à l'utilisation des méthodes DFT, le rôle des NHCs^[17] et des guanidines^[18] a été clarifié d'un point de vue mécanistique dans le cas de la ROP de ce même monomère. Contre toute attente, ces catalyseurs réalisent la transestérification de l'ouverture de cycle via un mécanisme d'activation de l'alcool (mécanisme basique). Ce rôle catalytique est contradictoire avec ce qui était postulé expérimentalement, en particulier pour les NHCs.

Dans le cas des guanidines (TBD), cette activation basique est assistée par une activation acide via une liaison hydrogène (figure 1.11). De façon spécifique, ce catalyseur a un rôle bifonctionnel qui a pu être confirmé dans le cas d'une étude théorique avec 3 lactones : l' ϵ -caprolactone, le lactide et la β -butyrolactone^[18,19].

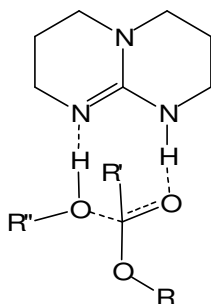


Figure 1.11 Etat de transition de l'étape clef sur le mécanisme réactionnel d'une transesterification effectuée par la TBD ^[18,19]

Expérimentalement, les *O*-carboxyanhydrides (OCA) réagissent par ROP avec les alcools de la même manière que les lactones^[20]. Après décarboxylation de l'adduit d'ouverture, une nouvelle extrémité alcool est générée : elle est susceptible d'ouvrir un nouveau monomère OCA et donc de propager le processus d'ouverture de cycle.

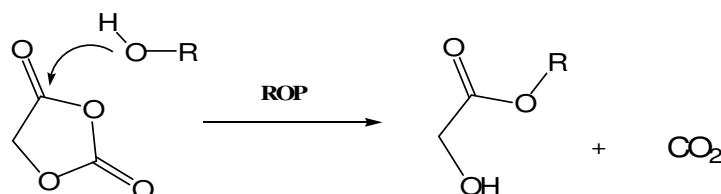


Figure 1.12 Ouverture de cycle des *O*-carboxyanhydrides amorcés par un alcool

A l'heure actuelle, la polymérisation des OCAs s'effectue de façon contrôlée avec la DMAP. Dans le cas du lacOCA et du gluOCA, ce catalyseur s'est avéré très efficace pour accéder aux polyesters correspondants^[20].

Pour approfondir le mécanisme de l'analogue activé du lactide, nous avons réalisé une étude théorique de la ROP du *L*-lactide et du *L*-lacOCA catalysée par la DMAP. Comme dans le cas du travail de *Zipse*, les calculs ont été effectués à l'aide de la DFT. Nous avons pour objectif d'appréhender la compétition qui existe entre le mécanisme d'activation du monomère (où le nucléophile s'additionne sur la fonction ester préalablement à l'alcool) et le mécanisme d'activation de l'alcool (où le catalyseur sert de base et active par liaison hydrogène l'alcool nucléophile).

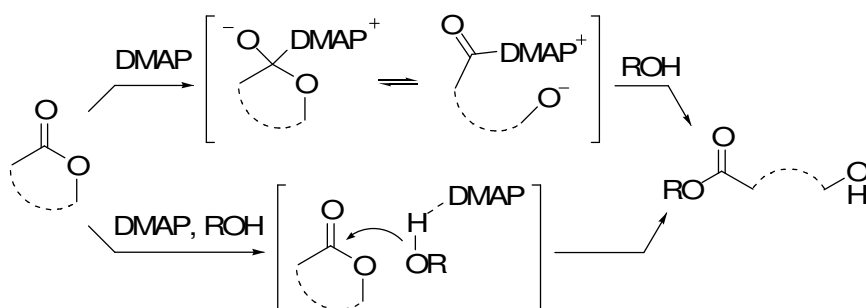


Figure 1.13 Mécanismes potentiels de la ROP catalysée par la DMAP

B. Mécanisme de polymérisation

1. ROP du lactide

Le mécanisme de la ROP du lactide catalysée par la DMAP a pu être investigué pour les deux modes d'activation. Dans un premier temps, le méthanol a été choisi comme amorceur. Toutes les optimisations de géométrie ont été réalisées avec le logiciel GAUSSIAN en utilisant la méthode/base B3LYP/6-31G*. Une réévaluation énergétique plus fine des énergies a systématiquement été réalisée en utilisant un calcul Single Point avec la méthode/base B3LYP/6-311+G** qui s'adapte mieux à la géométrie des orbitales moléculaires. L'effet de solvant a été pris en compte de façon non explicite à travers le modèle PCM/SCRF avec B3LYP/6-31G*.

L'intermédiaire réactionnel **I₁** est le premier intermédiaire à être localisé sur la surface d'énergie potentielle (*figure 1.14*). Cet intermédiaire correspond à l'acylpyridinium formé par attaque de la DMAP sur le *L*-lactide. Le cycle ouvert est stabilisé avec l'alcool amorceur par liaison hydrogène. La géométrie de **I₁** nous permet de quantifier les distances $d_{\text{N-CO}}$ et $d_{\text{C=O}}$ (1,47 et 1,2 Å respectivement) ainsi que le dièdre à faible torsion présent entre le noyau aromatique et le CO (14°). Des analyses par diffraction de rayons X effectuées sur différents acylpyridiniums indiquent les mêmes caractéristiques^[21].

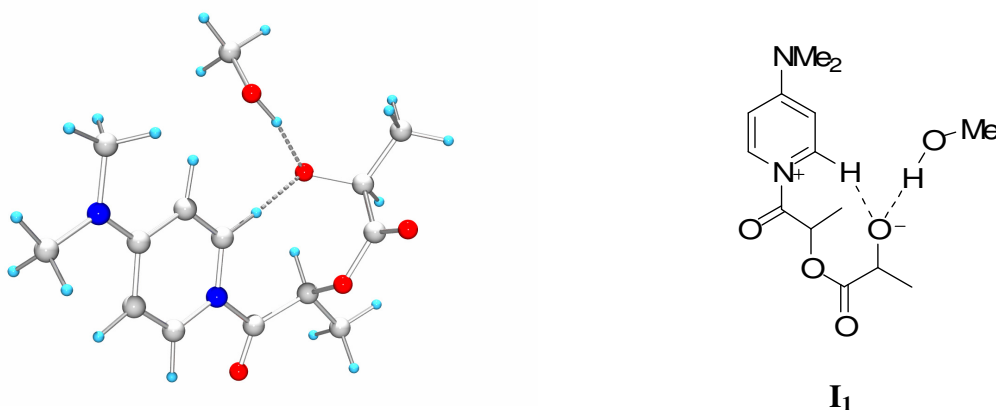


Figure 1.14 Intermédiaire acylpyridinium **I₁**

L'alkoxide terminal libéré par l'ouverture de cycle est fortement engagé dans une liaison hydrogène avec le méthanol ($d_{\text{O} \cdots \text{H-O}} = 1,64$ Å). Une stabilisation supplémentaire est apportée par le proton en ortho du cycle pyridinium via une liaison hydrogène particulière ($d_{\text{O} \cdots \text{H-C}} = 1,72$ Å). Cette liaison hydrogène est non conventionnelle puisqu'elle ne fait intervenir qu'un

seul hétéroatome. La formation de ce type d'interaction est connue et peut avoir lieu si la liaison CH est suffisamment polarisée^[22].

L'intermédiaire acylpyridinium **I**₁ est localisé 25 kcal.mol⁻¹ plus haut en énergie que les réactifs séparés suggérant une barrière d'activation assez haute pour le mécanisme d'activation nucléophile.

La structure de l'intermédiaire tétrahédrique **II**₁ a ensuite pu être localisée sur la surface d'énergie potentielle (*figure 1.15*). Cet intermédiaire chargé correspond à l'appariement d'une paire d'ions : le proton porté par le méthanol a été transféré sur l'azote basique de la DMAP ($d_{\text{N-H}} = 1,07 \text{ \AA}$) et l'oxygène exocyclique chargé négativement est engagé dans une liaison hydrogène de faible énergie avec le CH_{ortho} du cycle pyridinium ($d_{\text{O...H-C}} = 1,97 \text{ \AA}$). Cet intermédiaire tétrahédrique chargé est associé, via un transfert de proton, à l'intermédiaire tétrahédrique neutre **II**₂ qui a aussi pu être optimisé (*figure 1.16*). Ce transfert de proton permet de stabiliser l'hydroxyle exocyclique. ($d_{\text{N...HO}} = 1,78 \text{ \AA}$).

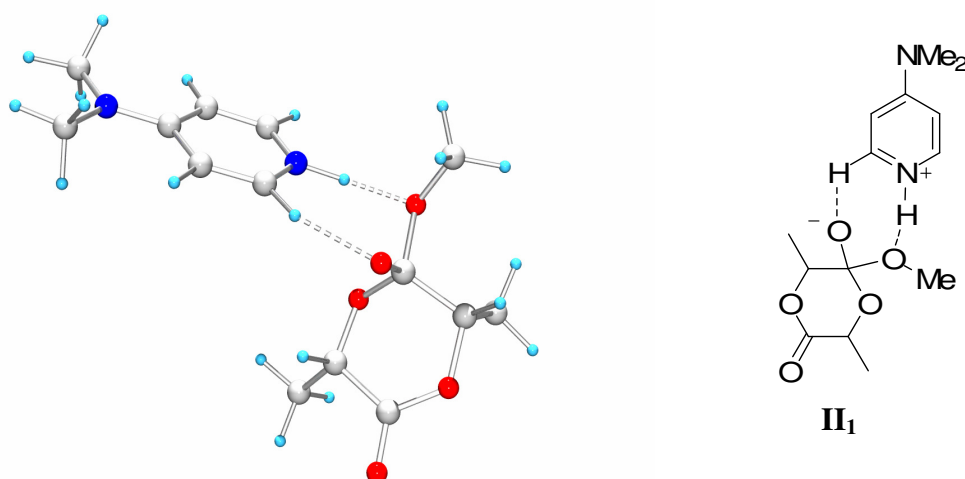


Figure 1.15 Intermédiaire acylpyridinium **II**₁

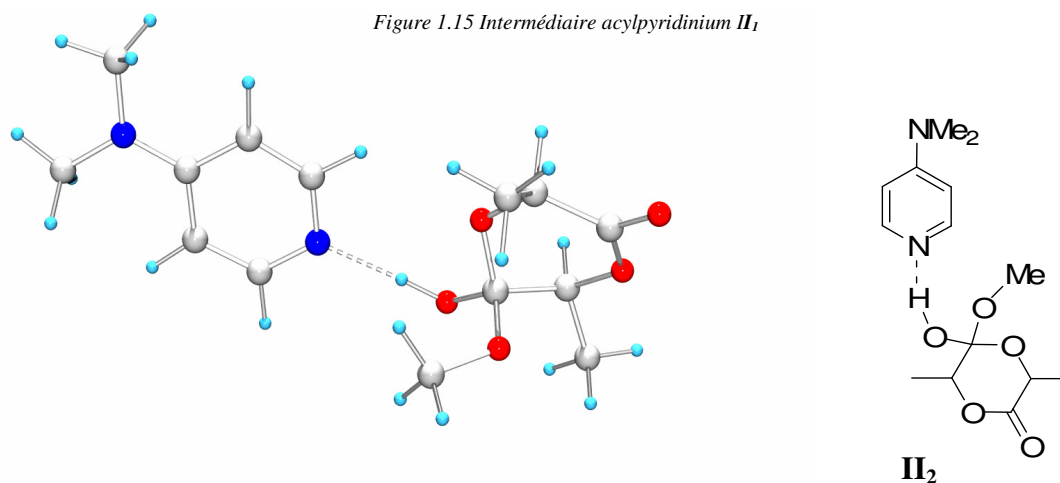


Figure 1.16 Intermédiaire acylpyridinium **II**₂

D'un point de vue énergétique, l'intermédiaire **II**₁ est localisé sur une région plane de la surface d'énergie potentielle à environ 10 kcal.mol⁻¹ au dessus des réactifs séparés. Sa forme neutre **II**₂ est plus stable de 20 kcal.mol⁻¹ en phase gaz. Cette différence d'énergie devient plus faible (10 kcal.mol⁻¹) dans le dichlorométhane à cause d'une meilleure stabilisation de la structure la plus polaire (**II**₁).

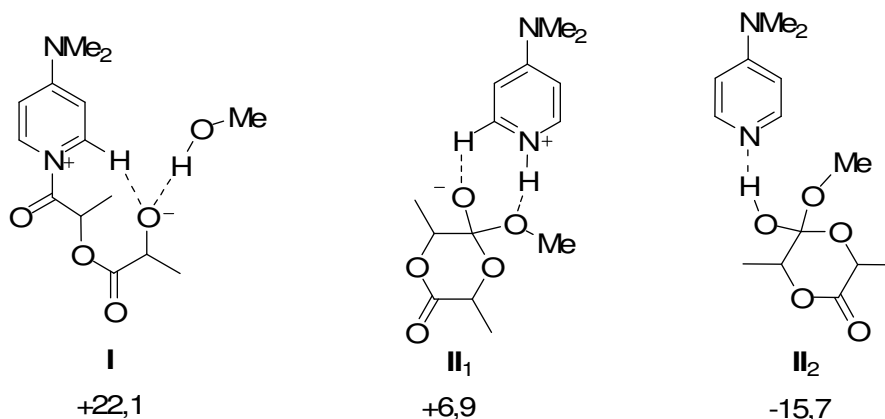
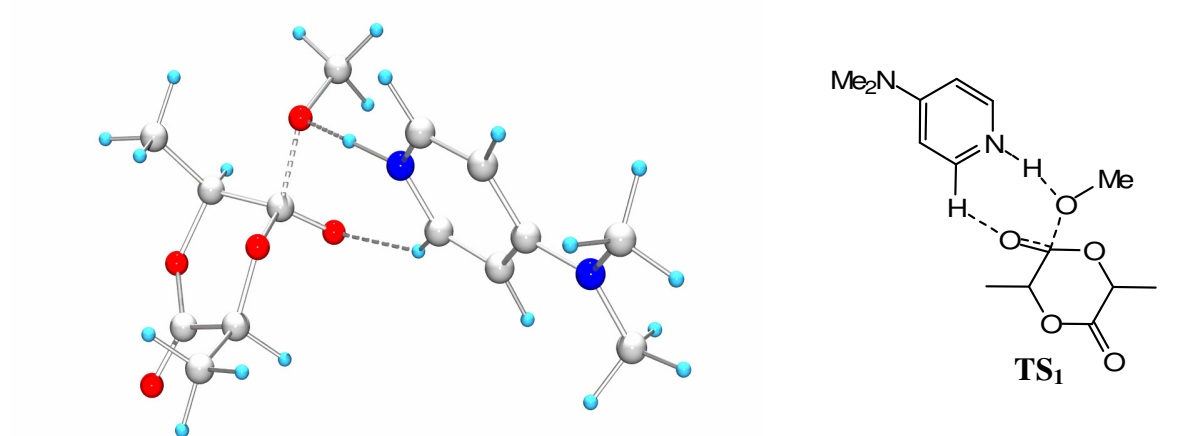


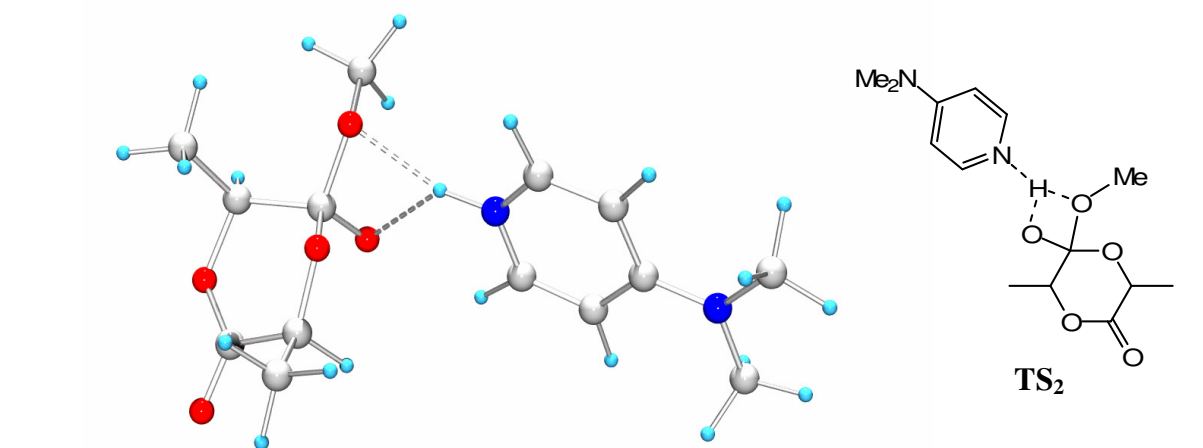
Figure 1.17 Energies internes obtenues pour les intermédiaires de la ROP du L-lactide

En comparant les énergies internes obtenues vis à vis des réactifs de départ pour chacun de ces 3 intermédiaires (figure 1.17), on voit clairement que **II**₁ et **II**₂ issus du mécanisme basique sont favorisés.

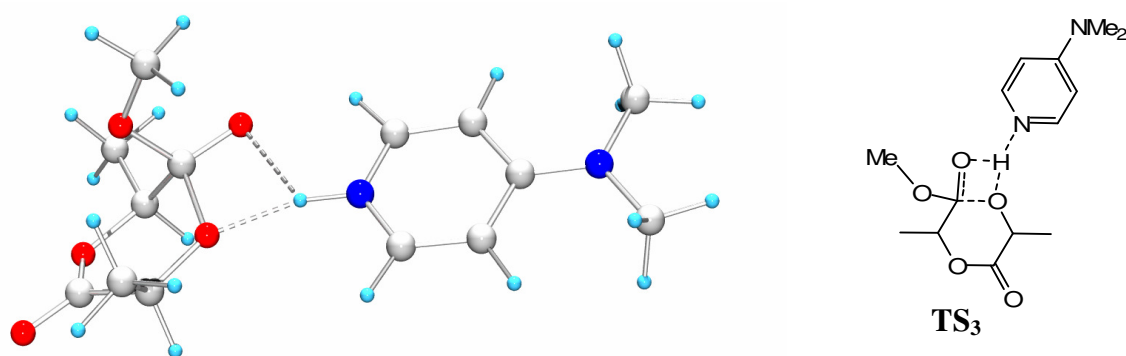
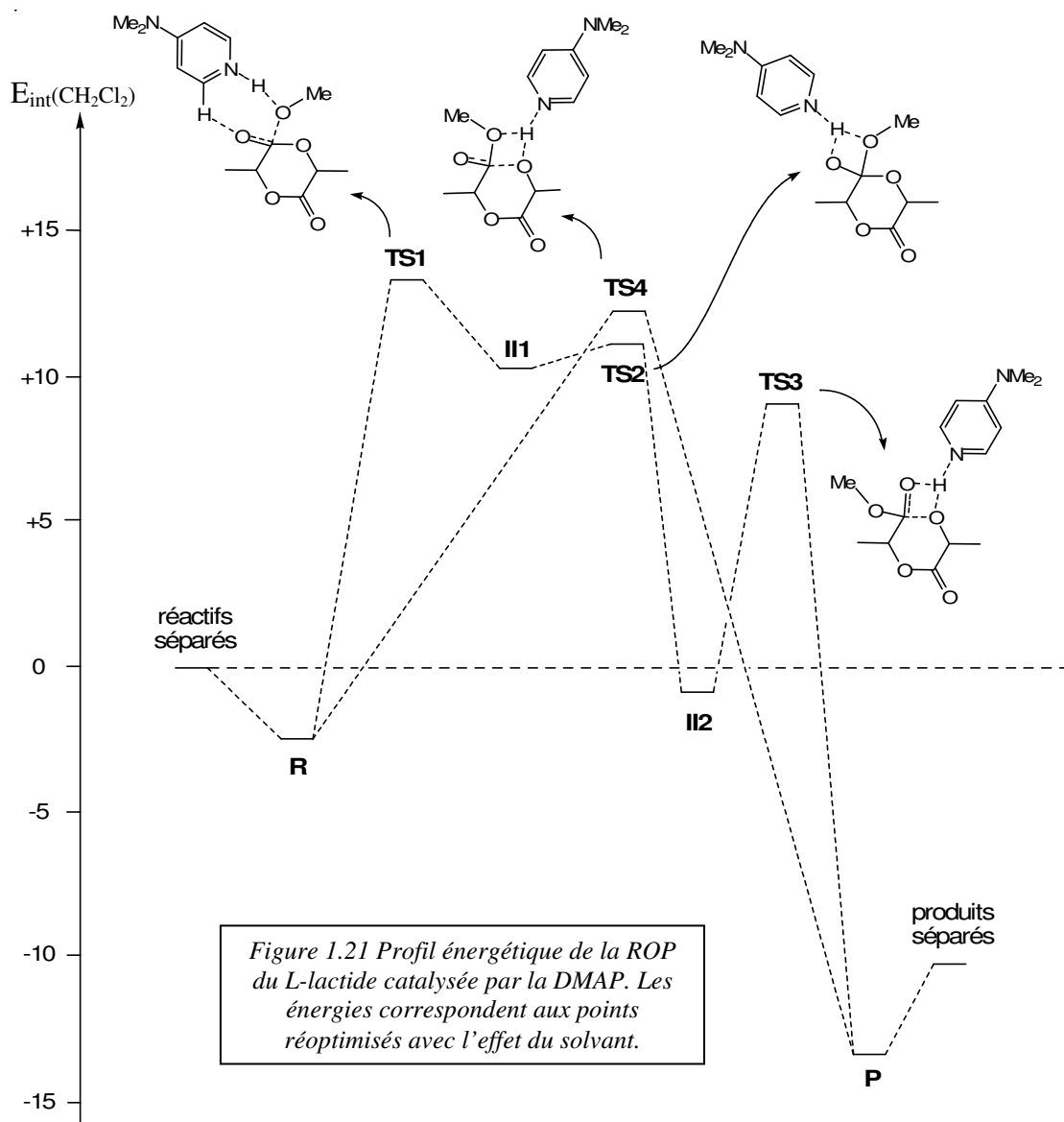
Le profil réactionnel complet du mécanisme basique a donc fait l'objet de notre attention. Ce mécanisme a été élucidé en connectant chacun des intermédiaires avec les réactifs de départ et les produits obtenus via des états de transition. Deux structures, **TS**₁ et **TS**₂ ont ainsi pu être optimisées. **TS**₁ est l'état de transition qui connecte l'intermédiaire **II**₁ avec les adduits de départ **R**. Ce premier état de transition correspond à l'addition du méthanol sur le lactide (figure 1.18). Cette addition est catalysée par la DMAP qui déprotonne l'alcool à l'aide de son site basique. De façon non attendue, ce transfert de proton est assisté par une liaison hydrogène faible ($d_{O...H-C} = 2,18 \text{ \AA}$) entre le CH en ortho de la fonction basique et l'oxygène du carbonyle de la fonction ester. Comme nous l'avons vu pour **I**₁, cette interaction non conventionnelle a lieu si la liaison CH est suffisamment polarisée^[22]. Comme **TS**₁ est un état de transition, en stabilisant son niveau d'énergie, la liaison hydrogène de faible énergie a un rôle catalytique qui favorise l'addition de l'alcool. Pour la DMAP, c'est la première fois qu'un mode d'action bifonctionnel est mise en évidence.

Figure 1.18 Etat de transition TS_1

Le deuxième état de transition TS_2 relie les intermédiaires II_1 et II_2 (figure 1.19). Cette structure correspond à un transfert de proton entre la base protonée et l'oxy-anion généré par l'addition de l'alcool amorceur. On passe ainsi de l'intermédiaire tétraédrique zwitterionique II_1 à l'intermédiaire tétraédrique neutre II_2 beaucoup plus stable énergétiquement.

Figure 1.19 Etat de transition TS_2

Finalement le dernier état de transition correspondant à l'ouverture de cycle du lactide TS_3 a pu être localisé sur la surface d'énergie potentielle (figure 1.20). Cette structure relie II_2 et le produit **P**. L'ouverture de cycle est catalysée par la DMAP via un transfert de proton entre l'alcool de la structure II_2 et le groupe partant alcoolate généré par la rupture de la liaison entre le carbonyle et l'oxygène de la fonction lactone.

Figure 1.20 Etat de transition TS_3 

TS₁ et **TS₂** sont proches en énergie de **II₁** avec une barrière de quelque kcal.mol⁻¹ dans chaque cas (*figure 1.21*). L'ouverture de cycle (**TS₃**) correspond à une barrière plus importante de 10 kcal.mol⁻¹ en prenant en compte l'effet du solvant (CH₂Cl₂).

L'état de transition du mécanisme concerté (*cf introduction*) a lui aussi pu être localisé : **TS₄** relie directement les réactifs **R** et le produit **P**. Comme nous l'avons vu, cet état de transition cumule les étapes d'addition et d'ouverture de cycle dans une seule étape de substitution. Dans notre cas, ce mécanisme particulier est favorisé enthalpiquement par la contrainte de cycle. La barrière d'activation pour cet état de transition est en effet du même ordre de grandeur que la barrière d'activation établie pour l'addition du méthanol dans le mécanisme par étapes. Il existe surement une compétition entre le mécanisme multi-étape et le mécanisme concerté dans le cas de la ROP du lactide.

Les énergies de tous les intermédiaires que nous avons obtenus sont récapitulées ci-dessous (*tableau 1.1*). Ces énergies nous ont permis d'établir le profil énergétique du mécanisme basique de la ROP du *L*-lactide (*figure 1.21*). Toutes les structures localisées sur ce profil ont des énergies avec ou sans solvant bien inférieures (au moins 10 kcal.mol⁻¹) à **I₁**, l'intermédiaire que nous avons localisé sur le mécanisme nucléophile. On peut donc sans ambiguïté écarter le mécanisme d'activation du monomère quand l'ouverture de cycle est effectuée avec la DMAP.

	E _{int} [a]	E _{int} [b]
R	-15,1	-2,5
I₁	+22,1	+23,7
TS₁ (R→II₁)	+8,0	+13,4
II₁	+6,9	+10,2
TS₂ (II₁→II₂)	+9,2	+10,9
II₂	-15,7	-0,7
TS₃ (II₂→P)	+5,1	+8,9
TS₄ (R→P)	+13,9	+12,3
P	-26,4	-13,2

Tableau 1.1 Energies associées aux géométries localisées sur le mécanisme de ROP du *L*-lactide. Les énergies sont données en kcal.mol⁻¹ [a] Sans effet solvant [b] Avec effet solvant

2. ROP du lacOCA

Comme dans le cas du *L*-lactide, le mécanisme de la ROP du *L*-lacOCA catalysée par la DMAP a pu être investigué pour les deux mécanismes d'activation. Dans un premier temps, le méthanol a été choisi comme amorceur. Toutes les optimisations de géométrie ont été réalisées avec le logiciel GAUSSIAN en utilisant la méthode/base B3LYP/6-31G*. Une réévaluation énergétique plus fine des énergies a systématiquement été réalisée en utilisant un calcul Single Point avec la méthode/base B3LYP/6-311+G** qui s'adapte mieux à la géométrie des orbitales moléculaires. L'effet solvant a été pris en compte de façon non explicite à travers le modèle PCM/SCRF en utilisant B3LYP/6-31G*.

En fouillant la surface d'énergie potentielle pour localiser les intermédiaires acylpyridinium(s), deux minima locaux **I'**₁ et **I'**₂ ont pu être localisés. **I'**₁ correspond à l'acylpyridinium formé par addition de la DMAP sur le lacOCA sans décarboxylation (*figure 1.22*). Le squelette *N*-C=O dans cette structure ($d_{N-C} = 1,48 \text{ \AA}$, $d_{C=O} = 1,2 \text{ \AA}$, angle dièdre ($C_{ortho}NCO$) à $23,4^\circ$) est très similaire géométriquement à **I**₁ obtenu à partir du lactide. Pour **I'**₁, on remarque que les deux oxygènes terminaux de la partie carbonate sont engagés dans une liaison hydrogène avec le méthanol ($d_{O...H-O} = 1,77 \text{ \AA}$) et dans une liaison hydrogène de faible énergie avec le CH_{ortho} du pyridinium ($d_{O...H-C} = 2,05 \text{ \AA}$).

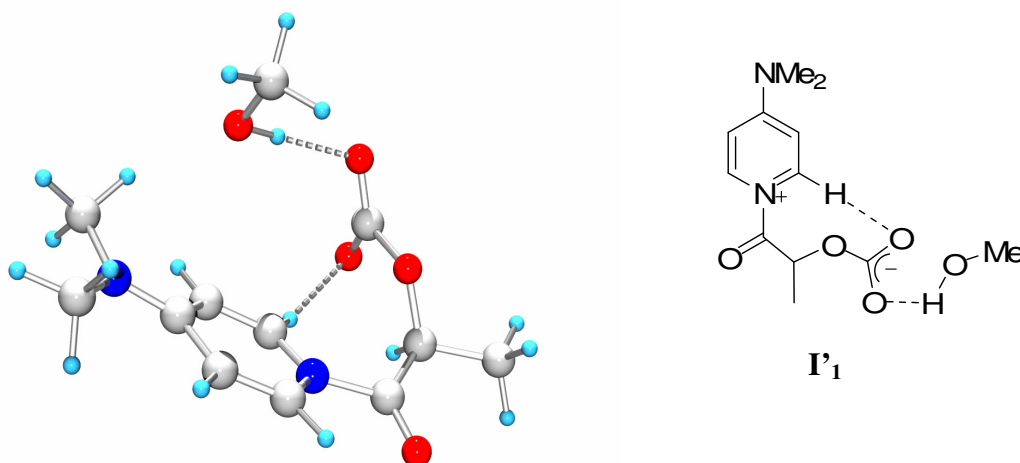


Figure 1.22 Intermédiaire **I'**₁

Le deuxième acylpyridinium **I'**₂ correspond à l'addition de la DMAP sur le monomère après décarboxylation (*figure 1.23*). Géométriquement, cet intermédiaire diffère de **I'**₁ par sa conformation coplanaire qui met en jeu le noyau aromatique et le squelette CO (angle dièdre

(C_{ortho}NCO) à 1,4°). Deux liaisons hydrogène sont établies avec la terminaison alkoxide à la fois par le méthanol (d_{O...H-O} = 1,58 Å) et par le CH_{ortho} du pyridinium (d_{O...H-C} = 1,81 Å).

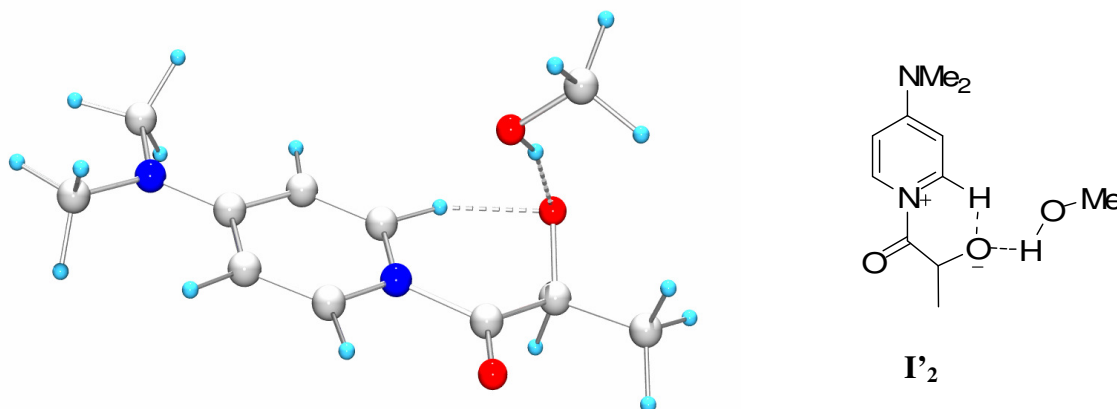


Figure 1.23 Intermédiaire I'₂

En plus de **I'₁** et **I'₂**, un intermédiaire **I'₃** non attendu sur la surface d'énergie potentielle a pu être localisé. Sa structure originale correspond à un adduit DMAP/ α -lactone qui résulte formellement de la cyclisation de **I'₂**. L' α -lactone est engagée, via son oxygène intracyclique dans une liaison hydrogène de faible énergie avec le CH_{ortho} du pyridinium (d_{O...H-C} = 2,24 Å) et le méthanol forme une liaison hydrogène forte avec l'alcoolate généré par l'addition de la DMAP (d_{O...H-O} = 1,72 Å). La longueur de la liaison CO du carbonyle de la fonction lactone (d_{C=O} = 1,25 Å) est à mi-distance entre un carbonyle vrai et une simple liaison C-O.

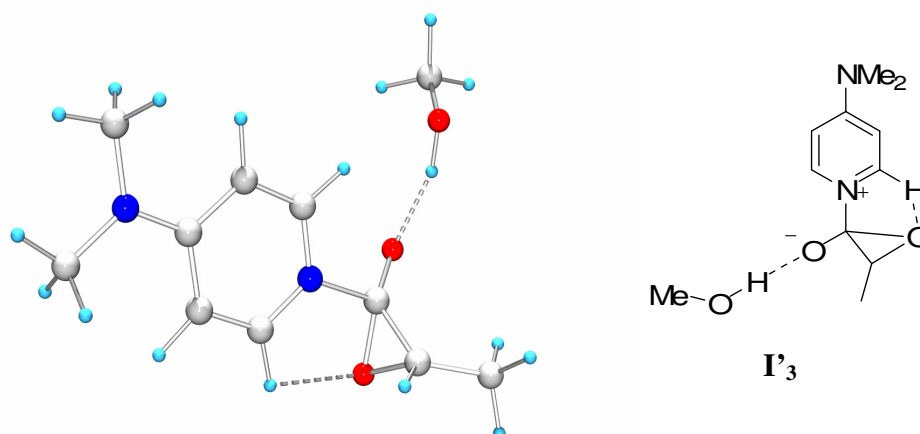


Figure 1.24 Intermédiaire I'₃

Contrairement au mécanisme d'ouverture du lactide, l'acylpyridinium **I'₁** est à seulement quelques kcal.mol⁻¹ plus haut en énergie que les réactifs séparés. La séparation de charge induite par le processus d'ouverture de cycle est significativement moins défavorable dans le

cas du *L*-lacOCA grâce à la délocalisation électronique stabilisante de l'extrémité carbonate libérée.

	E _{int} [a]	E _{int} [b]	G ₂₉₈ [c]
I'₁	+2,8	+2,0	+27,1
I'₂ + CO₂	+17,5	+12,3	+29,5
I'₃ + CO₂	+17,3	+16,4	+29,8
TS'_{0a}	+21,7	+22,5	+47,5
TS'_{0b} + CO₂	+18,2	+13,2	+31,4

Tableau 1.2 Energies des géométries localisées sur le mécanisme nucléophile de la ROP du *L*-lacOCA Les énergies sont données en kcal.mol⁻¹ [a] Sans effet solvant [b] Avec effet solvant [c] Enthalpie libre calculée à 25°C

Le gain d'entropie associé à la perte de CO₂ doit être pris en compte pour mieux approximer les stabilités relatives des intermédiaires acylpyridiniums avant et après décarboxylation. De cette manière, **I'₁**, **I'₂** et **I'₃** ont des enthalpies libres de formation très similaires à 25°C.

Toutes les tentatives pour localiser les états de transition reliant **I'₁** et **I'₂** aux réactifs de départ n'ont pas abouti. Néanmoins, les états de transition correspondant à la réaction suivante, c'est à dire l'attaque du méthanol sur **I'₁** et **I'₂** ont pu être optimisé pour ces deux intermédiaires (**TS'_{0a}** et **TS'_{0b}** respectivement, *figure 1.25 et 1.26*). Dans tous les cas, l'attaque de l'alcool sur le carbonyle de l'acétylpyridinium est assistée intramoléculairement par le caractère basique de l'extrémité carbonate/alcoolate via une liaison hydrogène (Pour l'état de transition **TS'_{0a}** : d_{OH...carbonate} = 1,4 Å et pour l'état de transition **TS'_{0b}** : d_{OH...alcoolate} = 1,33 Å).

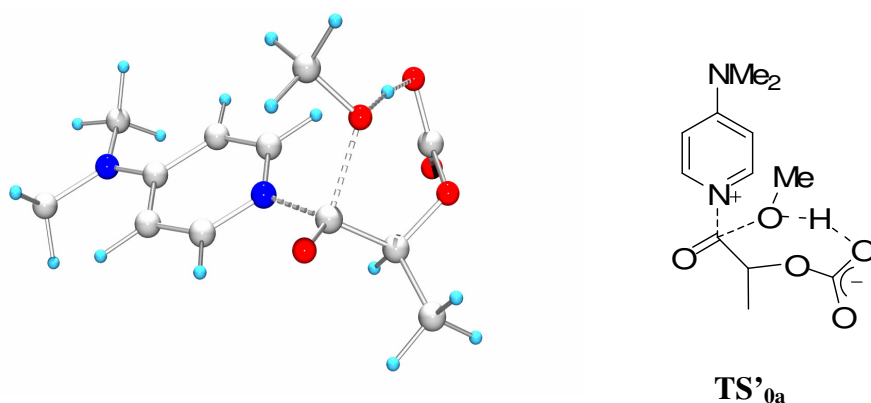
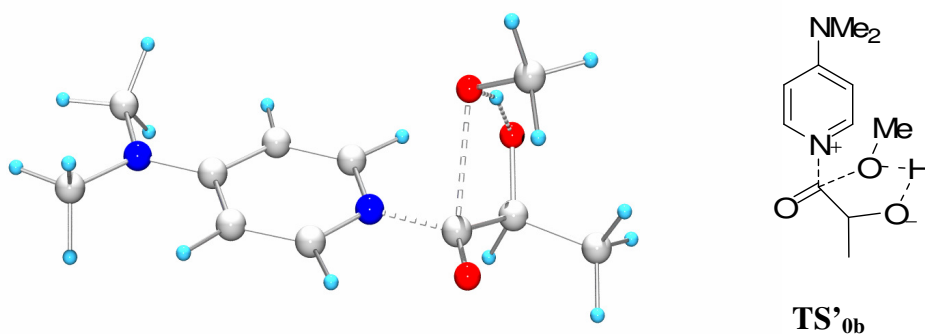
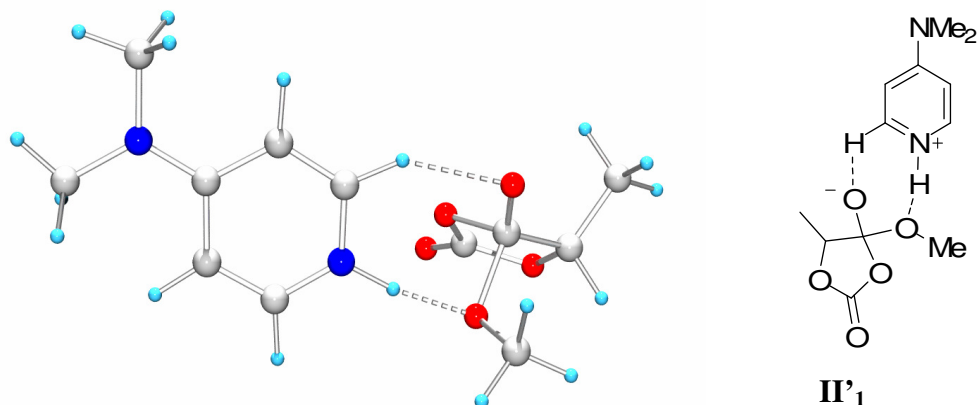


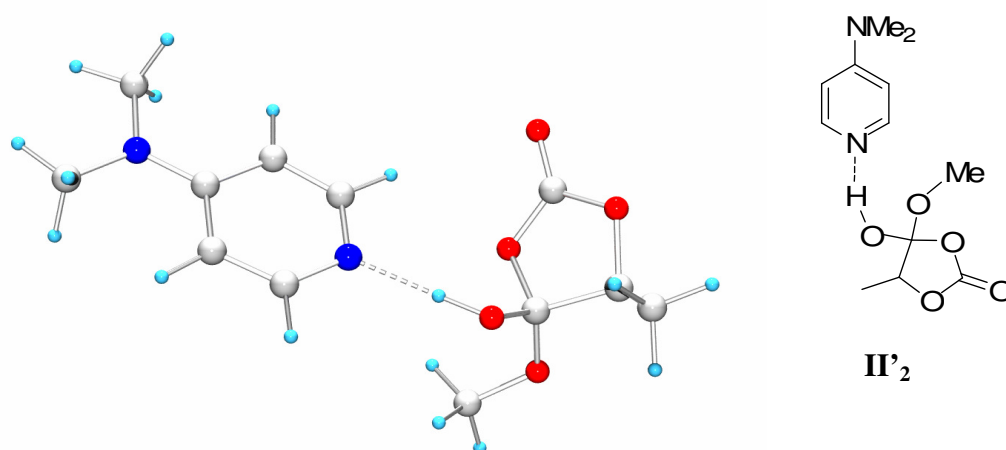
Figure 1.25 Etat de transition **TS'_{0a}**

Figure 1.26 Etat de transition TS'_{ob}

En ce qui concerne la ROP du *L*-lacOCA via le mécanisme d'activation basique, deux intermédiaires réactionnels ont pu être optimisés. La première structure **II'**₁ est l'équivalent de **II**₁ trouvé pour la ROP du lactide (figure 1.27). C'est l'intermédiaire tétraédrique chargé résultant de l'addition du méthanol. Le proton de cet alcool a été transféré sur l'azote de la DMAP ($d_{N-H} = 1,07 \text{ \AA}$ et $d_{O-H} = 1,6 \text{ \AA}$) tandis que l'oxy-anion généré par l'attaque nucléophile est stabilisé par une liaison hydrogène de faible énergie qui met en jeu le CH_{ortho} du cycle pyridinium la DMAP ($d_{O...H-C} = 2,07 \text{ \AA}$).

Figure 1.27 Intermédiaire II'_1

De façon similaire au lactide, la forme tétraédrique neutre **II'**₂ équivalente à **II**₂ a pu être localisée sur la surface d'énergie potentielle. Cet intermédiaire résulte du transfert de proton sur l'oxygène exocyclique du lacOCA (figure 1.28).

Figure 1.28 Intermédiaire II'_2

Les intermédiaires II'_1 et II'_2 sont plus accessibles énergétiquement que II_1 et II_2 d'au moins 10 kcal.mol^{-1} . Cette différence peut résulter de la nature du groupe fonctionnel mis en jeu (OCA contre lactone). Pour vérifier cette hypothèse, la structure $II_{bis}'_1$ correspondant à l'intermédiaire tétrahédrique dérivé de *l'* α -méthyl- γ -butyrolactone a été optimisée. Cet intermédiaire est localisé à 10 kcal.mol^{-1} plus haut en énergie que les réactifs séparés (figure 1.29). La grosse différence d'énergie qui apparaît entre II'_1 et $II_{bis}'_1$ montre l'influence du groupe fonctionnel sur la stabilité de l'intermédiaire tétrahédrique chargé. La taille de cycle influence aussi cette stabilité. L'intermédiaire formé à partir du cycle à 5 chaînons ($II_{bis}'_1$) est moins stable que celui formé à partir du cycle à 6 chaînons (II_1).

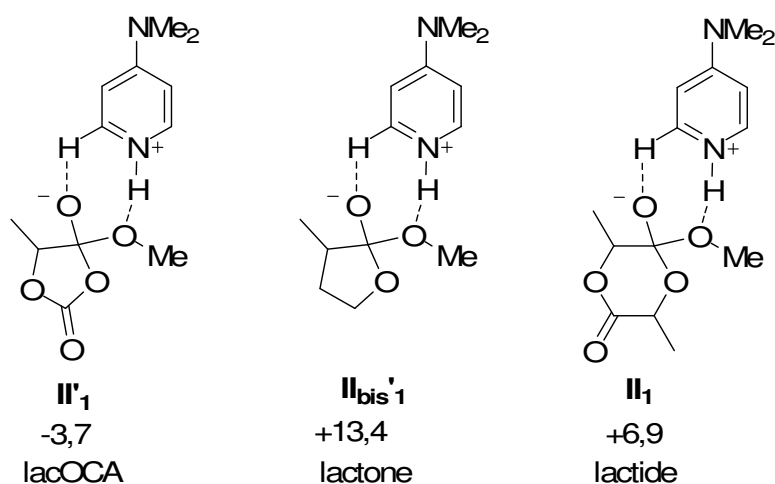


Figure 1.29 Energies comparées des trois intermédiaires tétrahédriques chargés qui ont pu être localisés.

L'ouverture de cycle du *L*-lacOCA par voie basique se termine par une décarboxylation. L'intermédiaire ouvert III' qui dérive de II'_1/II'_2 et qui précède cette décarboxylation a été

optimisé (*figure 1.30*). On constate de nouveau sur cette structure la présence d'une liaison hydrogène entre l'extrémité acide carbonique libérée et la DMAP ($d_{\text{N-H}} = 1,66 \text{ \AA}$).

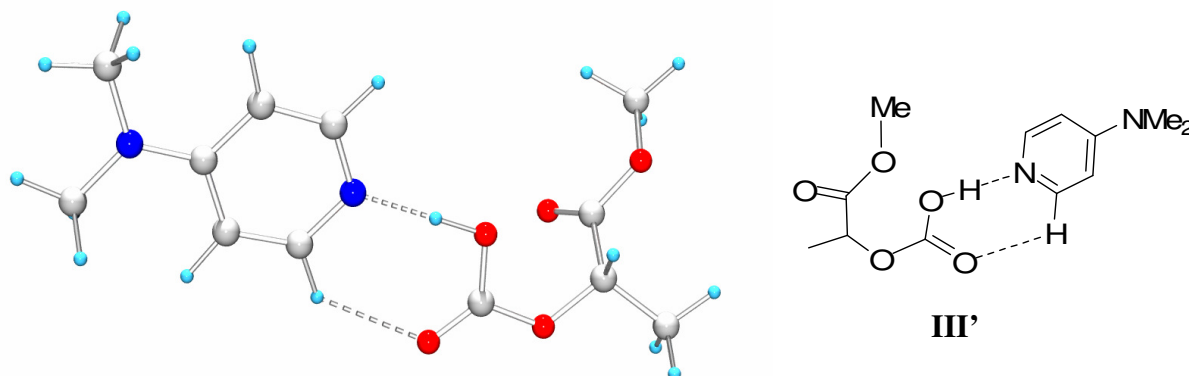


Figure 1.30 Intermédiaire III'

Le plus stable des intermédiaires localisés sur le mécanisme nucléophile, **I'**₁, se positionne à $2,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ au dessus des réactifs séparés (*figure 1.31*). Le moins stable des intermédiaires localisé sur le mécanisme basique, **II'**₁, est lui à $3,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ au dessous des réactifs séparés. Les valeurs énergétiques correspondantes à ces intermédiaires orientent le mécanisme de la ROP du *L*-lacOCA en faveur de l'activation de l'alcool (*figure 1.31*). Néanmoins, bien que l'on observe la même tendance qu'avec le *L*-lactide, la discrimination entre les deux modes d'activation est plus faible dans le cas de l'OCA et nous suggère qu'une compétition pourrait avoir lieu entre les deux mécanismes de ROP.

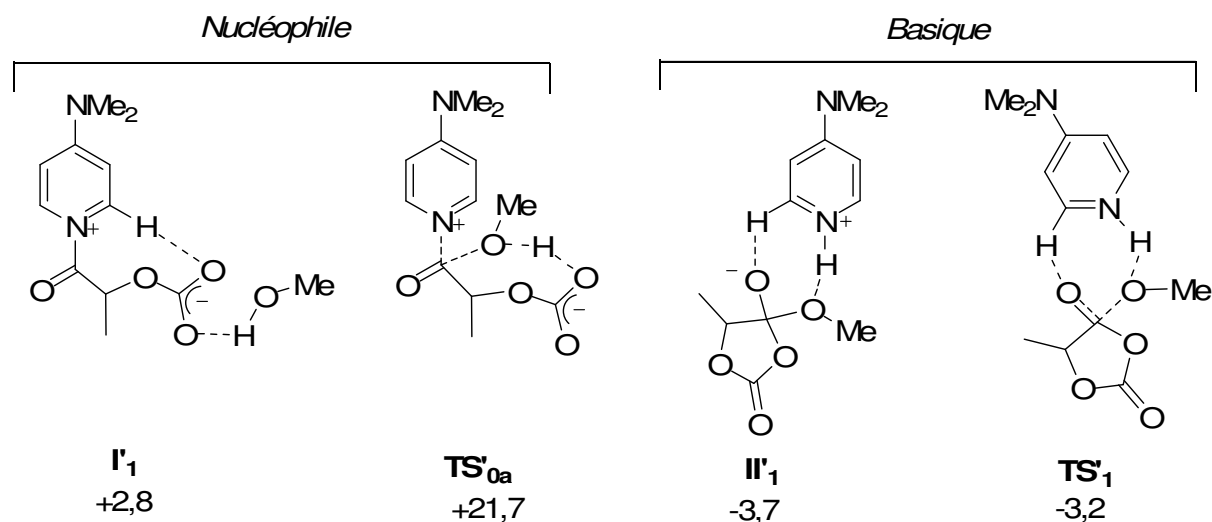


Figure 1.31 Comparaison des énergies correspondant aux géométries localisées sur les deux mécanismes de la ROP du *L*-lacOCA.

Nous avons donc localisé le premier état de transition **TS'**₁ (similaire à **TS**₁ du lactide) qui correspond à l'addition de l'alcool sur le monomère catalysée par la DMAP (*figure 1.32*). Cet état de transition connecte les adduits **R'** avec l'intermédiaire tétraédrique chargé **II'**₁. La structure que nous avons pu optimiser nous montre que la DMAP déprotonne l'alcool et qu'elle stabilise l'alcoolate exocyclique qui se forme grâce à une liaison hydrogène de faible énergie ($d_{O...H-C} = 2,21 \text{ \AA}$) impliquant un CH_{ortho} du pyridinium en formation.

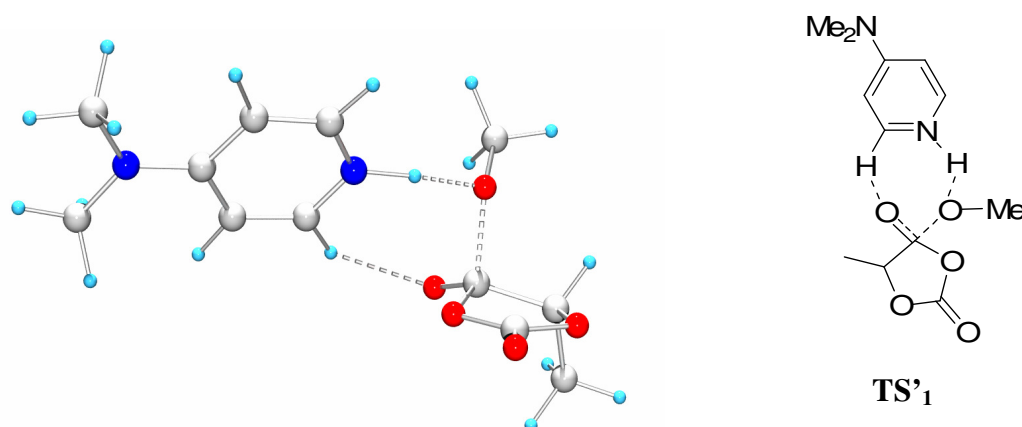
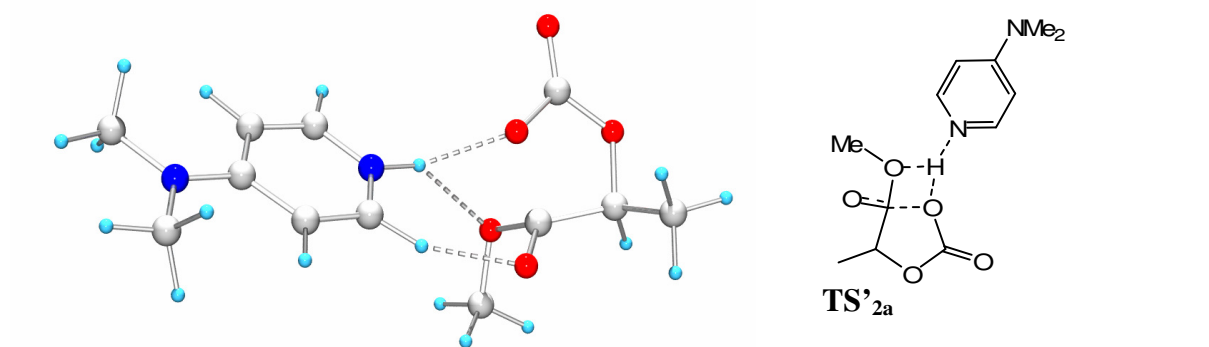


Figure 1.32 Etat de transition **TS'**₁

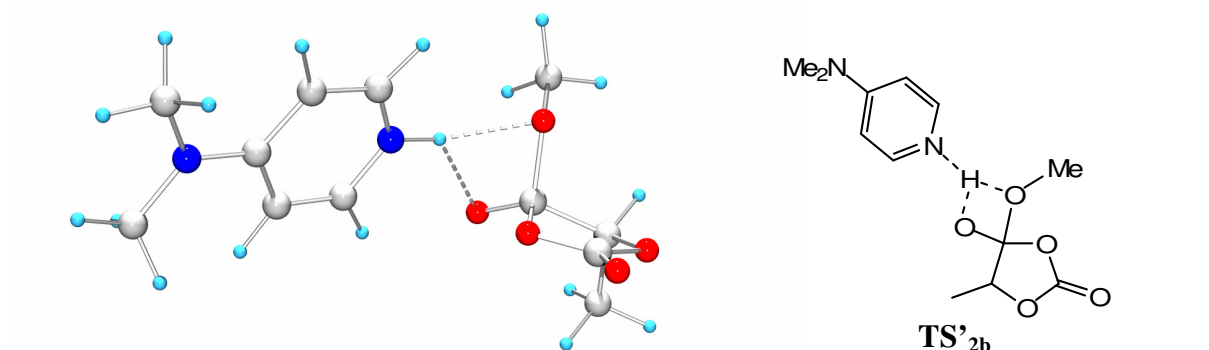
Cet état de transition (**TS'**₁) se situe à $3,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ au dessous des réactifs séparés, donc bien plus bas en énergie que l'état de transition **TS'**_{0a} qui suit **I'**₁ (*Figure 1.31*). Au regard de ces deux états de transition, la discrimination entre les deux modes d'activation catalytique devient plus importante et nous permet de confirmer le mécanisme basique dans le cas de la ROP du *L*-lacOCA.

Nous avons donc cherché à établir totalement le profil énergétique de la ROP réalisée par activation de l'alcool. Nous avons trouvé que l'ouverture de cycle qui permet de passer de **II'**₁ pour arriver à **III'** peut se réaliser soit de façon concertée, soit en deux étapes.

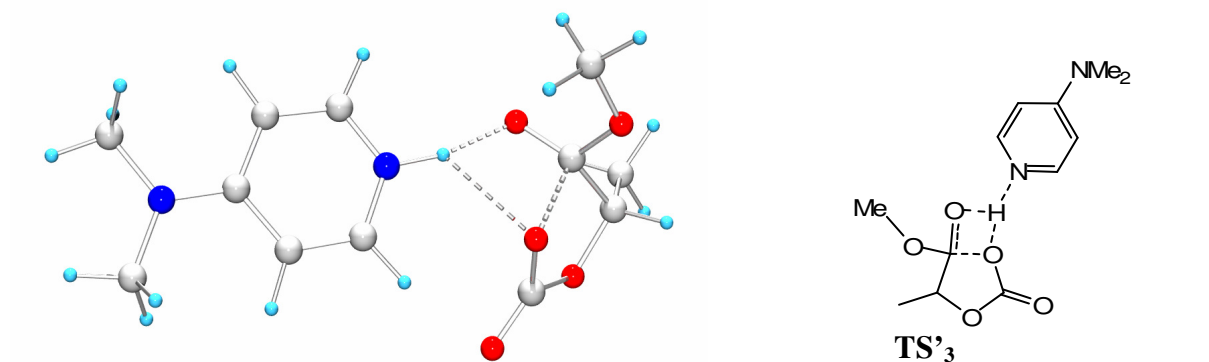
L'état de transition **TS'**_{2a} connecte ces deux intermédiaires sans passer par l'alcool **II'**₂ (*Figure 1.33*). Cet état de transition correspond à l'ouverture de cycle du *L*-lacOCA depuis **II'**₁. Cette ouverture est assistée par la DMAP qui réalise un transfert de proton vers l'extrémité carbonate en formation. Comme pour **TS'**₁, l'état de transition est stabilisé grâce à une liaison hydrogène de faible énergie entre le CH_{ortho} du cycle pyridinium et l'alcoolate exocyclique du lacOCA ($d_{O...H-C} = 2,01 \text{ \AA}$).

Figure 1.33 Etat de transition TS'_{2a}

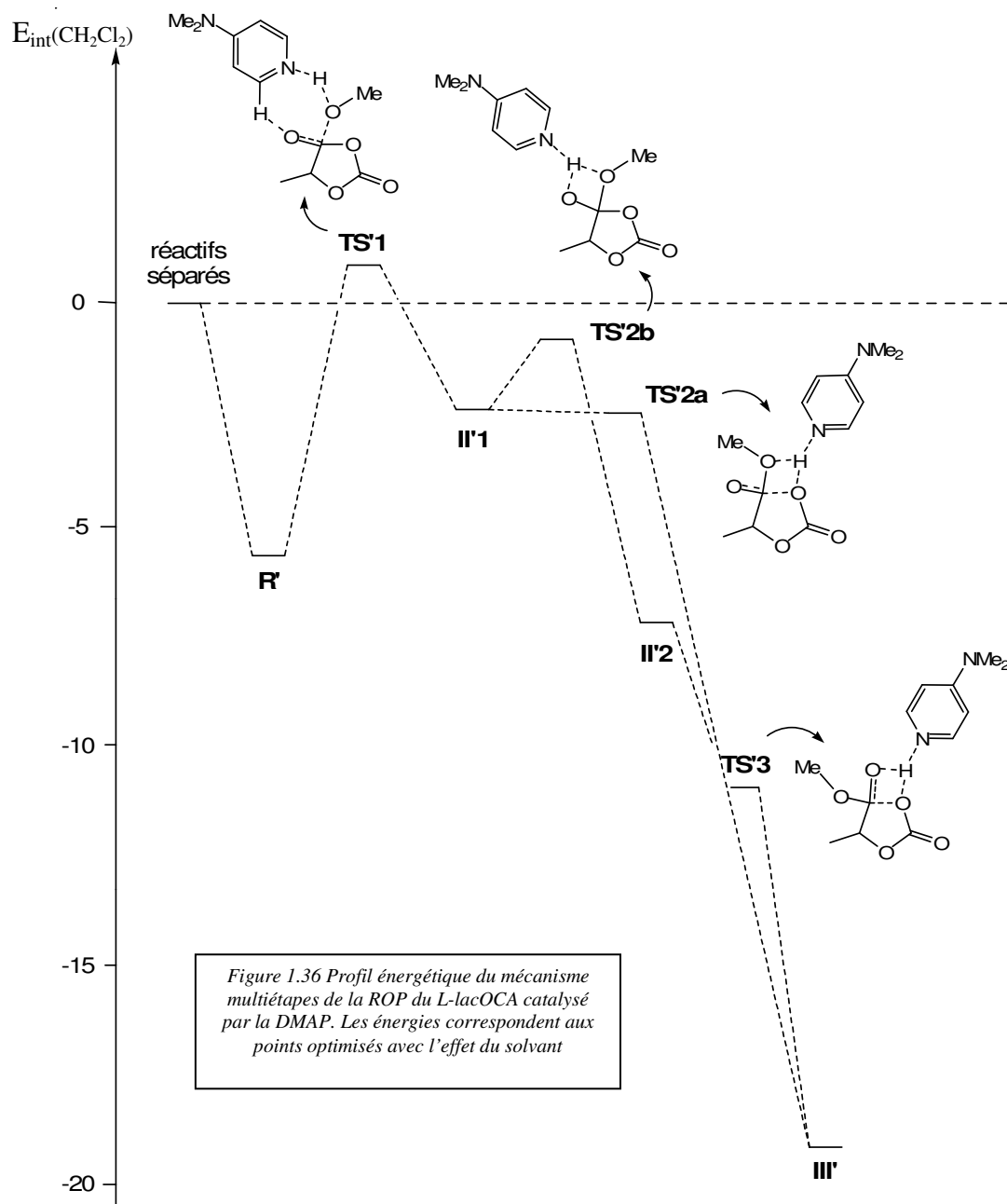
II'_1 peut aussi être connecté à II'_2 via l'état de transition TS'_{2b} . Dans cette étape, le transfert de proton permet à l'intermédiaire tétraédrique chargé II'_1 de se transformer en intermédiaire tétraédrique neutre II'_2 (figure 1.34).

Figure 1.34 Etat de transition TS'_{2b}

L'intermédiaire tétraédrique neutre II'_2 connecte ensuite l'intermédiaire III' par l'état de transition TS'_3 (figure 1.35). Ce dernier correspond à une étape d'ouverture de cycle du motif OCA depuis II'_2 . Comme pour TS'_{2a} , TS'_3 met en jeu une liaison hydrogène de faible énergie entre le CH_{ortho} du cycle pyridinium et le groupe carbonate partant ($d_{O...H-C} = 2,10 \text{ \AA}$).

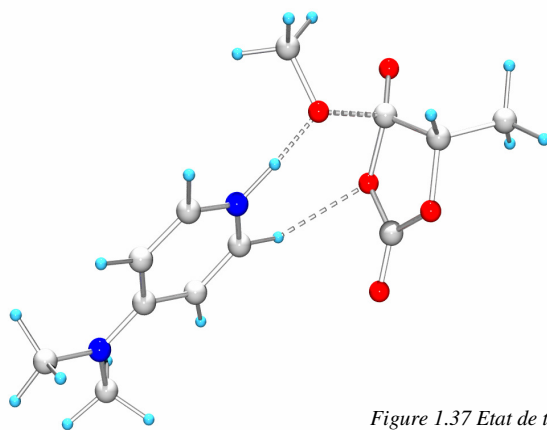
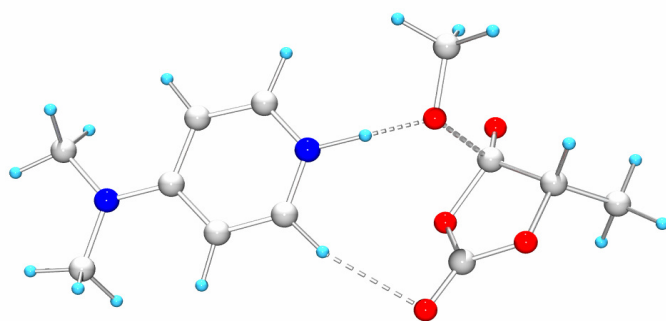
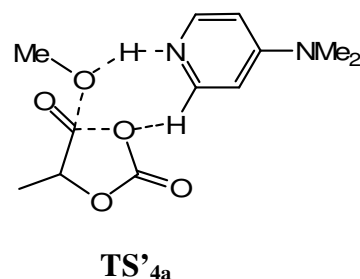
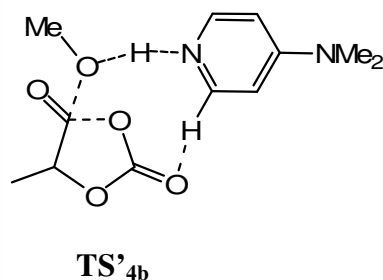
Figure 1.35 Etat de transition TS'_3

D'un point de vue énergétique, la barrière d'activation pour le mécanisme basique est estimée à 15 kcal.mol⁻¹ en phase gaz (7 kcal.mol⁻¹ en prenant en compte l'effet solvant du dichlorométhane). Cette barrière est à peu près la moitié de la barrière calculée dans le mécanisme basique mis en jeu pour la ROP du lactide (*figure 1.36*).



Le mécanisme concerté qui permet une addition de l'alcool et une ouverture de cycle dans la même étape est aussi possible dans le cas de la ROP du L-lacOCA. Ces états de transition correspondent à une substitution de l'alcool sur la fonction ester du motif OCA.

Pour ce mécanisme concerté, deux états de transition **TS'**_{4a} et **TS'**_{4b} ont pu être localisés sur la surface d'énergie potentielle (*figure 1.37 et 1.38*). Ces états de transition relient **R'** avec **III'** (*figure 1.40*). Les deux géométries que nous avons isolées nous indiquent que l'attaque nucléophile est assistée par le CH_{ortho} de la pyridine. Ce dernier crée une liaison hydrogène de faible énergie ($d_{\text{CH}\cdots\text{O}} = 2,32 \text{ \AA}$ pour **TS'**_{4a} et $d_{\text{CH}\cdots\text{O}} = 2,24 \text{ \AA}$ pour **TS'**_{4b}) avec la charge négative en formation. Dans le cas de **TS'**_{4a} cette liaison hydrogène se fait avec l'oxygène intracyclique alors que dans le cas de **TS'**_{4b}, cette liaison hydrogène se fait avec l'oxygène exocyclique.

Figure 1.37 Etat de transition **TS'**_{4a}Figure 1.38 Etat de transition **TS'**_{4b}

Les énergies de ces deux états de transition sont proches de celle obtenue pour **TS'**₁ indiquant que comme dans le cas du lactide, le mécanisme concerté est en compétition avec le mécanisme multiétapes pour l'ouverture de cycle du *L*-lacOCA. La DMAP exacerbe la nucléophilie du méthanol dans chacun des trois cas. Cette activation est concomitante à une liaison hydrogène de faible énergie entre le CH_{ortho} du cycle aromatique et un oxygène présent sur le motif OCA. Cette liaison hydrogène oriente le mécanisme vers le mécanisme multiétapes ou vers le mécanisme concerté (*figure 1.39*).

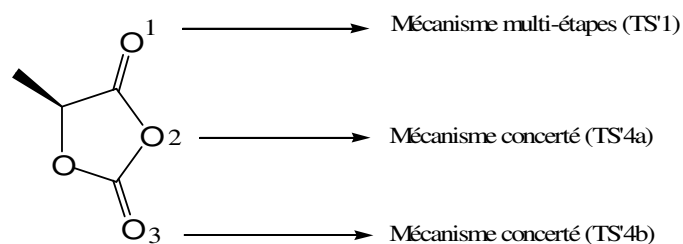
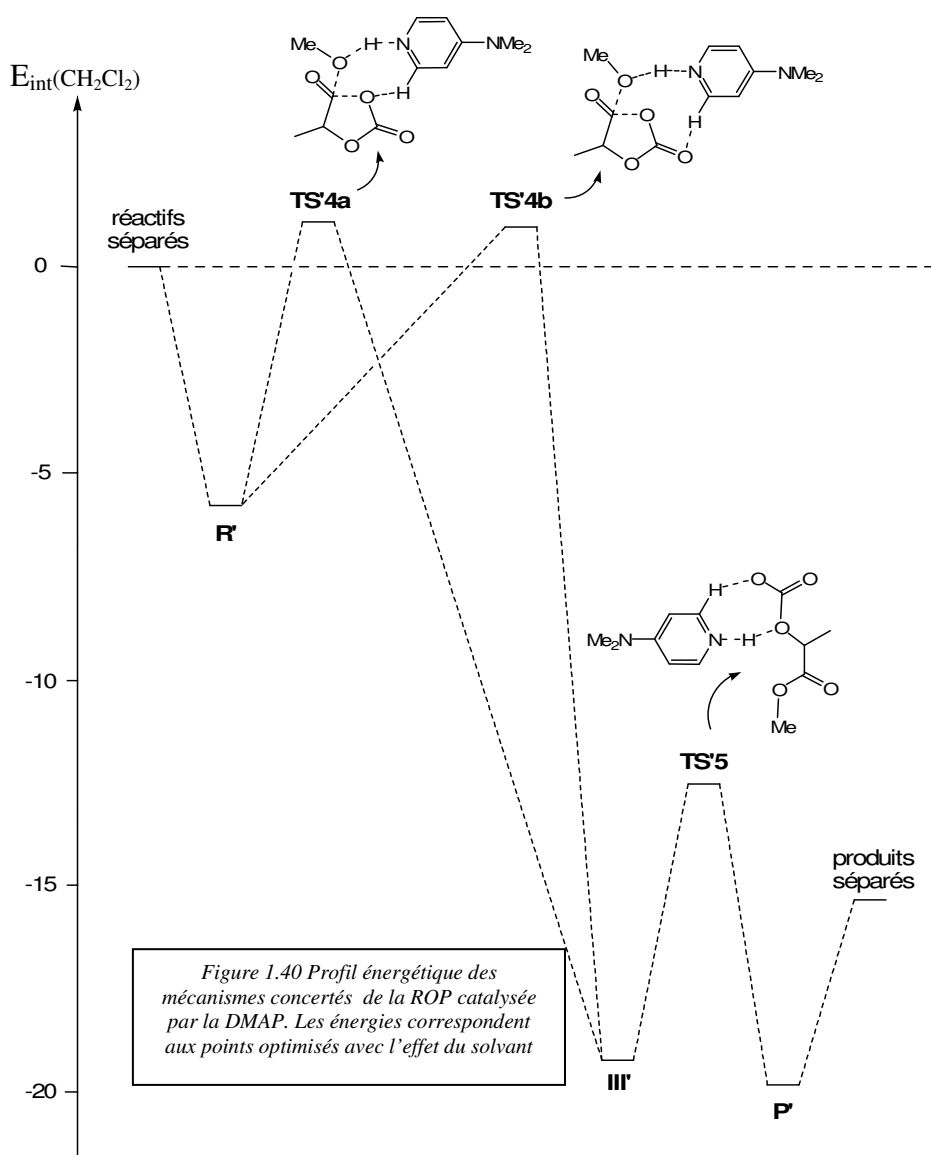


Figure 1.39 Positions sur le *L*-lacOCA où peut se créer une liaison hydrogène de faible énergie



Finalement, l'ouverture de cycle de l'intermédiaire **III'** connecte **P'** via l'état de transition **TS'5** (figure 1.41). C'est cette étape de décarboxylation qui est la force motrice de la ROP du lacOCA. Un transfert de proton accompagne cette décarboxylation qui est assistée

par deux liaisons hydrogènes entre la DMAP et **III'**. Nous avons trouvé une barrière énergétique correspondant à cette décarboxylation de 12 kcal.mol⁻¹ en phase gaz (7 kcal.mol⁻¹ dans le dichlorométhane) (*figure 1.40*).

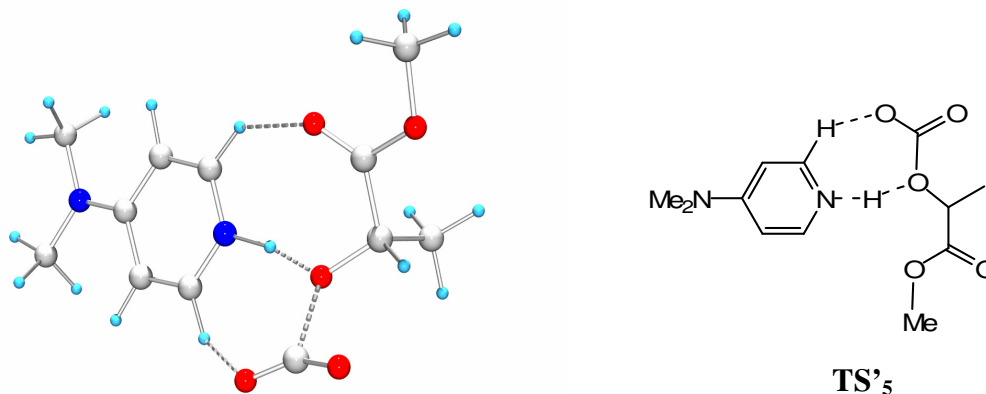


Figure 1.41 Etat de transition TS'₅

Les valeurs obtenues pour chacun des intermédiaires et des états de transition du mécanisme basique sont récapitulées ci-dessous (*tableau 1.3*).

	E [a] int	E [b] int	G [c] 298
R'	-18,5	-5,7	+1,2
TS'₁ (R'→II'₁)	-3,2	+0,7	+21,8
II'₁	-3,7	-2,1	+22,9
TS'_{2a} (II'₁→III')	-1,5	-2,2	+25,1
TS'_{2b} (II'₁→II'₂)	-1,1	-0,6	+25,9
II'₂	-21,4	-7,0	+4,2
III'	-31,0	-19,4	-7,2
TS'₃ (II'₂→III')	-14,4	-10,8	+12,2
TS'_{4a} (R'→III')	-1,7	+1,2	+22,7
TS'_{4b} (R'→III')	-2,4	+1,0	+22,5
TS'₅ (III'→P')	-19,0	-12,2	+1,9
P'	-32,8	-19,9	-13,0
I'₁	+2,8	+2,0	+27,1

Tableau 1.3 Energies associées aux géométries localisées sur le mécanisme de la ROP du L-lacOCA. Les énergies sont données en kcal.mol⁻¹ [a] Sans effet solvant [b] Avec effet solvant [c] Enthalpie libre calculée à 25°C

Nous avons systématiquement calculé les enthalpies libres correspondant aux énergies internes pour les comparer aux valeurs déjà obtenues pour les intermédiaires localisés sur le mécanisme nucléophile (*tableau 1.2*). Toutes les géométries issues du mécanisme basique ont des énergies inférieures à celle de **I'₁**, l'acylpyridinium le plus favorable issu du mécanisme nucléophile. L'état de transition **TS'_{0a}** qui relie **I'₁** au produit d'ouverture est plus haut en

énergie d'au moins 20 kcal.mol^{-1} par rapport à ce point : cet état de transition discrimine le mécanisme d'activation par attaque nucléophile.

La ROP organocatalysée du *L*-lacOCA dans un mécanisme DMAP/ROH met en jeu l'activation d'une extrémité alcool amorceuse/propageante via des liaisons hydrogènes. Ce mode d'activation est loin de l'activation nucléophile postulée jusqu'alors. L'ouverture du *L*-lacOCA se produit soit via un mécanisme multiétapes, soit via un mécanisme concerté. La DMAP joue un rôle d'accepteur de liaison hydrogène et de donneur de liaison hydrogène faible (à travers le CH_{ortho} du cycle aromatique). Ce rôle bifonctionnel de la DMAP est pour la première fois mis en évidence avec ce travail (*figure 1.42*).

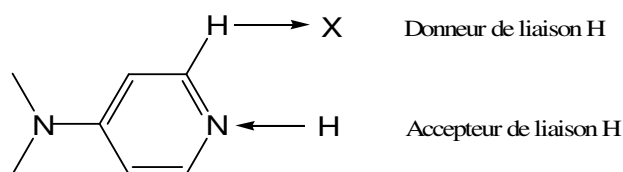
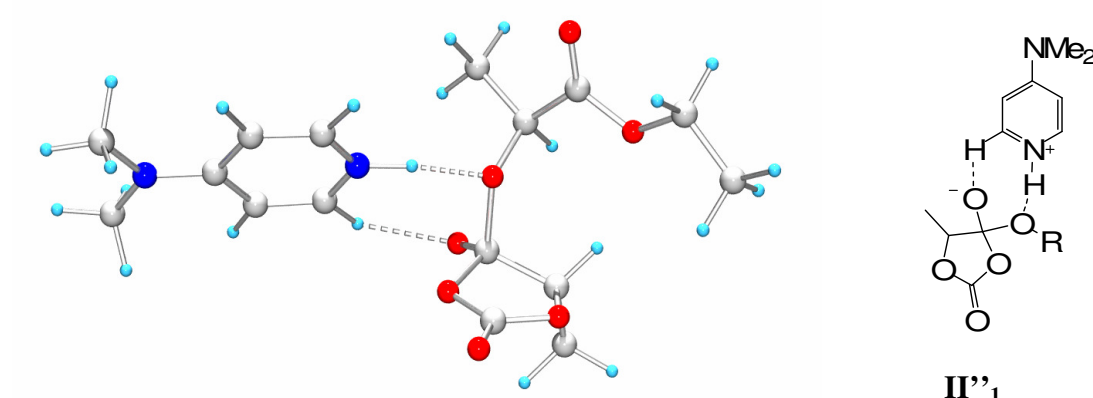


Figure 1.42 La DMAP est un accepteur et un donneur de liaison hydrogène

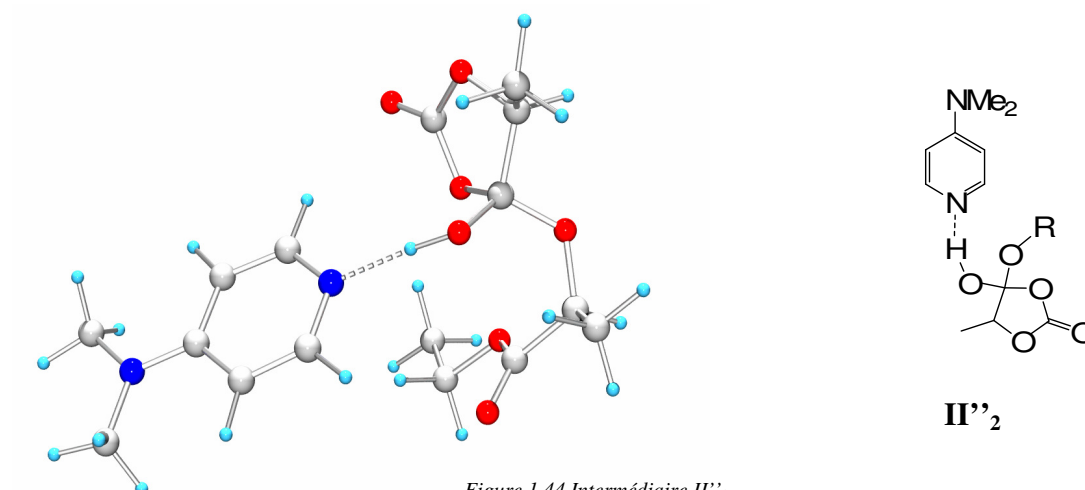
3. Modélisation de la propagation

L'étude du mécanisme basique de la ROP du *L*-lacOCA a été approfondie en prenant comme modèle d'alcool amorceur le *L*-éthyllactate à la place du méthanol. Cet amorçage reflète l'ouverture de cycle du monomère effectuée par l'extrémité propageante. Toutes les optimisations de géométrie ont une fois encore été réalisées avec le logiciel GAUSSIAN en utilisant la méthode/base B3LYP/6-31G*.

Comme dans le cas du méthanol, nous avons commencé par localiser les intermédiaires du mécanisme basique. Les deux intermédiaires tétraédriques **II''₁** et **II''₂** correspondant à **II'₁** et **II'₂** ont été localisés à partir des données géométriques déjà obtenues dans le cas de l'alcool primaire. **II''₁** correspond à l'intermédiaire tétraédrique chargé (*figure 1.43*). Le proton de l'alcool secondaire a été transféré sur la DMAP ($d_{\text{N-H}} = 1,06 \text{ \AA}$ et $d_{\text{O-H}} = 1,62 \text{ \AA}$) tandis que l'alcoolate généré par l'attaque nucléophile est stabilisé par une liaison hydrogène de faible énergie qui met en jeu le CH_{ortho} du cycle pyridinium de la DMAP ($d_{\text{O...H-C}} = 2,13 \text{ \AA}$).

Figure 1.43 Intermédiaire II''₁

II''₁ devient ensuite II''₂ via un transfert de proton (*figure 1.44*). Ce transfert de proton permet de stabiliser l'alcool exocyclique grâce à une liaison hydrogène forte avec la DMAP ($d_{N...H-O} = 1,67 \text{ \AA}$).

Figure 1.44 Intermédiaire II''₂

Nous avons aussi retrouvé l'intermédiaire III'' que l'on peut localiser après l'ouverture du monomère (*figure 1.45*). Il est stabilisé par deux interactions non covalentes entre la DMAP et l'extrémité carbonate qui a été générée : une liaison hydrogène conventionnelle ($d_{N...HO} = 1,66 \text{ \AA}$) et une liaison hydrogène de faible énergie ($d_{CH...O} = 2,36 \text{ \AA}$).

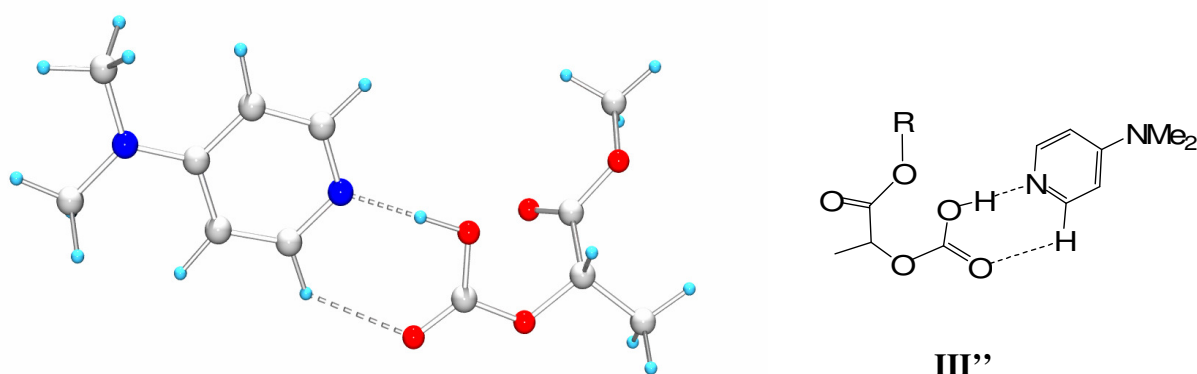
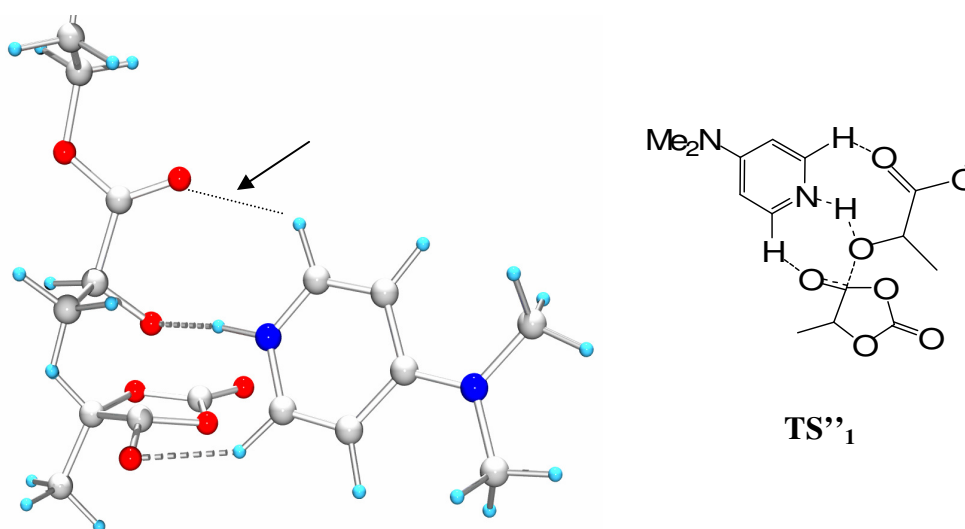


Figure 1.45 Intermédiaire III''

Pour compléter le profil énergétique nous avons calculé les états de transition de la ROP amorcée au *L*-lactate d'éthyle. A l'instar des géométries obtenues dans le cas de l'amorçage modélisé avec le méthanol, trois états de transition décrivent l'addition de l'alcool sur le monomère. Ces trois états de transition mettent en jeu une stabilisation apportée par le CH_{ortho} de la DMAP qui est un donneur de liaison hydrogène faible. Cette interaction de faible énergie peut se faire avec 3 différents sites accepteurs du lacOCA et oriente le mécanisme (figure 1.39).

Si cette liaison hydrogène stabilise l'oxygène de la fonction ester, nous avons localisé TS''₁ qui relie les adduits R'' à l'intermédiaire II''₁ (figure 1.46). C'est la première étape du mécanisme multi-étapes. La géométrie que nous avons obtenue montre que la DMAP déprotonne l'alcool en stabilisant l'alcoolate exocyclique qui se forme ($d_{O...H-C} = 2,23 \text{ \AA}$). Une deuxième liaison hydrogène de faible énergie est établie entre le deuxième CH_{ortho} du cycle aromatique de la DMAP et la fonction ester de l'amorceur ($d_{O...H-C} = 2,39 \text{ \AA}$, flèche noire).

Figure 1.46 Etat de transition TS''₁

TS''_{4a} est un des deux états de transition du mécanisme concerté qui relie directement **R''** à **III''** (figure 1.47). Il correspond à l'étape d'addition assistée par liaison hydrogène de faible énergie avec un oxygène endocyclique du motif OCA ($d_{\text{CH}\cdots\text{OOC}} = 2,38 \text{ \AA}$). Cette interaction faible, en favorisant énergétiquement le départ du carbonate, amène au mécanisme concerté. Comme pour **TS''₁**, une deuxième liaison hydrogène de faible énergie est mise en évidence sur la géométrie de cet état de transition entre le deuxième CH_{ortho} et la fonction ester de l'alcool amorceur ($d_{\text{CH}\cdots\text{OC}} = 2,19 \text{ \AA}$).

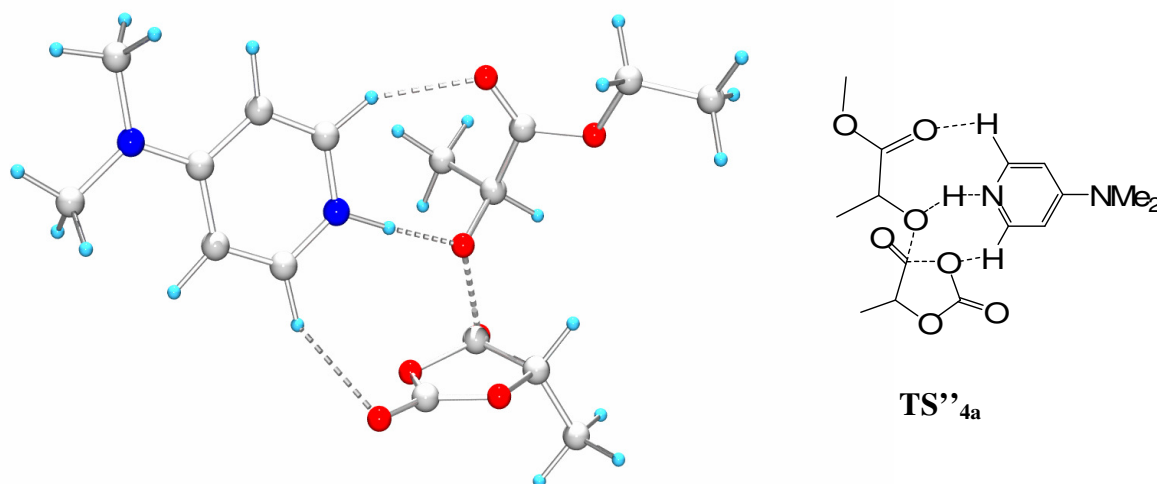


Figure 1.47 Etat de transition **TS''_{4a}**

Enfin **TS''_{4b}** correspond au deuxième état de transition que l'on peut trouver pour passer directement de **R''** à **III''** (figure 1.48). Cet état de transition correspond aussi à l'addition de l'alcool via un mécanisme concerté. La stabilisation du CH_{ortho} se fait cette fois spécifiquement avec l'oxygène du carbonyle ($d_{\text{CH}\cdots\text{OC}} = 2,18 \text{ \AA}$) non attaqué. De la même manière qu'avec **TS''_{4a}**, la stabilisation du groupe partant favorise l'ouverture de cycle.

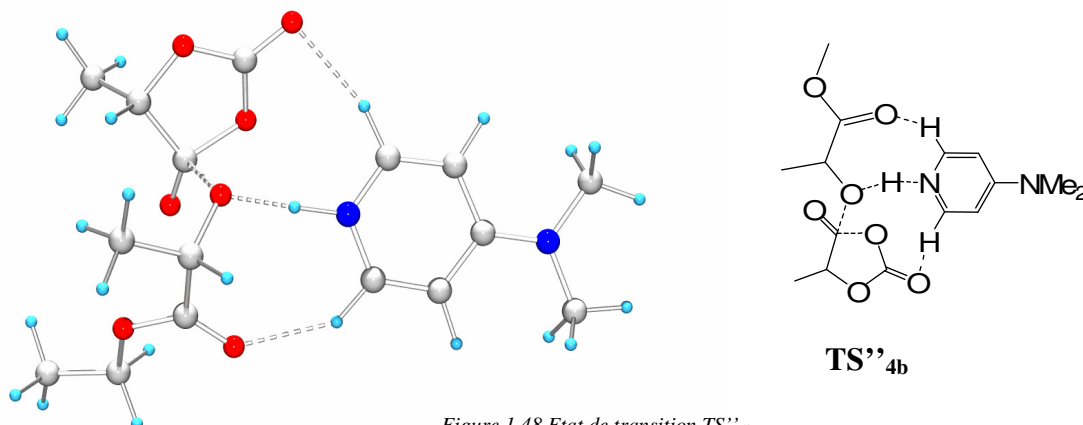
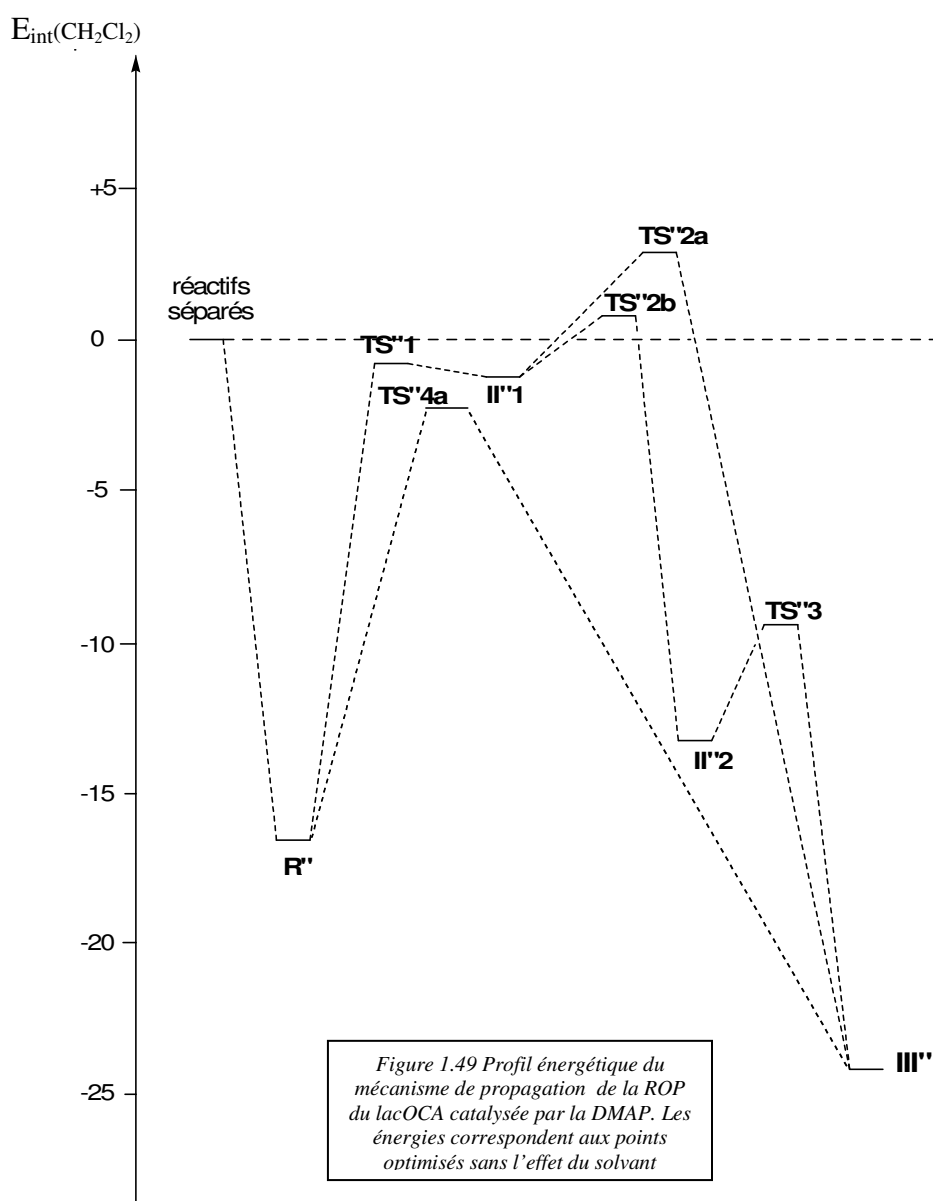


Figure 1.48 Etat de transition **TS''_{4b}**

TS''_{4a} et TS''_{4b} sont stabilisés par une autre liaison hydrogène de faible énergie mettant en jeu l'autre CH_{ortho} du cycle pyridinium et la fonction ester de l'alcool amorceur ($d_{\text{CH}\cdots\text{OC}} = 2,19 \text{ \AA}$ pour TS''_{4a} et $d_{\text{CH}\cdots\text{OC}} = 2,13 \text{ \AA}$ pour TS''_{4b}).

Un profil très similaire au méthanol a été établi pour le reste du mécanisme de la ROP via l'activation de l'alcool. Le remplacement de cet alcool par le *L*-lactate d'éthyle (plus encombré et moins nucléophile) n'a pas modifié significativement la structure et l'énergie des intermédiaires réactionnels et des états de transition.



	E _{int} [a]	E _{int} [b]
R''	-16,6	-3,8
TS''₁ (R''→II''₁)	-0,6	+4,7
II''₁	-1,0	+2,3
TS''_{2a} (II''₁→III'')	+3,0	+2,6
TS''_{2b} (II''₁→II''₂)	+1,3	+3,3
II''₂	-12,8	+1,0
III''	-24,3	-12,9
TS''₃ (II''₂→III'')	-9,0	-3,2
TS''_{4a} (R''→III'')	-2,3	+3,7
TS''_{4b} (R''→III'')	+0,3	+8,3
TS''₅ (III''→P'')	-14,1	-15,8
P''	-27,9	-16,1

Tableau 1.4 Energies associées aux géométries localisées sur le mécanisme de propagation de la ROP du L-lacOCA.
Les énergies sont données en kcal.mol⁻¹ [a] Sans effet solvant [b] Avec effet solvant

La compétition entre le mécanisme concerté et le mécanisme multi-étapes est renforcée avec le *L*-lactate d'éthyle (TS''_{4a} devient l'état de transition favorisé pour l'addition de l'alcool, *figure 1.49*). Les géométries obtenues pour ce profil mettent en avant la capacité de la DMAP à créer deux liaisons hydrogènes faibles durant le mécanisme. La stabilisation apportée par la deuxième interaction non covalente compense la gêne stérique apportée par l'addition d'un alcool secondaire. C'est peut être une explication à la faible différence d'énergie d'activation que l'on peut constater pour l'ouverture de cycle du *L*-lacOCA entre le méthanol et le *L*-lactate d'éthyle.

C. Comparaison avec la réactivité des alcools tertiaires quand ils réagissent sur les anhydrides carboxyliques

Le travail théorique que nous venons de décrire met en évidence le mécanisme d'une transestérification catalysée par la DMAP. Les résultats que nous avons obtenus contrastent fortement avec les conclusions de Zipse (*cf introduction*) qui avait aussi décrit une réaction de transestérification catalysée par la DMAP. Ce dernier met en avant un mode d'activation nucléophile dans le cas de l'acétylation d'un alcool tertiaire avec l'anhydride acétique. Pour mieux comprendre les différences qui existent entre notre travail et celui de cet auteur, nous avons repris les géométries données dans son travail théorique^[13]. Nous avons commencé par étudier l'influence de la classe de l'alcool pour son mécanisme de réaction. C'est un des

aspects qui pourrait expliquer les différences observées entre nos deux travaux théoriques. Puis nous avons examiné l'influence de la nature du substrat (cyclique/acyclique) et la différence de réactivité qu'apporte le motif OCA vis-à-vis du motif anhydride.

Dans le travail de *Zipse*, les étapes clefs du mécanisme basique et/ou nucléophile ont été réoptimisées en remplaçant le tert-butanol par du méthanol. Avec l'anhydride acétique, l'intermédiaire acétylpyridinium optimisé avec les deux alcools est plus stable de 4 kcal.mol⁻¹ par rapport aux réactifs séparés. Les états de transition de leur formation, **pyr-TStbuoh** et **pyr-TSmeoh** sont très accessibles énergétiquement (3 kcal.mol⁻¹ plus haut que les pyridiniums correspondants pour chacun des alcools) (*figure 1.50*). Comme on pouvait l'envisager pour ces structures, l'influence de la classe de l'alcool est négligeable.

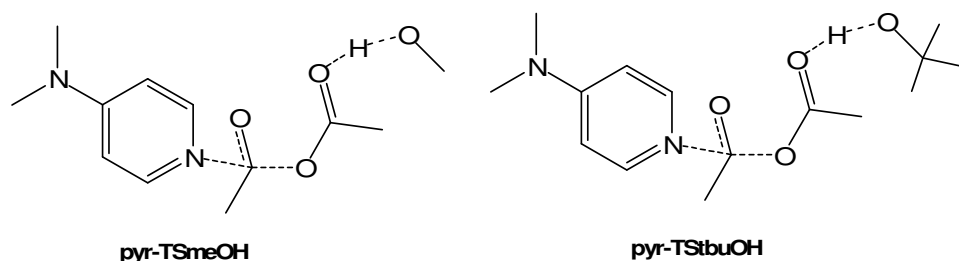


Figure 1.50 Etats de transition correspondant à l'attaque de la DMAP sur l'anhydride avec le méthanol (pyr-TSmeOH) ou avec le tert-butanol (pyr-TStbuOH)

Dans le le travail de *Zipse*, l'étape limitante du mécanisme est le transfert d'acyl sur le tert-butanol (*figure 1.51*). Nous avons donc optimisé les états de transition **nuc-TStbuoh** et **nuc-TSmeoh** associés à la réaction de l'alcool sur l'intermédiaire acétylpyridinium (*figure 1.51*).

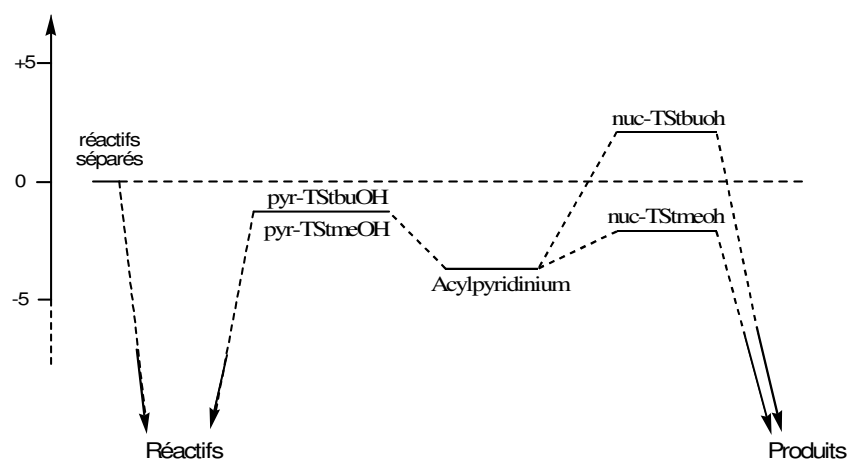


Figure 1.51 Profil mécanistique du mécanisme nucléophile. pyr-TS correspond à la formation de l'acétylpyridinium et nuc-TS à l'attaque de l'alcool sur cet acétylpyridinium.

Nous avons ensuite comparé les états de transition du mécanisme nucléophile aux états de transition du mécanisme basique. Nous avons pour cela optimisé **bas-TStbuoh** et **bas-TSmeoh** qui correspondent à la réaction d'addition sur l'acétique anhydride du tert-butanol ou du méthanol dans le mécanisme d'activation basique (*figure 1.52*).

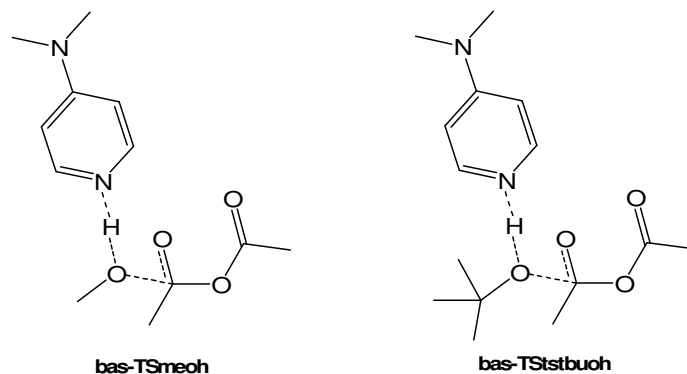


Figure 1.52 Etats de transition correspondant à l'attaque de l'alcool sur l'anhydride catalysée par la DMAP
(avec le méthanol (*bas-TsmeOH*) ou avec le tert-butanol (*bas-TstbuOH*)

En accord avec Zipse, l'état de transition **bas-TStbuoh** se situe à $8,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ plus haut en énergie que **nuc-TStbuoh** montrant ainsi que le mécanisme basique avec les alcools tertiaires est difficilement compétitif (*tableau 1.5 première ligne*). Le mécanisme nucléophile est toujours favorable avec le méthanol mais la différence d'énergie entre les deux états de transition n'est plus que de $2,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (calculée entre **pyr-TSmeoh** et **bas-TSmeoh**). Ce dernier résultat nous suggère qu'une compétition entre les deux mécanismes apparaît dans le cas des alcools primaires.

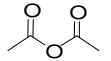
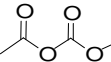
	Acylpyridinium[a] MeOH	nuc-TSmeoh (nuc-TStbuoh)	bas-TSmeoh [b]	bas-TStbuoh [b]
	-4	-0,9 (+ 3)	+2	+11,6
	-7	-0,7 (+ 2,8)	+2,4	+9,4

Tableau 1.5 Optimisations effectuées avec B3LYP/6-31G(d). [a] Valeurs obtenues pour le méthanol, des valeurs similaires sont obtenues avec l'alcool tertiaire. [b] Premier état de transition sur le mécanisme basique multiétapes.

Quand toutes les géométries sont recalculées en utilisant un motif OCA linéaire à la place de l'anhydride acétique, nous arrivons aux mêmes conclusions. A partir des états de transition limitants, nous trouvons une différence d'énergie entre les 2 mécanismes qui est de $6,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ avec le tert-butanol (*tableau 1.5 deuxième ligne*). Cette différence s'amenuise à $3,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ dans le cas du méthanol. En comparant ces résultats à ceux obtenus dans le cas de

l'anhydride acétique, nous pouvons dire que le motif OCA n'a pas d'influence sur la compétition entre les deux mécanismes.

L'influence de la nature cyclique du substrat a ensuite été étudiée de la même façon. Nous avons pris l'anhydride méthyl-succinique comme modèle d'anhydride cyclique afin de le comparer au substrat utilisé par Zipse (tableau 1.6). L'intermédiaire acylpyridinium correspondant à l'anhydride cyclique se situe à 5 kcal.mol⁻¹ au dessus des réactifs séparés. Ce résultat est comparable à ce que nous avons obtenu pour le *L*-lacOCA. Les énergies de ces deux intermédiaires montrent clairement que la nature cyclique du substrat est un facteur qui déstabilise l'acylpyridinium de la voie nucléophile. Dans ce cas précis, la catalyse basique pourrait être le mécanisme le plus compétitif, en particulier avec les alcools primaires. Nous trouvons en effet que l'état de transition des réactifs cycliques **bas-TSmeoh** qui correspond au mécanisme basique avec le méthanol se situe au moins à 3 kcal.mol⁻¹ sous les intermédiaires acylpyridiniums. Avec un alcool tertiaire, ces états de transition redeviennent plus hauts en énergie que les intermédiaires de la voie nucléophile.

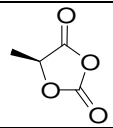
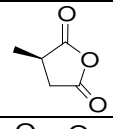
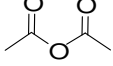
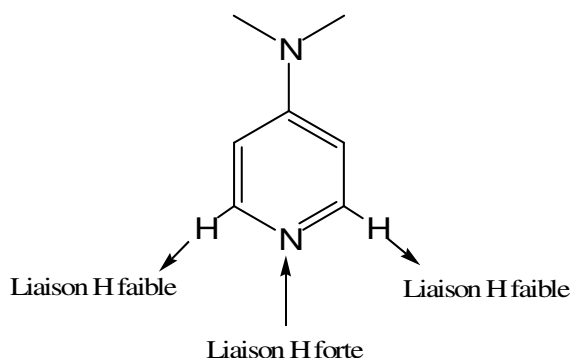
	Acylpyridinium[a] MeOH	bas-TSmeoh [b]	bas-TStbuoh [b]
	+2,8	-3,2	+4,6
	+4,9	+1,9	+10,2
	-4	+2	11,6

Tableau 1.6 Optimisations effectuées avec B3LYP/6-31G(d). [a] Premier intermédiaire sur le mécanisme nucléophile. Des valeurs très similaires sont obtenues avec l'alcool tertiaire.
[b] Premier état de transition sur le mécanisme basique multiétapes.

Nous pouvons donc conclure en disant que la nature cyclique du substrat favorise la voie basique. Le faible encombrement des alcools est le deuxième facteur qui influence le mécanisme d'activation de l'alcool. Pour la ROP du lactide et du lacOCA, ces deux facteurs sont cumulés alors que dans le travail de Zipse, la réaction modèle met en jeu un alcool tertiaire et un substrat acyclique. Au niveau théorique, la transestérification met en compétition deux mécanismes qui sont influencés par la nature du substrat et la classe de l'alcool utilisé.

D. Conclusion

Il a été possible de décrire d'un point de vue théorique le mécanisme de la ROP du lacOCA et du lactide à l'aide d'un système DMAP/ROH en prenant en compte de façon non explicite l'effet du solvant. Les profils énergétiques obtenus montrent que c'est le mécanisme d'activation de l'alcool qui a lieu (mécanisme basique). Pour la première fois, la DMAP est décrite comme un catalyseur bifonctionnel. Les états de transitions clefs qui ont été localisés dans ce travail révèlent que la déprotonation de l'alcool est assistée par une liaison hydrogène de faible énergie effectuée avec le CH ortho du cycle aromatique. Cette interaction non usuelle stabilise les états de transition et participe au rôle catalytique joué par la DMAP.



Les profils énergétiques que nous avons obtenus mettent en relief la compétition qui peut exister entre le mécanisme nucléophile et celui de l'activation de l'alcool lors d'une réaction de transestérification. L'orientation du mécanisme dépend de la nature cyclique ou acyclique du substrat et de la classe de l'alcool nucléophile mis en jeu. Avec un substrat cyclique et un alcool primaire, c'est le mécanisme basique qui est favorisé.

La validation de notre mécanisme basique ouvre maintenant des perspectives expérimentales pour trouver de nouveaux catalyseurs susceptibles de réaliser la ROP des OCAs.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bruckner R., in *Mécanismes Réactionnels en Chimie Organique* (Ed. : DeBoeck Université), **1999**, 220.
- [2] Otera J., *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 1449.
- [3] Williams A., *Acc. Chem. Res.*, **1989**, 22, 387.
- [4] a) Ba-Saif S., Luthra A.K., Williams A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 6362. b) Ba-Saif S., Luthra A.K., Williams A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 2647. c) Guthrie J.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 3941. d) Hengge A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 6575. e) Marlier J.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 5953. f) Andres G.O., Pierini A.B., de Rossi R.H., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 7650.
- [5] a) Hassner A., in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 3 (Ed. : L.A. Paquette), Wiley, New York, **1995**, 2022. b) Grondal C., *Synlett*, **2003**, 10, 1568.
- [6] a) Litvinenko L.M., Kirichenko A.I., *Dokl. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.*, **1967**, 176, 97. b) Steglich W., Höfle G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1969**, 8, 981.
- [7] a) Höfle G., Steglich W., Vorbruggen H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1978**, 17, 569. b) Scriven F.V., *Chem. Soc. Rev.*, **1983**, 12, 129. c) Ragnarsson U., Grehn L., *Acc. Chem. Res.*, **1998**, 31, 494. d) Murugan R., Scriven F.V., *Aldrichimica Acta*, **2003**, 36, 21. *Supportée* e) Benaglia M., Puglisi A., Cozzi F., *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 3401.
- [8] Spivey A.C., Arseniyadis S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 5436.
- [9] Gold V., Jefferson E.G., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 1409.
- [10] Spivey A.C., Maddaford A., Redgrave A.J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, 1785.
- [11] Bondarenko L.I., Kirichenko A.I., Litvinenko L.M., Dmitrenko I.N., Kobets V.D., *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, **1981**, 2310.
- [12] Hassner A., Krepski L.R., Alexanian V., *Tetrahedron*, **1978**, 34, 2069.
- [13] Xu S., Held I., Kempf B., Mayr H., Steglich W., Zipse H., *Chem. Eur. J.*, **2005**, 11, 4751.
- [14] Par exemple pour le lactide a) Dechy-Cabaret O., Martin-Vaca B., Bourissou D., *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 6147. b) Bourissou D., Moebs-Sanchez S., Martin Vaca B., *C.R. Chim.*, **2007**, 10, 775.
- [15] Par exemple pour le lactide : Kamber N.E., Jeong W., Waymouth R.M., Pratt R.C., Lohmeijer B.G.G., Hedrick J.L., *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5813.
- [16] Par exemple pour le lactide : a) Eguiburu J.L., Fernandez-Berridi J., Cossío F.P., San Roman J., *Macromolecules*, **1999**, 32, 8252. b) Ryner M., Stridsberg K., Albertsson A.C., Von Schenck H., Svensson M., *Macromolecules*, **2001**, 34, 3877. c) von Schenck H., Ryner M., Albertsson A.C., Svensson M., *Macromolecules*, **2002**, 35, 1556.
- [17] Lai C., Lee H.M., Hu C., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 6265.
- [18] Chuma A., Horn H.W., Swope W.C. and al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 6749.
- [19] Simon L., Goodman J.M., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 9656.
- [20] a) Thillaye du Boullay O., Marchal E., Martin-Vaca B., Cossio F.P., Bourissou D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 16442. b) Bourissou D., Thillaye du Boullay O., Marchal E., Martin-Vaca B., *Int. Pat.*, WO2006037812, April 13, **2006**. c) Bourissou D., Thillaye du Boullay O., Martin-Vaca B., *Int. Pat.*, WO2007113304, October 11, **2007**. d) Thillaye du Boullay O., Bonduelle C., Martin-Vaca B., Bourissou D., *Chem Commun.*, **2008**, 1786.
- [21] a) Lohse C., Hollenstein S., Laube T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1991**, 30, 1658. b) Bryant G.L., King J.A., *Acta Crystallogr. Sect. C*, **1992**, 48, 2036.
- [22] a) Desiraju G.R., *Acc. Chem. Res.*, **1991**, 24, 290. b) Desiraju G.R., *Acc. Chem. Res.*, **1996**, 29, 441. c) Steiner T., *Chem. Commun.*, **1997**, 727. d) Steiner T., Desiraju G.R., *Chem. Commun.*, **1998**, 891. e) Steiner T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 48. f) Desiraju G.R., *Chem. Commun.*, **2005**, 2995.

Chapitre 2 : Polymérisation enzymatique du L-lacOCA

A. Introduction bibliographique

1. La catalyse enzymatique

Dans la nature, les organismes vivants produisent des macromolécules pour pallier leurs besoins métaboliques. Ces biopolymères, comme les polysaccharides, les polynucléotides ou encore les polyesters sont essentiels à leur survie et représentent la majeure partie des éléments chimiques présents dans une cellule. La synthèse de ces biomacromolécules met en jeu la participation de catalyseurs aux fonctions très variées : les enzymes. Ces catalyseurs protéiques utilisent comme substrats ‘in vivo’ des monomères préalablement activés qui sont formés dans l’organisme via des processus métaboliques complexes. L’avènement de la biochimie a permis et permet d’extraire ces catalyseurs enzymatiques de leur milieu naturel pour pouvoir les utiliser plus simplement ‘in vitro’ comme des catalyseurs chimiques. Ces biocatalyseurs sont normalement spécifiques vis-à-vis de leur substrat mais leur fonction peut être détournée afin de catalyser la même réaction sur d’autres substrats ou afin de catalyser d’autres types de réactions.

La nature a dessiné les enzymes pour que ‘in vivo’ les réactions métaboliques fonctionnent en conditions douces (milieu aqueux, pH neutre, température ‘ambiante’) et avec une chimiosélectivité totale. Ce dernier point est d’un intérêt majeur quand on désire utiliser les enzymes en catalyse. La catalyse enzymatique est en effet très dépendante de l’association qui lie le substrat au site actif de la protéine. Contrairement aux autres types de catalyse, cette association a un rôle prépondérant dans l’efficacité catalytique.

D’un point de vue fondamental et industriel, la technologie enzymatique a énormément progressé ces 15 dernières années en échelle et en impact. Cet essor s’appuie sur la capacité de certaines enzymes à garder leur activité catalytique en milieu non aqueux^[1], à haute température^[2], ou encore en étant supportées^[3]. Pour des raisons d’éco-compatibilité beaucoup de recherches développent la catalyse enzymatique dans des domaines variés. Les enzymes représentent une famille très diversifiée de catalyseurs naturels : elles sont dérivées des ressources renouvelables et sont capables de mettre en œuvre une grande quantité de

transformations organiques. Leur dégradation en acides aminés permet un recyclage sans problème dans l'environnement.

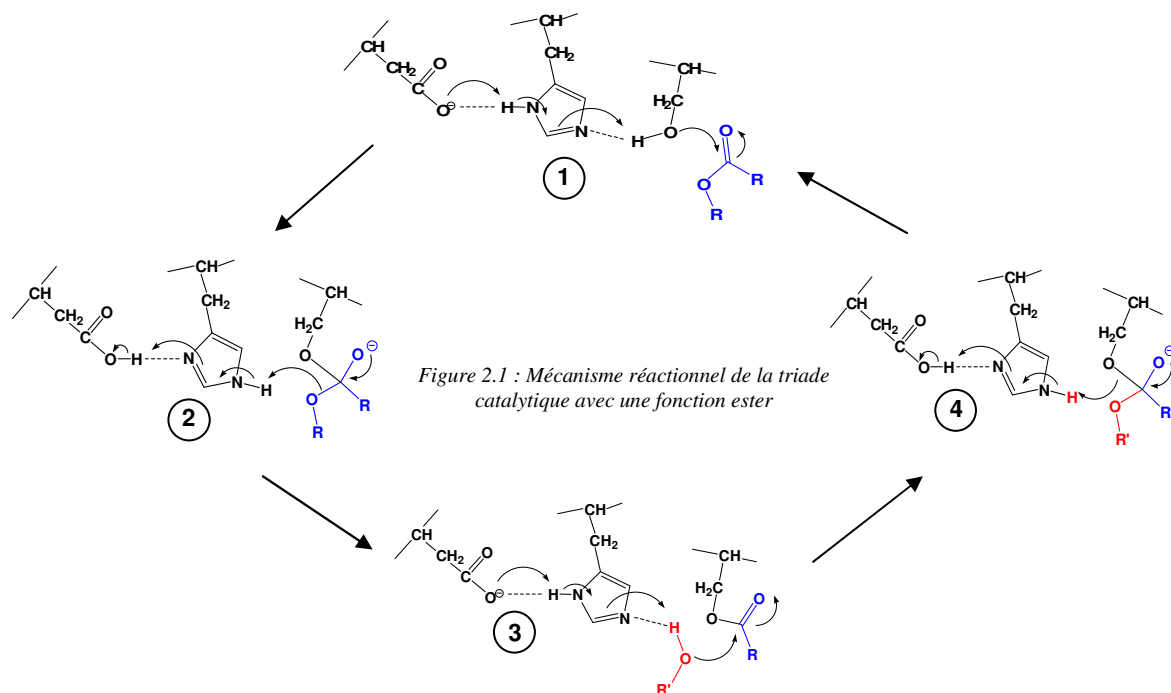
Avant 1990, l'utilisation des enzymes en catalyse avait uniquement fait l'objet d'études sur la transformation de petites molécules. Plus récemment et maintenant avec un effort de recherche croissant, l'utilisation des enzymes pour la synthèse de polymères a gagné en importance^[4]. Les polymères biodégradables et en particulier les polyesters aliphatiques peuvent être synthétisés par un procédé enzymatique^[4,5]. Ce type de procédé représente une alternative à leur préparation qui met normalement en œuvre des catalyseurs métalliques. Ces derniers ne sont pas toujours compatibles avec certaines applications (biomédicales, électroniques...)^[6].

2. Les lipases

Les lipases (EC 3.1.1.3) représentent une classe particulière d'estérases dans la grande famille des hydrolases^[7]. Dans leur contexte naturel, les lipases sont vouées à hydrolyser les triglycérides sur une ou plusieurs de leurs fonctions esters. Ce sont des protéines que l'on retrouve dans la presque totalité des systèmes vivants. Les lipases appartiennent à la sous famille des hydrolases à sérine. Ce groupe très diversifié de protéines possède un site catalytique constitué de 3 acides aminés que l'on appelle communément triade catalytique. Trois acides aminés constituent cette triade, une sérine (Ser), une histidine (His) et un aspartate/glutamate (Asp/Glu)^[8].

Le mécanisme d'action de la triade catalytique a été élucidé dans le cas des protéases, des enzymes qui servent *in vivo* à recycler les protéines^[8,9]. Il met en jeu la formation d'un intermédiaire covalent avec l'enzyme qui réalise l'hydrolyse de la fonction amide. Par analogie de structure, ce mécanisme est extrapolé dans le cas des estérases qui hydrolysent les fonctions esters. Dans les deux cas, un intermédiaire covalent se forme grâce à une addition de l'alcool de la sérine sur le carbonyle de la fonction ester ou amide du substrat. Cette addition est rendue possible via une activation par liaison hydrogène qui est contrôlée par le pKa de la fonction carboxylate (*cf 1, figure 2.1*). On a ainsi une addition nucléophile qui peut se produire à pH neutre grâce au rôle amphotère joué par l'imidazole de l'histidine. A partir de l'intermédiaire tétraédrique, dans le cas des estérases, le mécanisme se poursuit par l'élimination d'un alcoolate qui se reprotonne avec l'imidazole (*cf 2*). On forme ainsi un intermédiaire covalent neutre sur lequel un nouveau nucléophile est susceptible de réagir :

comme pour la fonction alcool de la sérine, si le nucléophile est protique, l'activation par la triade a aussi lieu dans cette étape (*cf* 3). Finalement, l'élimination du lien covalent qui existe entre le substrat et le catalyseur est rendue possible par reprotonation de la sérine (*cf* 4).



Les lipases sont très étudiées en chimie organique : ce sont des catalyseurs capables d'hydrolyser une grande variété d'esters avec régio/énantiosélectivité. L'essor de leur utilisation, notamment en synthèse, résulte de leur très bonne tolérance aux solvants organiques^[10].

L'activité catalytique est fortement améliorée quand ces enzymes se trouvent à une interface polaire/apolaire. Cette activation, dite interfaciale, met en jeu un changement conformationnel de leur structure tridimensionnelle au contact d'une surface hydrophobe. Ce contact les rend plus efficaces en catalyse : c'est ce qui les rend sélectives 'in vivo' aux substrats hydrophobes^[11]. Grâce à cette particularité et contrairement à d'autres enzymes, l'hétérogénéisation des lipases permet souvent d'améliorer leur efficacité^[12].

La fonction d'hydrolyse peut être détournée en milieu anhydre par l'ajout d'un autre nucléophile que l'eau. L'utilisation d'alcools permet ainsi de mettre en œuvre des réactions de transestérification qui sont souvent très énantiosélectives^[13]. Quand il s'agit de l'addition d'un alcool secondaire sur une fonction ester, les lipases sont généralement (*R*) sélectives^[14]. Des contre-exemples existent qui mettent en avant le rôle important des substitutions présentes en

position O- β sur l'ester. Dans certains cas, ces substitutions sont capable de modifier la sélectivité de l'alcool au site actif^[15].

Les lipases les plus fréquemment utilisées en synthèse organique sont : la lipase pancréatique porcine (PPL), la lipase extraite de *Pseudomonas cepacia* (Amano **lipase PS**), la lipase extraite de *Candida rugosa* (CRL), la lipase B extraite de *Candida antarctica* (**CALB**, *figure 2.2*) et la lipase extraite de *Rhizomucor miehei* (RML)^[16]. Toutes ces lipases sont aussi utilisées pour des réactions de transestérification. En particulier, CALB est spécifiquement produite à cette fin par une entreprise japonaise, Novozymes[®], qui a immobilisé cette enzyme sur des résines polyacrylates. Le produit, commercialement appelé **Novozyme 435** a montré des activités catalytiques spectaculaires en synthèse et en polymérisation^[17].

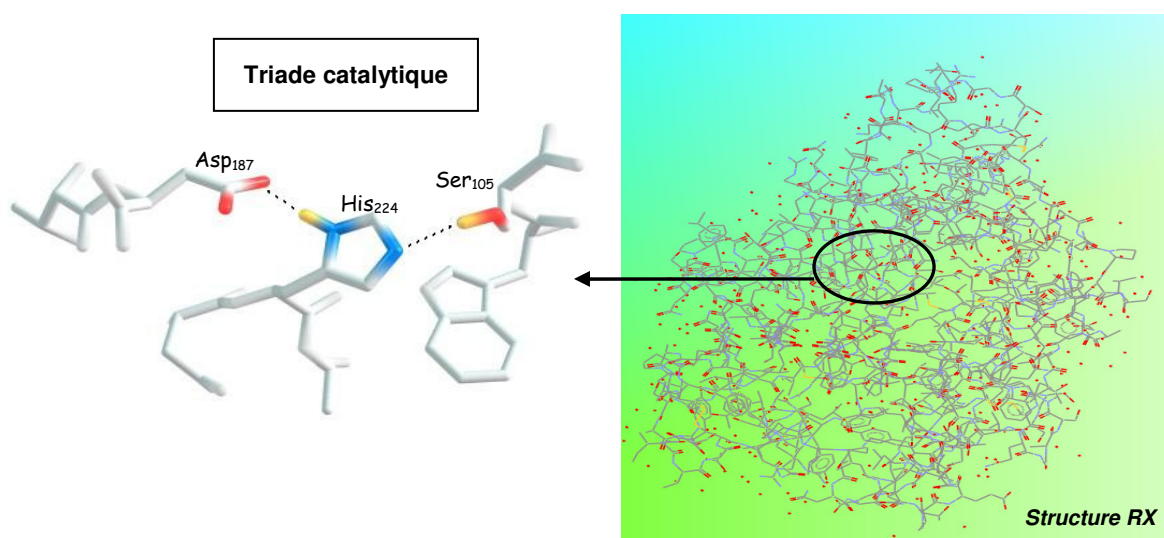


Figure 2.2 : Structure RX de CALB [19]

CALB est une protéine qui a été extraite d'une levure extrémophile (*Candida antarctica*) que des scientifiques ont découverte sous de la glace en Antarctique^[18]. La structure de cette lipase a été résolue par diffraction aux rayons X en 1994 par Jones et ses collaborateurs^[19]. Le site catalytique de cette lipase est constitué d'une sérine (Ser₁₀₅), d'une histidine (His₂₂₄) et d'un aspartate (Asp₁₈₇). Cette protéine réagit efficacement avec une variété très grande de substrats^[20]. Sa forme supportée, la Novozyme 435, est très utilisée en chimie organique pour la résolution d'alcools, d'amines, ou d'acides carboxyliques racémiques^[21] ou pour la préparation énantiosélective de composés biologiquement actifs^[22].

3. ROP des lactones par les lipases : eROP

Par voie chimique, les polyesters s'obtiennent par polycondensation d'acides et d'alcools^[23] ou par polymérisation par ouverture de cycle (ROP) de lactones^[24]. La condensation présente beaucoup d'inconvénients : les temps de réactions sont longs, les polymères de haut poids moléculaire sont difficiles d'accès et les polymolécularités sont importantes. A l'inverse, la ROP des lactones permet d'arriver de façon contrôlée à des polyesters de masse moléculaire élevée qui possèdent des polymolécularités très faibles.

Les lipases peuvent être utilisées pour catalyser des réactions de polymérisation : elles permettent en particulier de synthétiser des polyesters^[5]. Avec ces enzymes, les études pionnières de ROP enzymatique (eROP) datent de 1993^[25]. Dans ces travaux, *Kobayashi* et son équipe montrent qu'une grande variété de lactones donne accès par voie enzymatique aux polyesters correspondants (*figure 2.3*). Des variations de cinétique de réaction sont observées : elles dépendent de l'enzyme qui a été utilisée et de la nature du substrat^[25,26]. La eROP des lactones a depuis lors fait l'objet de nombreux travaux^[27,28]. En particulier, la eROP de l' ϵ -caprolactone quand elle est catalysée par la Novozyme 435 est spectaculaire et prometteuse. Elle rivalise en réactivité avec les catalyseurs métalliques les plus performants^[29].

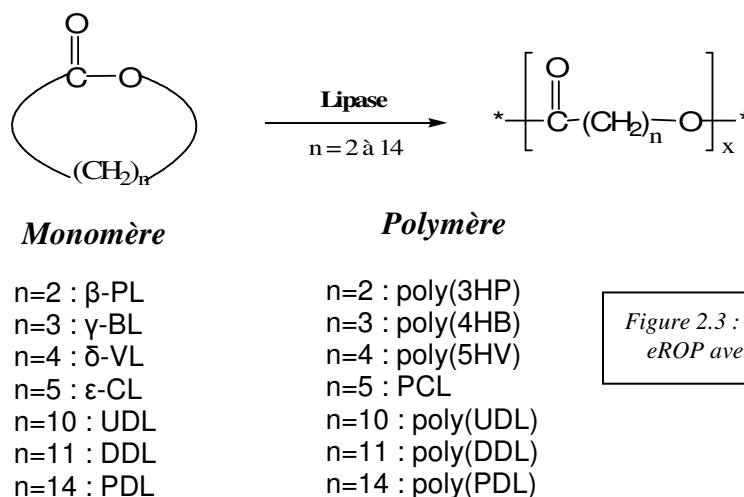


Figure 2.3 : Premières études de eROP avec les lactones [25]

Kobayashi et son groupe ont aussi montré les premiers que les lipases permettent d'obtenir des polyesters de haut poids moléculaire à partir de macrolactones^[27,30]. Par voie chimique, la disparition de la contrainte de cycle est associée à une perte de réactivité en ROP^[24e-g,31]. Les perspectives apportées par ces catalyseurs sur les lactones sans tension de cycle ont été approfondies^[24f,32,33]. A ce point de vue, l'octanolide (la lactone à 8 chaînons) paraît particulièrement adaptée à la catalyse enzymatique^[34]. Avec les macrolactones, l'étape

cinétiquement déterminante pourrait être la formation d'un complexe lipase-lactone : l'affinité pour les lactones paraît favorisée quand ces dernières sont plus hydrophobes, c'est à dire quand leurs cycles sont plus grands. L'activité enzymatique est alors renforcée malgré la disparition de la contrainte de cycle.

Quand des lactones chirales sont utilisées en eROP, les lipases peuvent donner accès à des polyesters 'enrichis' en fragments isotactiques^[33a,35,36]. En eROP avec des monomères α -substitués, les énantiomères *S* sont jusqu'à sept fois plus réactifs que les énantiomères *R* quand on utilise la lipase PS^[35]. La Novozyme 435 qui se distingue par son énantiosélectivité lors de réactions d'hydrolyse/transestérification ne montre pas de meilleure sélectivité sur les petites lactones^[36g-i]. Cette lipase a récemment fait l'objet d'une étude très complète sur la discrimination qu'elle introduisait lors de l'ouverture de cycle de différentes lactones α -O-méthylées. Les monomères de petite taille (jusqu'à une taille de cycle de 6 chaînons) sont préférentiellement ouverts quand le centre stéréogène présent en α est de configuration *S*. De façon étonnante, l'ouverture de cycle devient complètement *R* sélective avec les macrolactones. Les auteurs expliquent que la discrimination dépend de la conformation cisoïde ou transoïde des molécules que l'on utilise (*figure 2.4*). Leur hypothèse est appuyée par des études théoriques de "Docking" qui corroborent parfaitement cet aspect conformationnel vis-à-vis de l'énantiosélectivité^[37].

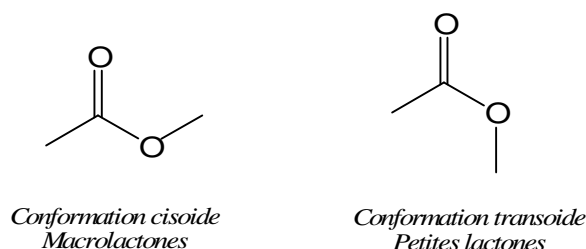


Figure 2.4 Enantiosélectivité de la Novozyme 435 avec les lactones α -méthylées

Par voie chimique, la ROP des lactones est effectuée avec des catalyseurs organiques ou métalliques. L'utilisation de petites quantités d'amorceurs permet d'arriver à un contrôle de la taille du polymère et permet d'introduire une extrémité de chaîne fonctionnalisée. A l'inverse la eROP n'induit pas significativement de contrôle durant le processus de polymérisation. La catalyse avec les lipases souffre en effet de réactions secondaires d'hydrolyse et d'inter/intracondensations. L'importance de ces réactions non voulues est très dépendante des conditions d'expérience. Mais jusqu'à maintenant, ces réactions ont du mal à être totalement éliminées^[38,39].

Comme par voie chimique, des amorceurs peuvent être utilisés avec les lipases pour introduire une extrémité de chaîne fonctionnalisée. Ces amorceurs sont généralement des alcools, des amines ou des thiols. L'incorporation de ces molécules nucléophiles est souvent non quantitative quand la polymérisation arrive à conversion totale^[29a,29d,40,41]. Dans certains cas, l'utilisation de polyols ou de structures plus complexes le permettent pour des raisons qui ne sont pas encore élucidées^[42,43]. La nature de l'amorceur est donc prépondérante dans le phénomène d'amorçage lors de la eROP. La nature du monomère a lui aussi une influence quand on veut fonctionnaliser l'extrémité terminale d'un polyester par voie enzymatique. *Uyama* et son équipe ont ainsi montré que tous les nucléophiles sont incorporés quantitativement quand une macrolactone est polymérisée alors que cet amorçage est partiel avec l' ϵ -caprolactone^[44]. Généralement, donc, l'incorporation de l'amorceur n'est pas complète pendant la eROP. Rien n'éclaire pour le moment ce phénomène observé expérimentalement. Il semble que l'eau présente sur la protéine (nécessaire à son activité) se retrouve en compétition avec le nucléophile que l'on désire utiliser^[39].

Le mécanisme de la ROP anionique des lactones est connu^[45]. La propagation s'effectue selon un mécanisme d'addition/élimination où un oxy-anion effectue une attaque nucléophile sur le C_{électrophile} de la lactone : cette attaque aboutit à l'ouverture de cycle de cette molécule et donne naissance à une nouvelle extrémité oxy-anion (*figure 2.5*).

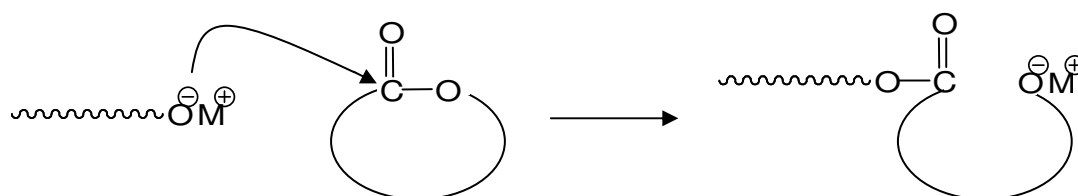
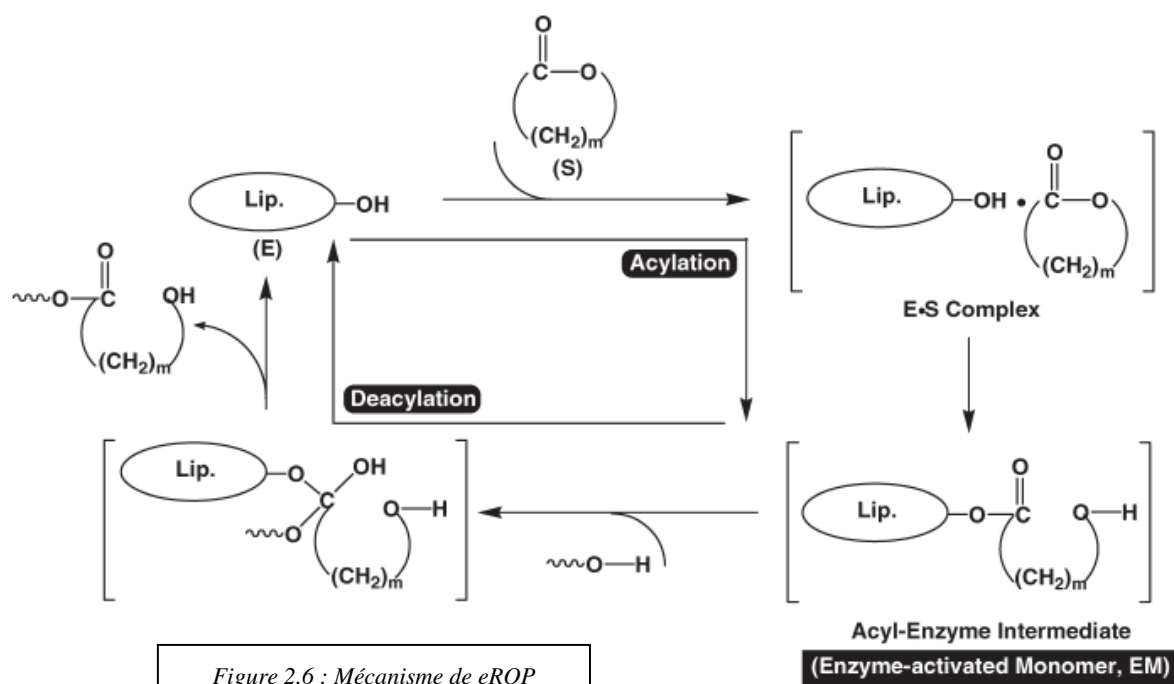


Figure 2.5 : propagation anionique de la ROP

Le mécanisme de ROP enzymatique n'est pas encore élucidé. Si la triade catalytique est mise en jeu lors de la ROP, la réaction débute par l'attaque de la sérine présente dans le site actif sur la fonction ester de la lactone. Expérimentalement, cette attaque a été vérifiée dans le cas de la eROP de l' ϵ -caprolactone avec la Novozyme 435^[38d]. Théoriquement, deux processus de polymérisation sont envisageables : un mécanisme d'activation du monomère où, à chaque étape d'ouverture de cycle, le catalyseur intervient (propagation enzymatique), et un mécanisme dit d'extrémité de chaîne activée où l'enzyme n'intervient que dans l'étape d'amorçage (la propagation s'effectue sur le modèle anionique)^[46].

Pour discriminer ces deux mécanismes, *Kobayashi* et son groupe ont déterminé les k_{obs} de eROP pour différentes lactones avec la lipase PF^[35,47], une lipase à la structure très proche de la lipase PS. La comparaison maladroite faite dans ce travail avec les constantes cinétiques correspondant à une ROP effectuée par $\text{Zn}(\text{oct})_2$ conduit *Kobayashi* à éliminer le mécanisme de bout de chaîne activé^[33c]. Sur le même principe et en utilisant d'autres enzymes, le mécanisme d'activation de monomère est mis en avant par d'autres travaux en comparant la eROP des lipases à la ROP menée avec NaOH ^[42,48].



Le mécanisme débiterait donc par l'attaque nucléophile de la sérine du site actif qui aboutirait à la formation d'un intermédiaire acyl-enzyme (*Etape d'acylation*). Un nucléophile tel que l'eau (toujours présent en faible quantité sur la structure d'une protéine active) ou bien un alcool pourrait réagir avec cet intermédiaire pour former un mono-adduit (*Etape de deacylation*) : c'est l'amorçage de la polymérisation. Dans le cas de la Novozyme 435, cette étape d'attaque sur l'intermédiaire acyl-enzyme serait l'étape limitante de la polymérisation^[36e,46]. La propagation aurait ensuite lieu selon le même processus : l'extrémité terminale ROH d'un polyester en formation attaquerait l'intermédiaire acyl-enzyme pour donner naissance à un polymère possédant une unité monomère supplémentaire.

4. ROP du lactide

La première eROP du lactide a été effectuée par *Matsumura* et son équipe à la fin des années 90^[49,50]. Ce groupe japonais a montré que plusieurs lipases commerciales sont actives dans la eROP du lactide effectuée sans amorceur : l'origine de l'enzyme, le fait de la supporter, le solvant et la température sont des facteurs qui influencent fortement la conversion de la polymérisation. Les résultats de cette étude sont en partie résumés dans le tableau ci-dessous (*tableau 2.1*). On peut voir notamment que les masses molaires des polylactides (PLA) obtenus fluctuent de façon importante et que les rendements en polymères sont peu élevés. De façon spécifique, la lipase extraite de *Pseudomonas Fluorescens* (lipase PS) permet de synthétiser du PLA avec une masse molaire pouvant aller à 270.000 g.mol⁻¹ (*tableau 2.1, ligne 4*). Néanmoins, dans ce cas, le rendement en polylactide est très faible (16%) car il se forme principalement des oligomères^[49].

ENZYME	%wt	T(°C)	Conversion	Rendement	M _w (g.mol ⁻¹)	M _w /M _n
<i>PPL</i> ^b	3	80	37%	29%	7500	1,2
<i>Pro K</i> ^b	3	80	40%	40%	1900	1,2
<i>PS</i> ^b	3	80	7%	3%	27000	1,2
<i>PS</i>^{a,b}	3	80	77%	10%	15000	1,3
<i>PS</i> ^b	3	130	100%	16%	270000	1,1
<i>PS</i> ^{a,b}	5	100	96%	nd	8900	2,5
<i>CALB</i>^b	3	80	-	-	-	-
<i>IM-PS</i> ^{a,b}	0,24	100	>99%	nd	26000	4
<i>IM-CALB</i> ^c	10	100	87%	nd	2440	2,6
- ^c	-	100	72%	nd	1550	2,1

Tableau 2.1 eROP du DL-lactide [a] Le L-lactide a été utilisé comme monomère [b] cf [49,50] [c] cf [51]
(conditions : t=7 jours, in bulk, IM = immobilisée, %wt masse d'enzyme par rapport au lactide)

D'après *Yasuhiko* et son équipe, la Novozyme 435 (IM-CALB) est active à 100 °C (*tableau 2.1, ligne 9*) car elle permet de synthétiser des oligomères de L-lactide. Le témoin sans catalyseur (ligne 10) est proche en conversion et en masse molaire (M_w) de l'essai réalisé avec l'enzyme et met fortement en doute les conclusions de cet auteur^[51]. Bien avant, *Matsumura* a d'abord montré l'absence d'activité de cette lipase quand la eROP du *rac*-lactide est menée à 80 °C (*tableau 2.1, ligne 7*)^[49,50]. Cette particularité a permis à *Gross* et son équipe d'utiliser le lactide comme inhibiteur lors de la eROP de l' ϵ -caprolactone. Cette étude qui appuie le travail de *Matsumura* montre que 10 % de L-lactide inhibe l'activité de la Novozyme 435 lors de la polymérisation de l' ϵ -caprolactone^[52].

Avec la lipase PS, les eROP peuvent être menées avec le lactide quand le milieu réactionnel est chauffé à des températures supérieures à 80 °C pendant plusieurs jours (*tableau 2.1, ligne 3,4,5,6*). Très récemment, *Albertsson* et son équipe ont montré que la polymérisation du lactide catalysée par 10 % de cette lipase pouvait se réaliser en 5 jours et à 140 °C. Les conversions de réaction sont à chaque fois totales et des polyols utilisés comme nucléophile amorceur permettent de ‘contrôler’ la masse des macromolécules obtenues^[53]. Les conditions expérimentales sont dures, le rendement en polylactide après polymérisation plafonne à 60 % mais les polymolécularités sont comprises entre 1,1 et 1,3.

Le problème de rendement a été approfondi par *Matsumura* et son groupe : la eROP forme des oligomères^[49,50]. Ces auteurs ont constaté leur formation grâce à des analyses de chromatographie par exclusion de taille (SEC) qui montrent systématiquement la présence d’une population de polyester à faibles masses molaires. Cette population est éliminée facilement par reprécipitation lors de la purification des produits bruts de réaction. Après cette étape, les valeurs de polymolécularité issues des analyses SEC ont fortement baissé.

La catalyse enzymatique avec le lactide a aussi fait l’objet d’études en copolymérisation : avec plus ou moins de succès, l’ ϵ -caprolactone^[54], le triméthylène carbonate^[55], la 3(S)-isopropylmorpholine-2,5-dione^[56] et le glycolide^[57] copolymérisent avec ce monomère. De façon remarquable, l’étude de copolymérisation menée avec le glycolide met en évidence grâce à des analyses MALDI-TOF l’influence de la température sur la structure des polyesters que l’on obtient en fin de polymérisation : à 100 °C les auteurs identifient majoritairement des copolymères linéaires alors qu’à 130 °C, les auteurs mettent en évidence des copolymères cycliques de masses molaires plus petites.

En conclusion, la Novozyme 435 ne permet pas d’accéder à du polylactide malgré la présence de produits d’ouverture qui sont peut-être d’origine enzymatique. La lipase PS permet d’arriver à de meilleures conversions et de produire du polylactide de haute masse molaire. Néanmoins, les rendements en macromolécules restent limités à cause de la formation concomitante d’oligomères. De manière générale, dans le cas du lactide, les lipases sont très loin de rivaliser en efficacité avec les catalyseurs organiques ou métalliques et il faut mettre en oeuvre les réactions de polymérisation à des températures supérieures à 100 °C pendant plusieurs jours.

B. Polymérisation enzymatique du L-lacOCA

Le L-lacOCA possède une réactivité bien supérieure au L-lactide quand il est utilisé comme monomère en ROP avec le système DMAP/alcool (*cf chapitre introduction*). Cette très bonne réactivité permet de former du polylactide de façon contrôlée en quelques minutes et dans des conditions de réaction très douces. L'analogue activé permet ainsi d'améliorer la ROP organocatalysée par la DMAP qui nécessitait plusieurs jours dans le cas du lactide. Nous voulons voir si ce bénéfice est transposable quand la ROP est menée avec les lipases. Nous avons donc testé le lacOCA en ROP enzymatique. Nous pensons que la réactivité élevée de cette molécule peut nous permettre de réaliser la eROP dans des conditions de réaction plus douces et avec bien plus d'efficacité que dans le cas du lactide.

1. eROP avec la Lipase PS

Nous avons commencé par mettre en œuvre la polymérisation du L-lacOCA avec la lipase PS. Cette enzyme est actuellement le catalyseur enzymatique le plus efficace pour polymériser le lactide^[49,50,53]. La lipase PS est un catalyseur commercialement disponible à coût modéré : en version supportée, 3 g de lipase PS fixée sur de la céramique (PSCII de chez Amano) sont vendus pour moins de 50 euros, et en version non supportée, elle est 3 fois moins chère. C'est une protéine qui est peu sensible à la température : elle peut se conserver sur la paillasse pendant plusieurs semaines sans subir de perte d'activité.

L'hydratation d'une protéine est un élément majeur à son bon fonctionnement^[58] : c'est un lubrifiant nécessaire à l'activité de la protéine. Cette quantité d'eau 'essentielle' est fortement associée à l'enzyme grâce à des liaisons hydrogènes. Ces dernières sont créées avec les groupements fonctionnels présents à la surface de la protéine. Cette eau 'interfaciale' est particulière, elle ne s'échange pas avec de l'eau présente dans le solvant de réaction^[58a,58c]. La présence de ces molécules d'eau peut poser des problèmes quand on veut amorcer la eROP avec d'autres nucléophiles^[59].

Aucun renseignement n'est disponible sur la teneur en eau de la lipase PS. La dernière étude de eROP du lactide effectuée avec cette lipase indique un traitement consistant à sécher sous vide pendant deux jours et à 20 °C ce catalyseur sans expliciter l'avantage de ce traitement^[53]. Les études effectuées par *Matsumura* sur le lactide^[49,50] et par *Kobayashi* sur les

autres lactones (*cf introduction de ce chapitre*) avec cette même enzyme indiquent une utilisation sans traitement spécifique.

Pour ce travail, nous avons comparé la teneur en eau (*Dosage au Karl Fisher*) contenue par la lipase PS supportée avec la teneur en eau contenue par ce catalyseur après un traitement de 16 h à 50 °C sous vide statique contre P₂O₅. Ces tests établissent que la proportion en eau représente 2-2,5 % de la masse en catalyseur supporté avant ou après le traitement de séchage. Ce dernier ne modifie pas significativement la teneur en H₂O mesurée. Néanmoins, l'activité de la lipase PS après cette étape de séchage devient très faible. Nous avons donc utilisé la lipase PS sans traitement spécifique pour réaliser nos réactions de polymérisation.

En accord avec les travaux de Matsumura^[49,50], les polymérisations ont été menées à 80°C avec du *L*-lacOCA. Contrairement au lactide, l'analogue activé est liquide à cette température. Sa polymérisation en masse est donc théoriquement possible. Néanmoins, son point de sublimation est inférieur à cette température de réaction. Il est nécessaire d'ajouter un solvant possédant un bp>80°C pendant la réaction pour ne pas perdre de monomère. Pour arriver à cette fin, un screening de conditions opératoires nous a permis de définir une concentration de *L*-lacOCA dans le toluène à 2,5 M. A température ambiante, le monomère n'est pas soluble à cette concentration mais sa fusion à partir de 69 °C permet avec une bonne agitation d'obtenir un milieu homogène. La fragilité thermique des OCAs nous a obligés à le purifier avant réaction. Après quatre recristallisations dans l'éther nous obtenons un monomère qui ne se dégrade pas à 80 °C au bout de 6 h.

Nous avons donc commencé par synthétiser puis purifier du *L*-lacOCA. Nous avons ensuite mené sa eROP à 80 °C en forte concentration dans le toluène (3,8 M) et avec différents pourcentages de lipase PS. Systématiquement, des témoins sans catalyseur nous ont permis de vérifier la qualité du *L*-lacOCA utilisé : les conversions en absence d'enzyme sont à chaque fois inférieures à 5 % et prouvent le rôle catalytique de la lipase pendant la eROP. A l'instar des ROP effectuées jusqu'à maintenant avec le lacOCA, il se produit, pendant la réaction, un dégagement gazeux qui confirme que des molécules de CO₂ sont générées par l'ouverture de cycle du motif OCA.

Avec le *L*-lacOCA, les conversions de réaction ont été évaluées à partir du spectre RMN ¹H en mesurant la disparition du doublet à 1,72 ppm correspondant au CH₃ porté par le monomère. Des études par chromatographie d'exclusion de taille (SEC) ont à chaque fois été menées afin d'évaluer la masse molaire en nombre (M_n) et la polymolécularité (M_w/M_n) des

produits bruts de réaction. Les résultats que nous avons obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous.

% Enzyme	M _n	M _w /M _n	Conversion	Temps
1	30700	1,21	99	24h
3	23300	1,29	99	10h
6	22400	1,28	97	4h
12	30100	1,33	97	3h30
19	24600	1,35	98	3h

Tableau 2.2 Tests de eROP du L-lacOCA menés avec la lipase PS
(Conditions : 80°C, et 2,5 M dans le toluène, %enzyme = poids de catalyseur/poids du monomère)

Avec 3 % de lipase PS, nous observons la disparition quantitative du doublet à 1,72 ppm après 10 h de réaction (*figure 2.7*). A ce temps de réaction, la conversion de la eROP du L-lacOCA est totale. De plus, nous observons le doublet à 1,58 ppm assigné au CH₃ d'un polylactide. Nous avons réussi à former ce polyester par eROP du L-lacOCA.

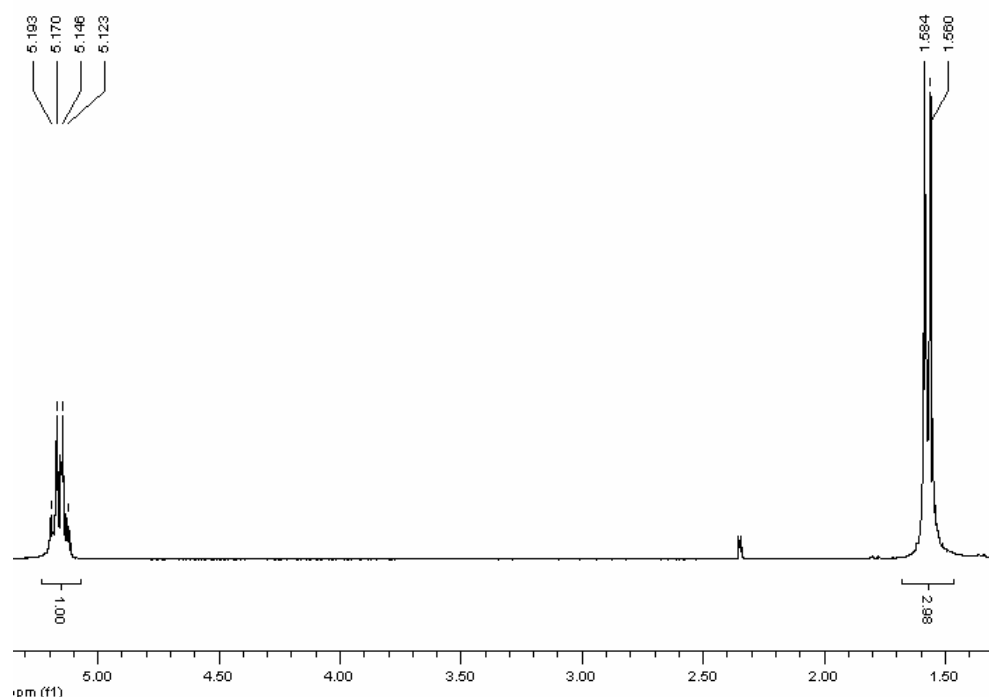


Figure 2.7 RMN1H des produits bruts de réaction du test mené avec 3% de lipase PS

Par comparaison, en utilisant 3 % de lipase PS, la eROP du L-lactide permet d'atteindre 77 % de conversion après 7 jours de réaction^[49]. La eROP est donc plus rapide quand on utilise le L-lacOCA. Ce dernier est un monomère plus réactif que le lactide dans le cas de la lipase PS.

Pour l'essai réalisé avec 3 % de catalyseur, le chromatogramme obtenu après la séparation par exclusion de taille nous permet d'identifier un pic à caractère monomodal dissymétrique. Ce dernier possède une masse molaire en nombre (M_n) de 23300 et une polymolécularité de 1,29 (figure 2.8). Après réprecipitation, ce pic n'a pas évolué et nous récupérons 92 % de la masse des produits bruts de réaction. Contrairement à ce que *Matsumura* et son groupe avaient noté, il ne semble pas y avoir formation quantitative d'oligomères à l'issu de notre essai de polymérisation^[49,50].

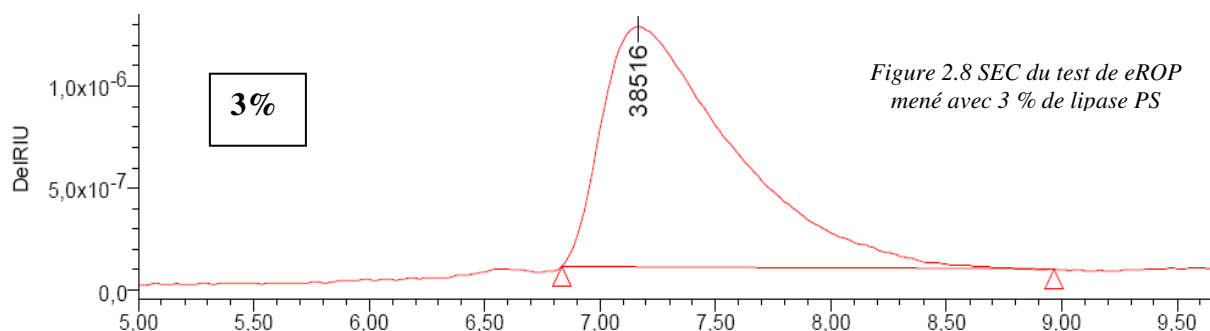


Figure 2.8 SEC du test de eROP mené avec 3 % de lipase PS

Les essais réalisés avec des quantités de lipase différentes nous indiquent que des conversions quantitatives sont atteintes dans chaque cas après quelques heures de réactions. De façon logique, le temps de réaction augmente quand la quantité de catalyseur diminue (tableau 2.2). Les analyses SEC de ces différents essais nous ont donné des résultats variés : sur les chromatogrammes que nous avons obtenus le pic peut avoir un caractère monomodal dissymétrique (figure 2.8 et 2.9) ou bimodal (figure 2.10 et % > 6%).

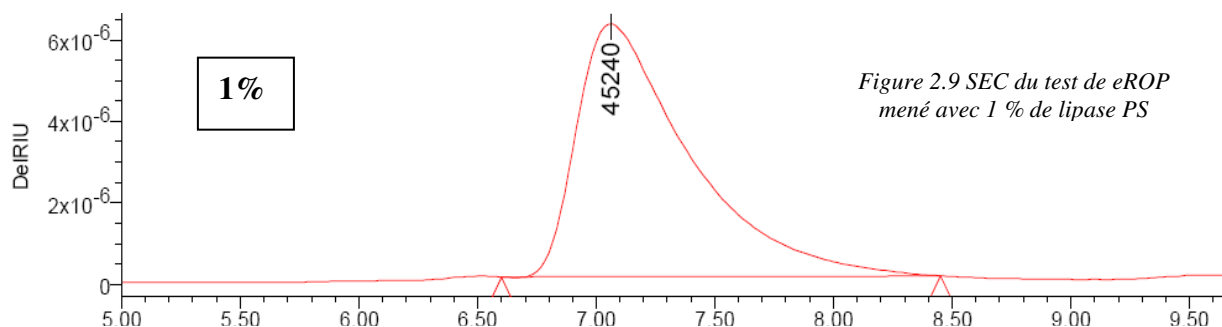
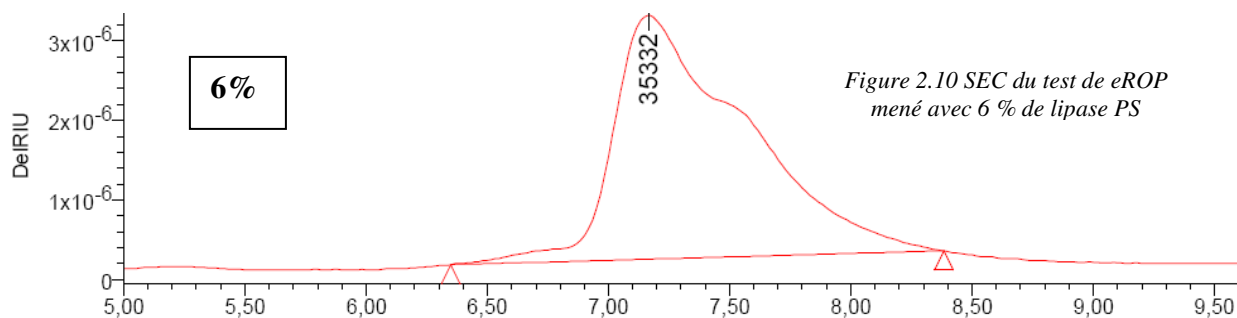


Figure 2.9 SEC du test de eROP mené avec 1 % de lipase PS



La masse molaire en nombre (M_n) obtenue à partir de ces analyses reste quasiment indépendante de la quantité d'enzyme. Nous obtenons des valeurs qui sont comprises entre 22400 (avec 6 % de lipase PS) et 30700 (avec 1 % de lipase PS). Les polymolécularités qui sont associées à ces valeurs augmentent quand la quantité de catalyseur augmente : on passe d'un PDI = 1,21 quand 1 % de catalyseur est utilisé à un PDI = 1,35 quand 19 % de catalyseur sont utilisés.

Quand on trace les masses molaires en nombre (M_n) calculées à partir des analyses SEC en fonction de la quantité de lipase PS utilisée, on note que les valeurs s'articulent autour d'un M_n de 27000 (figure 2.11).

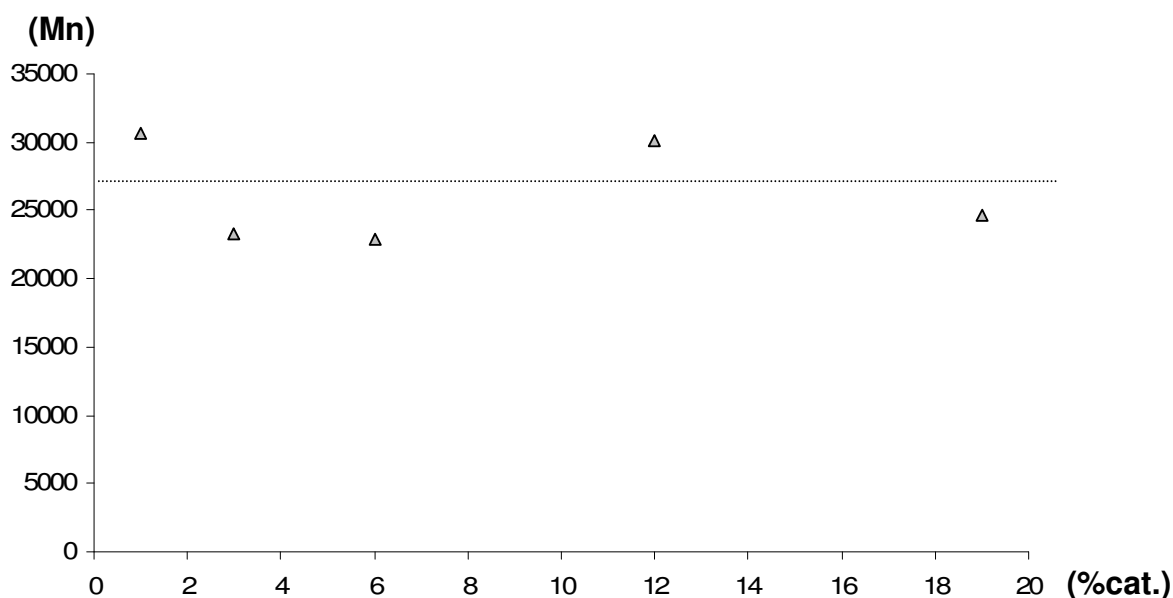


Figure 2.11 Distribution des masses molaires moyennes (M_n) en fonction de la quantité de lipase PS.

En prenant 6 % de lipase PS, nous avons mesuré les conversions en polylactide à différents temps de réaction. La cinétique est d'ordre 1 pour la polymérisation enzymatique du L-lacOCA puisque la formule $\ln[lacOCA]_0 - \ln[lacOCA]_t = k_{obs}.t$ nous permet de

visualiser une droite (figure 2.12). La constante cinétique (k_{obs}) de eROP a ainsi pu être évaluée et nous donne une valeur de $2,4 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

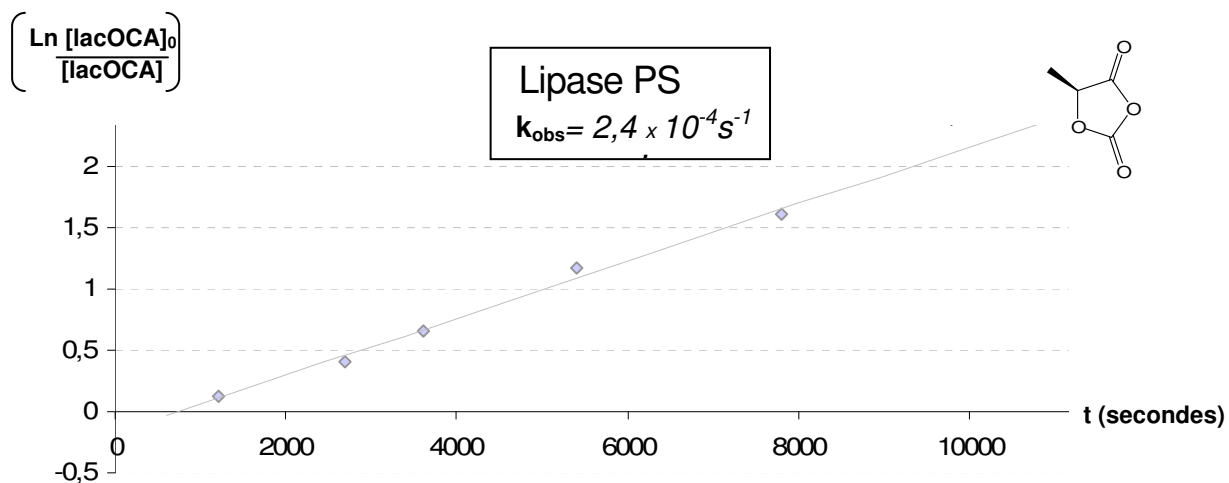


Figure 2.12 Cinétique de la eROP du L-lacOCA catalysée par la lipase PS(6 %)

Afin de mieux appréhender l'aspect structural des polyesters que l'on obtient, des analyses par spectrométrie de masse avec l'aide de la technique MALDI-TOF ont été mises en œuvre. Pour cela, nous avons pris les produits bruts de la eROP menée avec 6 % de lipase et nous les avons mélangés avec du dithranol (matrice) et du NaI (source de cation).

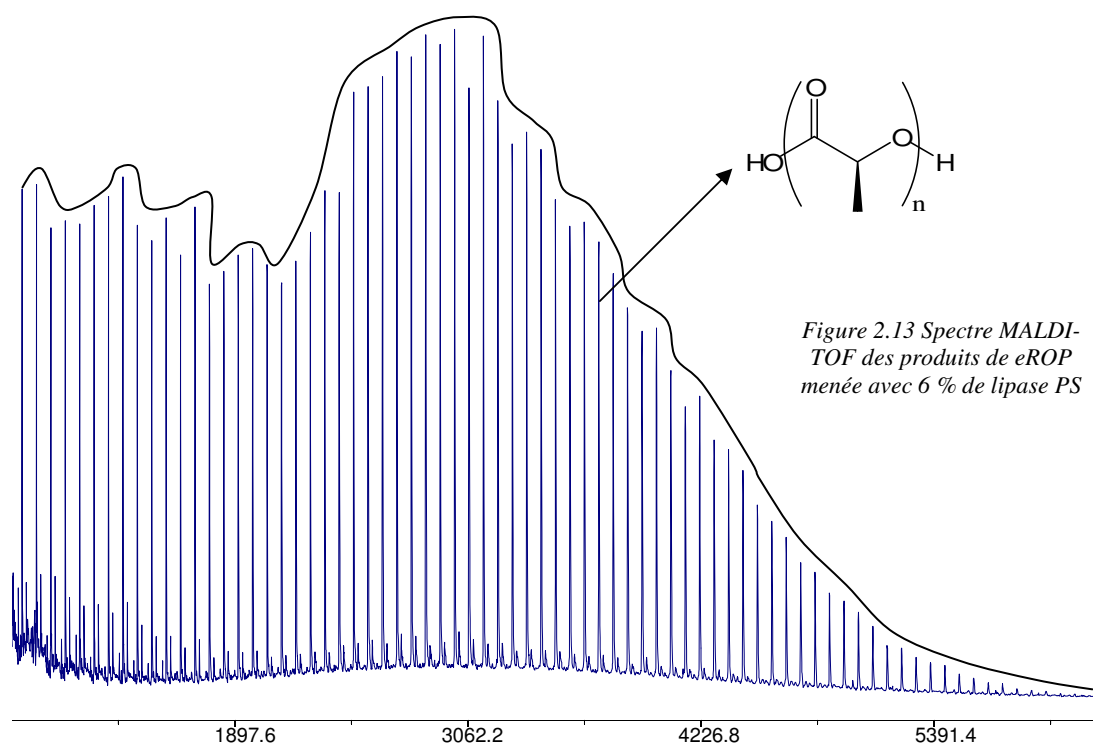


Figure 2.13 Spectre MALDI-TOF des produits de eROP menée avec 6 % de lipase PS

A partir de ce mélange, nous avons pu obtenir le spectre MALDI-TOF présenté ci-dessus (figure 2.13). Ce spectre nous montre la présence d'une population unique entre $m/z = 600$ et

$m/z = 6000$. Cette population a pu être caractérisée à partir des masses de ce spectre : il s'agit d'un polylactide possédant une extrémité acide carboxylique et une extrémité alcool.

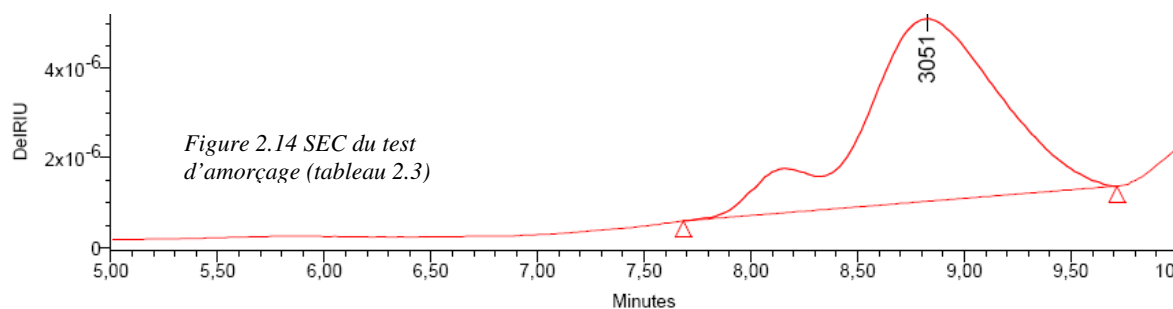
L'extrémité acide carboxylique nous indique que la eROP a été amorcée avec de l'eau. L'origine de ce nucléophile n'a pas été déterminée. Cependant, le solvant de réaction a été distillé avant d'être utilisé pour la eROP et le L-lacOCA a été recristallisé quatre fois. Il est probable que l'eau 'interfaciale' contenue par la protéine soit à l'origine de cet amorçage^[39,59].

Ces premiers résultats encourageants, nous ont incité à voir si la eROP du L-lacOCA pouvait être amorcée avec un alcool. Nous avons utilisé le L-lactate d'éthyle comme amorceur à un degré de polymérisation théorique de 10. Un très léger dégagement gazeux nous a permis d'identifier une élimination de CO₂ au cours de cet essai de polymérisation.

Lipase	Dp _{th}	Conversion (%)	M _n	M _w /M _n
Lipase PS	10	97	3180	1,33

Tableau 2.3 Test de eROP du L-lacOCA amorcée au L-lactate d'éthyle et catalysé par 6% de lipase PS
(Conditions : 80°C, [lacOCA] = 2,5 M, 2h)

Les analyses effectuées par SEC sur les produits bruts après deux heures de réaction nous indiquent un pic à caractère bimodal (figure 2.14, t_r 7,5 à 9,5 minutes). Un pic minoritaire est présent sur le chromatogramme (ici non visible car $t_r > 10$ minutes) : il correspond à des oligomères de faible masse qui se sont formés pendant la polymérisation.



Un bilan massique a été effectué sur les produits bruts avant et après purification pour ce test de eROP amorcé au L-lactate d'éthyle (cf partie expérimentale). Après l'étape de reprécipitation, nous récupérons seulement 59 % de la masse des produits bruts de réaction. Le surnageant de la précipitation contient les 41 % de masse perdue. Ce surnageant s'il est injecté en SEC montre qu'il contient uniquement le pic d'oligomère de faible masse observé avant reprécipitation (figure 2.14 $t_r > 10$ min.).

Afin de mieux appréhender l'aspect structural des polyesters que l'on obtient après la eROP amorcée au L-lactate d'éthyle, des analyses par spectrométrie de masse ESI+ (electrospray en mode positif) et MALDI-TOF ont été mises en œuvre sur les produits bruts de réactions (*cf partie expérimentale*).

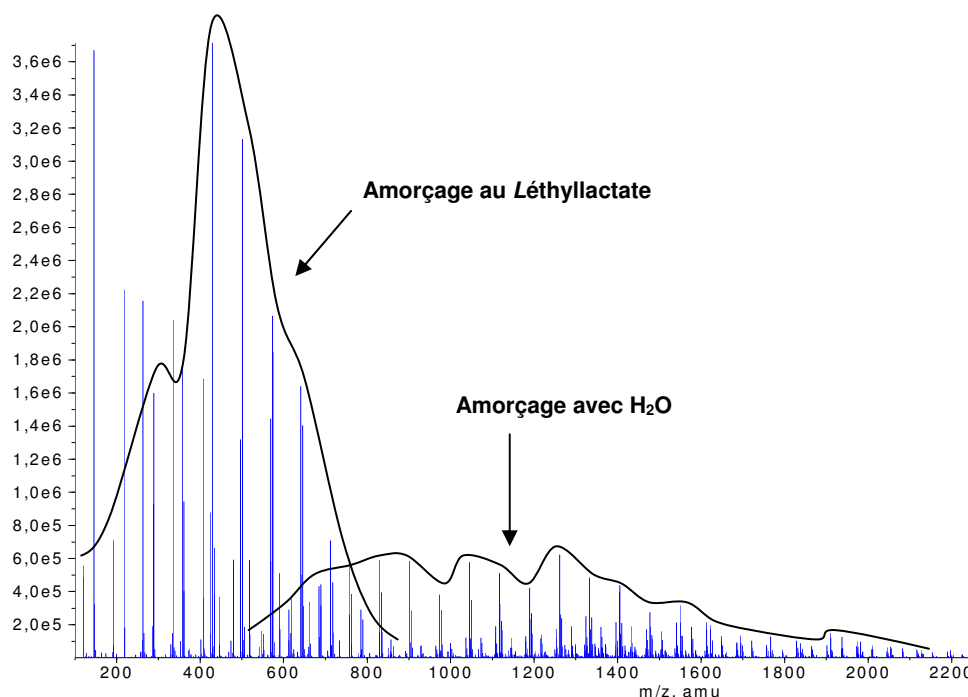


Figure 2.15 ESI du surnageant de eROP amorcée au L-lactate d'éthyle (*cf* tableau 2.3)

L'analyse ESI+ (*figure 2.15*) nous a permis d'identifier deux populations de polymères dans le surnageant après reprecipitation : une population de polylactide de faible masse amorcée avec une molécule de L-lactate d'éthyle et une population de polylactide de masse moléculaire plus élevée qui possède une extrémité de chaîne acide carboxylique.

L'utilisation de la spectrométrie de masse MALDI-TOF a permis de compléter cette première détermination structurale. En effet, l'electrospray dont nous disposons limite notre détection de masse à $m/z = 3000$. Le MALDI-TOF est une technique plus adéquate pour analyser les masses moléculaires plus élevées. Nous avons donc utilisé cette technique de spectrométrie de masse pour caractériser le précipité obtenu après la purification. Le dithranol a été utilisé comme matrice et le NaI a servi de source de cation. Le spectre de masse obtenu de cette façon (*figure 2.16*) indique la présence exclusive d'une population de polylactide possédant une extrémité acide carboxylique entre $m/z = 800$ et $m/z = 3500$.

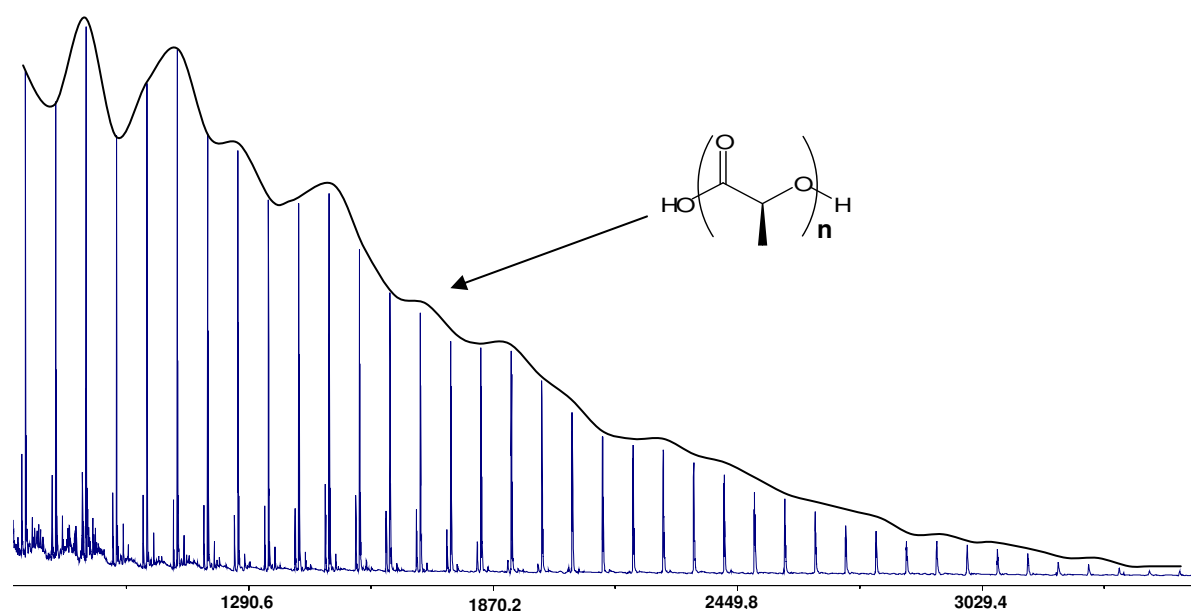


Figure 2.16 MALDI du précipité de eROP amorcée au *L*-lactate d'éthyle (cf tableau 2.3)

Ces analyses nous indiquent que le pic de faible masse molaire observé en SEC est principalement constitué d'oligomères amorcés par le *L*-lactate d'éthyle. Le pic à caractère bimodal identifié à des masses plus élevées correspond à du PLA amorcé par une molécule d' H_2O . Ces analyses corroborent la RMN¹H du PLA obtenu avant et après purification (cf *partie expérimentale*)

La eROP du *L*-lacOCA effectuée par la lipase PS permet donc d'intégrer l'alcool présent au départ dans le milieu réactionnel, mais l'eau interfaciale présente dans le site actif et à la surface de l'enzyme joue également le rôle d'amorceur. L'alcool se retrouve uniquement incorporé dans une population d'oligomères qui peut être éliminée par reprécipitation dans du méthanol.

Forts de la bonne réactivité du *L*-lacOCA avec la lipase PS (par comparaison au lactide), nous avons approfondi la eROP sans alcool amorceur pour voir s'il était possible d'effectuer des ouvertures de cycle énantiosélectives. De façon générale, la catalyse enzymatique peut apporter une sélectivité qui est induite par l'association du biocatalyseur avec son substrat : pour les lactones, cette sélectivité reste faible si on la compare aux alcools^[35].

Nous avons donc étudié l'influence du centre stéréogène présent sur le *L*-lacOCA en α du motif *O*-carboxyanhydride durant la eROP. Pour cela, nous avons utilisé du *D*-lacOCA qui a pu être synthétisé à partir du *D*-lactate de lithium selon la procédure déjà décrite pour le *L*-lacOCA^[60].

Avec ce *D*-lacOCA, la polymérisation a été mise en œuvre selon les conditions que nous avons établies pour le *L*-lacOCA : 3,8 M dans le toluène à 80°C et avec 6 % de catalyseur. Le spectre RMN ^1H nous permet d'évaluer les conversions de polymérisation en évaluant la disparition du doublet à 1,72 ppm. Le *D*-lacOCA polymérise légèrement moins vite que son énantiomère le *L*-lacOCA (*cf* ligne 1 et 3 tableau 2.4), il faut 6h de réaction pour arriver à une conversion de 95 % en polylactide. En comparaison, le test de polymérisation effectué avec 6 % de catalyseur pour le *L*-lacOCA (*cf* ligne 1) permet d'atteindre 97 % de conversion en 4 h de réaction. La lipase PS fait une discrimination légère entre les deux énantiomères.

Monomère	M_n	M_w/M_n	Conversion	Temps
<i>L</i> -lacOCA	23300	1,25	97	4h
<i>rac</i> -lacOCA	31100	1,28	95	5h
<i>D</i> -lacOCA	23200	1,32	95	6h

Tableau 2.4 eROP des énantiomères et du mélange racémique de lacOCA

Nous avons aussi mené la eROP du mélange racémique. Le *rac*-lacOCA nous permet d'atteindre une conversion de 93 % après 5 h de réaction. Cette conversion se situe entre la conversion obtenue pour l'énantiomère *L* et celle obtenue pour l'énantiomère *D*. En SEC, les masses molaires en nombre (M_n) obtenues avec chacun des énantiomères sont proches et leurs polymolécularités restent du même ordre de grandeur. Pour chaque test, les pics correspondant aux polymères ont un caractère bimodal.

La lipase PS semble discriminer le *L*-lacOCA par rapport à son énantiomère, le *D*-lacOCA. Cette énantiosélectivité est plus faible que celle qui avait été obtenue pour la eROP des lactones α -méthylées de petite taille^[36g,36h]. Nous avons quand même vérifié la tacticité du polylactide obtenu avec le *rac*-lacOCA pour voir si l'énantiosélectivité pendant la eROP amenait à un enrichissement en fragment isotactique. La RMN ^1H est une des méthodes analytiques qui permettent de caractériser la tacticité des polylactides^[61]. Cette méthode consiste à évaluer la proportion de tétrades présentes dans le polymère. Pour cela, on irradie la zone correspondant aux méthyles (à 1,58 ppm) et on regarde précisément le signal du proton qui se trouve en α dans la zone entre 5,1-5,3 ppm (*figure 2.17*). Sur la base de tétrades synthétisées, ces signaux ont déjà été assignés et permettent d'évaluer la séquence en fragments de même chiralité (*i*, *figure 2.17*) ou de chiralités différentes (*s*, *figure 2.17*). Par exemple, la séquence iii correspond à une tétrade de même chiralité qui correspond à la

succession de quatre unités de configuration absolue *R* ou de quatre unités de configuration absolue *S*.

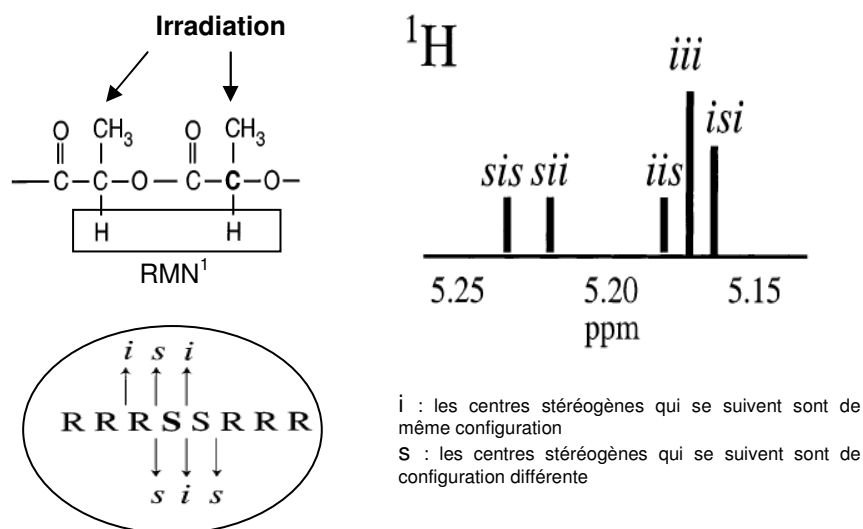


Figure 2.17 Analyse par RMN¹H de la tacticité des polylactides [61]

En RMN ¹H, la zone correspondant au proton en α après un découplage est donnée ci-dessous dans le cas d'un polylactide obtenu à partir de *rac*-lacOCA par eROP. Cette polymérisation a été comparée à une ROP effectuée à l'aide d'un système DMAP/ROH (sans énantiosélectivité, le polymère est alors atactique). Après irradiation, la comparaison des signaux correspondant à chaque tétrade ne met pas en évidence de différence entre les différents spectres RMN ¹H. La tacticité des polyesters obtenus à partir du *rac*-lacOCA est donc la même dans les deux cas : nous obtenons un PLA atactique. Nous pouvons ainsi conclure que la faible discrimination cinétique que nous avons observé entre les deux énantiomères du lacOCA n'introduit pas de tacticité particulière.

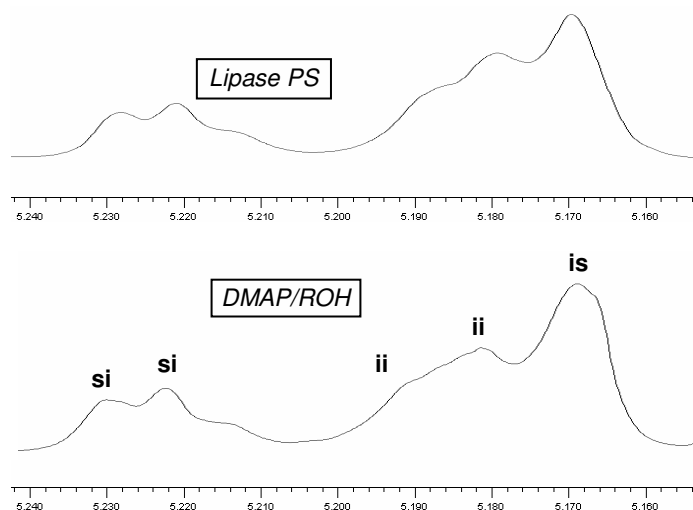


Figure 2.18 Signal CH du PLA après irradiation de la zone méthyle (1,58 ppm)

En conclusion, nous avons montré que le lacOCA est une alternative au lactide pour obtenir du polylactide par eROP avec la lipase PS. L'analogue activé nous a permis de synthétiser des polylactides de hautes masses molaires dans des conditions plus douces et avec des temps de réaction plus courts que ce qui avait été décrit. Nous avons montré que la quantité de catalyseur influençait la cinétique de réaction sans significativement modifier la masse molaire des polylactides en fin de réaction. Un polylactide synthétisé à partir de *rac*-lacOCA par eROP conserve une séquence atactique malgré une discrimination faible qui a été mise en évidence avec les énantiomères purs.

2. eROP avec la Novozyme 435

La Novozyme 435 est disponible commercialement à un coût modéré. Ce catalyseur est sensible à température ambiante et nécessite un stockage à des températures comprises entre 2 et 8 °C. Son activité est définie par rapport à la libération d'acide butyrique à partir de la tributyrine (91010 chez fluka). La Novozyme 435 est un catalyseur enzymatique hétérogène : il est constitué de plusieurs lipases CALB immobilisées sur des billes de résines polyacrylates. La proportion en enzyme représente 20 % de la masse totale du catalyseur^[38d].

Comme dans le cas des autres lipases, l'hydratation de CALB est un élément essentiel à son bon fonctionnement. L'eau présente à la surface de cette protéine ou au sein de son site actif provoque un amorçage compétitif pendant la eROP^[39,62]. Afin de minimiser la réaction secondaire d'incorporation d'eau, une étape préparatoire de séchage est nécessaire : cette étape doit être à l'équilibre entre la désactivation thermique du catalyseur et sa déshydratation. Heise et son équipe ont ainsi identifié qu'un séchage à 50 °C sous vide statique contre P₂O₅ pendant 16 h permettait de garder l'activité de la Novozyme 435 en limitant très fortement les amorçages avec H₂O^[62].

Avec 6 % de Novozyme 435 préalablement séchée, un premier test de polymérisation enzymatique a été menée à 80 °C et avec une concentration élevée de L-lacOCA dans du toluène (3,8 M). Comme pour les réactions précédemment décrites avec la lipase PS, il se produit un dégagement gazeux aux cours de la eROP qui correspond certainement à l'élimination de molécules de CO₂. Quand ce dégagement gazeux est terminé, nous avons évalué la conversion de réaction à partir du spectre RMN ¹H (*cf paragraphe lipase PS*) puis nous avons réalisé des analyses par chromatographie d'exclusion de taille (SEC) qui nous ont servi à caractériser les produits bruts de réaction.

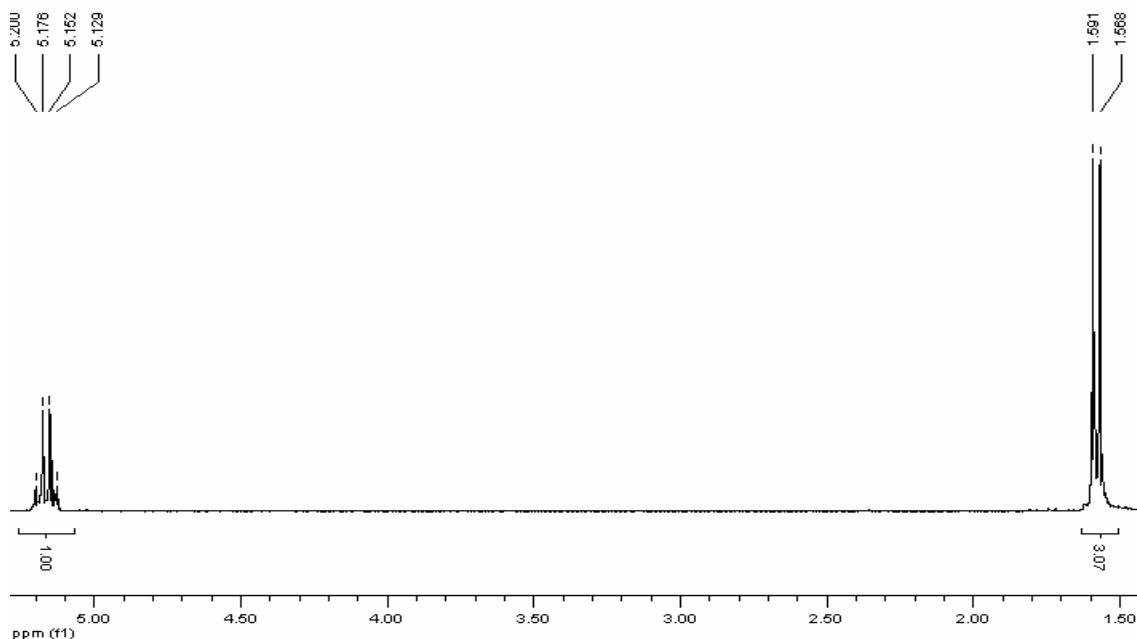


Figure 2.19 RMN¹H des produits bruts de réaction du test mené avec 6% de Novozyme 435

Après 2 h 30 de polymérisation, la disparition totale du doublet à 1,72 ppm nous indique que nous avons atteint une conversion quantitative. Comme dans le cas de la lipase PS, un doublet à 1,58 ppm nous informe que du polylactide s'est formé dans le milieu réactionnel. Aucun autre signal sur le spectre RMN ne nous permet de caractériser les extrémités terminales du polyester qui a été synthétisé (figure 2.19).

L'analyse SEC de cet essai de polymérisation réalisé avec 6 % de catalyseur fait apparaître un pic à caractère bimodal qui possède une polymolécularité faible de 1,22 et une masse molaire en nombre (M_n) élevée d'une valeur de 20600 (figure 2.20 : t_r entre 6,8 minutes et 8,5 minutes).

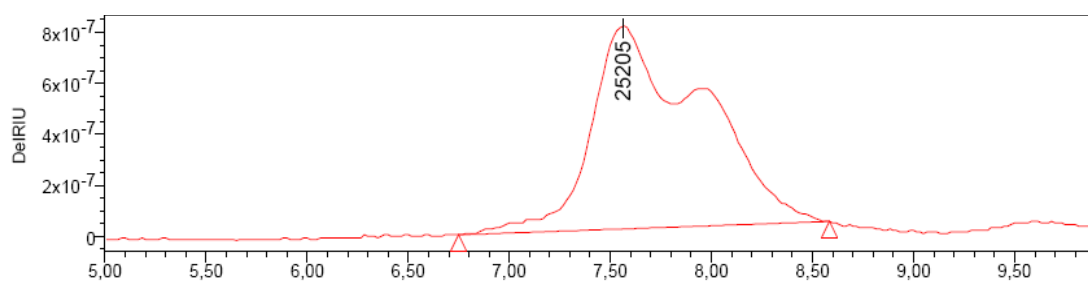


Figure 2.20 SEC du test de eROP mené avec 6% de Novozyme 435

Dans le cas du lactide, 164 h de réaction à 100 °C sont nécessaires pour arriver à 87 % de conversion (et quand 10 % de Novozyme 435 sont utilisés)^[51]. La réactivité du L-lacOCA

avec cette lipase est donc bien supérieure. En utilisant des conditions de réactions plus douces et avec moins de catalyseur, nous avons atteint des conversions quantitatives en 2 h 30. C'est la première fois que du polylactide de haute masse molaire a pu être synthétisé à l'aide de la Novozyme 435. Ces résultats sont prometteurs et nous ont poussés à explorer avec cette lipase, le potentiel de notre monomère en eROP.

Comme dans le cas de la lipase PS, nous avons commencé par mettre en œuvre une série de eROP avec différentes quantités d'enzyme. Les conditions de réaction sont conservées et les résultats que nous avons obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous (*tableau 2.5*). Pour chacun de ces essais, nous avons réalisé une analyse RMN ^1H pour déterminer la conversion de réaction. Cette analyse a été accompagnée d'une injection en SEC pour évaluer la masse molaire des produits bruts que nous avons obtenus.

% Enzyme	M_n	M_w/M_n	Conversion	Temps
1	38400	1,18	99	16h
3	28500	1,18	99	8h
6	20600	1,22	98	2h30
12	10400	1,30	97	2h30
19	7200	1,19	99	2h
35	5500	1,19	99	2h
40	2400	1,51	95	2h

*Tableau 2.5 Tests de eROP du L-lacOCA menés avec la Novozyme 435
(Conditions : 80°C, et 2,5 M dans le toluène, %enzyme = poids de catalyseur/poids du monomère)*

Sur les spectres RMN ^1H après quelques heures de réaction, le doublet à 1,72 ppm correspondant au monomère a presque totalement disparu. Des conversions quantitatives ont donc été obtenues. De façon logique, les temps de réaction augmentent avec la diminution de quantité de catalyseur. Il faut 16 h de réaction avec 1 % de Novozyme 435 pour arriver à conversion complète en polylactide et moins de 2 h avec 19 % (*tableau 2.5*).

La SEC effectuée sur les produits bruts de réaction révèle dans chaque cas un pic à caractère bimodal qui possède une polymolécularité faible. Contrairement au cas de la lipase PS, quand nous avons utilisé moins de Novozyme 435, la masse molaire en nombre (M_n) des polymères augmente. Si on trace le log du M_n en fonction du pourcentage massique en catalyseur (*figure 2.21*), on observe une corrélation linéaire entre ces deux paramètres. La synthèse de PLA avec la Novozyme 435 a un caractère prédictif.

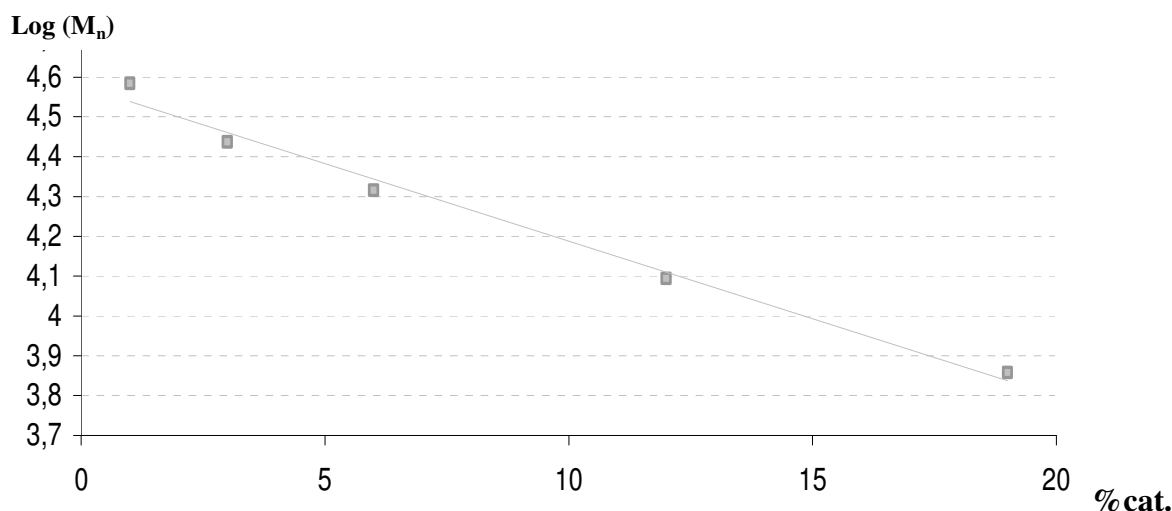


Figure 2.21 Corrélation entre le M_n et le % de catalyseur utilisé

En faisant varier la quantité de Novozyme 435, nous pouvons donc contrôler la longueur du polylactide que l'on obtient. Cette caractéristique est spécifique à la Novozyme 435 puisqu'un comportement différent a été observé avec la lipase PS. Ce contrôle nous a incité à vérifier le caractère vivant du mécanisme. Pour effectuer cette vérification, une réaction en 2 étapes d'addition de L-lacOCA a été conduite avec de la Novozyme 435 (figure 2.22). La première étape de cette réaction correspond à une eROP effectuée avec 12 % de catalyseur (1^{er} Feed, tableau 2.6) qui a été réalisée avec les conditions expérimentales précédemment mises en œuvre (tableau 2.5). Après 2 h 30 de réaction, nous avons effectué un prélèvement du milieu réactionnel pour vérifier que la conversion était complète et pour caractériser le polylactide formé en SEC. Nous avons ensuite ajouté une deuxième fois la même quantité de monomère au milieu réactionnel (2^{ème} Feed, tableau 2.6). A l'issue de cette seconde étape, nous avons effectué des analyses par RMN ^1H et par SEC sur les produits bruts de réaction. Nous avons ainsi évalué les conversions de eROP et la masse molaire en nombre (M_n) à la fin de chacune des étapes d'addition.

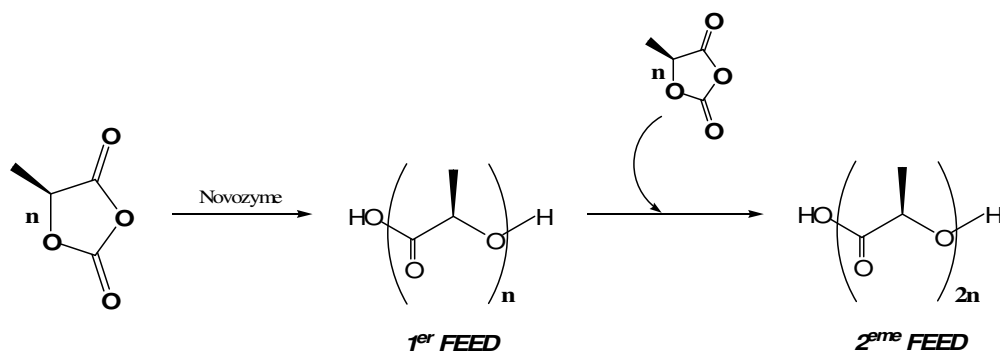


Figure 2.22 Expérience de deuxième ajout

	% Enzyme	M_n	M_w/M_n	Conversion	Temps	Traitement
1 ^{er} feed	12	13900	1,27	98	2h30	oui
2 ^{ème} feed	6	25300	1,28	97	7h	oui

Tableau 2.6 Résultats obtenus après chaque addition lors de l'expérience de deuxième ajout

Le polylactide obtenu après la première addition possède un M_n de 13900 en SEC : sur le chromatogramme, ce pic a un caractère bimodal et possède une polymolécularité de 1,27. La forme de ce pic est conservée après le 2^{ème} ajout de monomère et la polymolécularité reste inchangée à 1,28. Proportionnellement à la quantité de monomère qui a été ajoutée dans cette deuxième étape, le M_n du polylactide atteint une valeur de 25300. L'augmentation de cette valeur (*figure 2.23*) nous indique que le polylactide qui a été obtenu après la première addition a servi d'amorce à la polymérisation du *L*-lacOCA lors de la deuxième étape. La eROP de ce monomère avec la Novozyme 435 a donc un caractère vivant : l'extrémité (ou les extrémités) générée(s) par la polymérisation peut (peuvent) continuer la réaction de propagation si on ajoute du monomère.

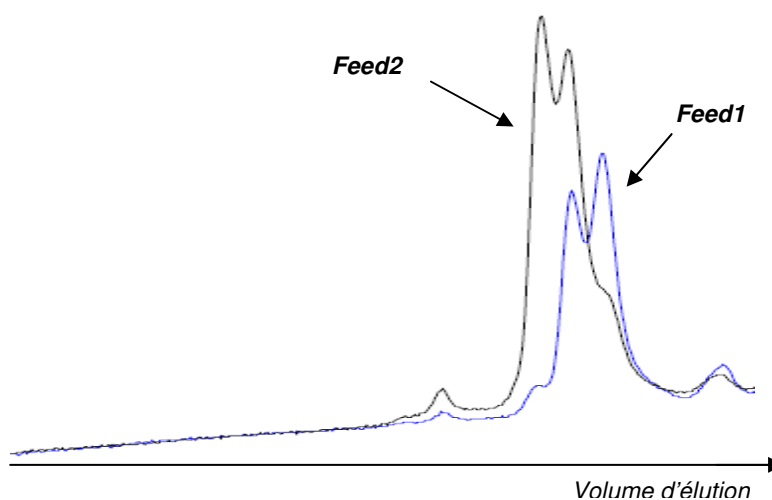


Figure 2.23 Superposition des chromatogrammes obtenus à la fin de la première addition (feed 1) et à la fin de la deuxième addition (feed 2).

En eROP, la polymérisabilité du *L*-lacOCA est très nettement supérieure à ce qui était connu pour le lactide^[49,50,51,53]. Nous montrons pour la première fois que le processus de polymérisation peut être "contrôlé" dans le cas de la Novozyme 435. En faisant varier la quantité de catalyseur, nous avons obtenu des masses molaires en nombre (M_n) comprises entre 2000 et 40000 en quelques heures de réaction. Les polymères que l'on forme ont une polymolécularité faible en SEC et leurs masses molaires augmentent si on ajoute à nouveau du *L*-lacOCA dans le milieu réactionnel. La eROP avec la Novozyme 435 met en jeu un processus de polymérisation qui a un caractère vivant.

A l'instar de la lipase PS, nous avons étudié l'influence du centre stéréogène présent sur le lacOCA en α du motif *O*-carboxyanhydride durant la eROP en comparant le *L* et le *D*-lacOCA. Avec 6 % de catalyseur, nous avons mis en œuvre 2 tests de eROP afin d'évaluer les cinétiques de réaction pour chacun de ces énantiomères. Nous avons pour cela effectué des prélèvements à différents temps de réaction puis nous avons déterminé la conversion de réaction à partir de la disparition du signal à 1,72 ppm correspondant au méthyl du lacOCA

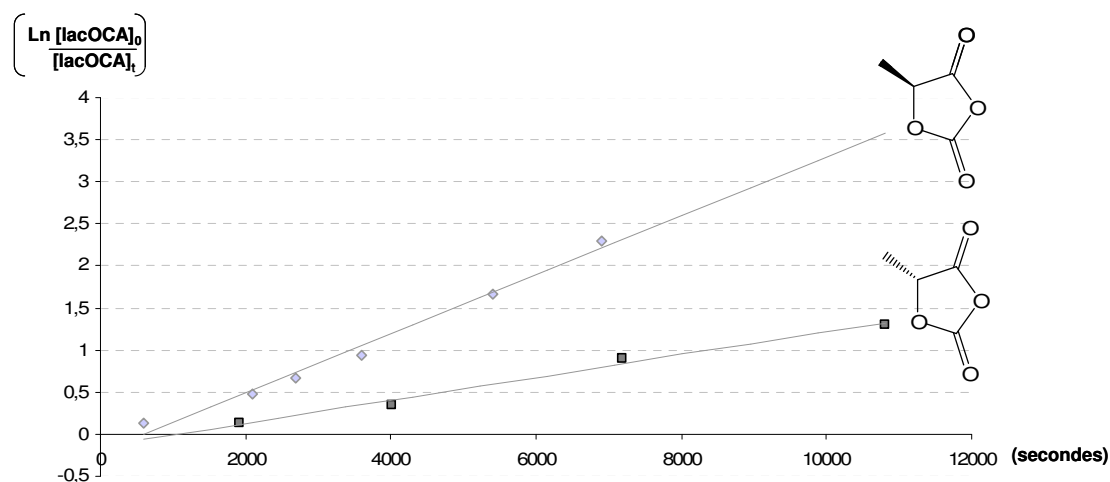


Figure 2.24 Novozyme 435 : Cinétiques de eROP avec les deux énantiomères du lacOCA

La eROP du lacOCA avec la Novozyme 435 met en jeu une cinétique d'ordre 1. Les constantes cinétiques (k_{obs}) de eROP ont donc pu être évaluées à partir de la formule $\ln[\text{lacOCA}]_0 - \ln[\text{lacOCA}]_t = k_{\text{obs}}.t$ (figure 2.25).

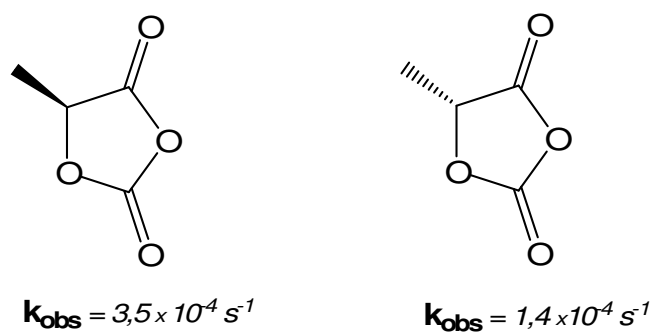


Figure 2.25 Valeur de k_{obs} obtenues après linéarisation des conversions

Dans le cas du *D*-lacOCA, 95 % de la quantité initiale de monomère ont réagi après 6 h de réaction (tableau 2.7, ligne 3). En comparaison, le test de polymérisation effectuée avec le *L*-lacOCA (ligne 1) permet d'atteindre 98 % de conversion en 2 h 30 de réaction. La Novozyme 435 fait donc une discrimination entre les deux énantiomères du lacOCA. A

conversion quantitative, nous avons réalisé des analyses SEC pour caractériser les produits bruts en fin de réaction. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Enzyme	Monomère	M _n	M _w /M _n	Conversion	Temps
Novozyme 435	L-lacOCA	25200	1,22	98	2h30
Novozyme 435	rac-lacOCA	22000	1,36	93	5h
Novozyme 435	D-lacOCA	30600	1,32	95	6h

Tableau 2.7 eROP des énantiomères et du mélange racémique de lacOCA

Un essai réalisé avec du mélange racémique de lacOCA (*rac*-lacOCA) montre que l'on atteint 93 % de conversion après 5 h de réaction quand 6 % de catalyseur est engagé dans la eROP. De façon logique, ces 5 h de réaction se situent entre le temps de réaction obtenu pour l'énantiomère *L* et celui obtenu pour l'énantiomère *D*.

Les masses molaires que nous avons obtenues fluctuent légèrement en fonction de la nature du monomère mise en jeu. Avec le *rac*-lacOCA, la polymolécularité du polylactide obtenu est un peu plus importante est atteint la valeur de 1,36. Dans chaque cas, le chromatogramme montre un pic à caractère bimodal qui ressemble à l'analyse donnée au début de ce paragraphe.

La valeur des constantes cinétiques nous permet d'évaluer précisément la discrimination qui a lieu avec la Novozyme 435 : le *L*-lacOCA est 2,5 fois plus réactif que le *D*-lacOCA. Cette énantiosélectivité, pour rappel, est plus faible que celle qui a été obtenue pour la eROP des petites lactones α -méthylée. Pour ces dernières, la discrimination entre deux énantiomères atteint une valeur maximum de 7 [36g,36h].

Comme dans le cas de la lipase PS, nous avons vérifié la tacticité du polylactide obtenu à partir du *rac*-lacOCA. La zone correspondant au proton en α après une irradiation de la zone des méthyls est donnée ci-dessous pour ce polylactide (*figure 2.26*). Cette polymérisation est comparée à une ROP effectuée à l'aide d'un système DMAP/ROH (sans énantiosélectivité, le polymère est alors atactique). La comparaison des signaux correspondant à chaque tétrade ne met pas en évidence de différence d'intégrations : la tacticité des polyesters obtenus à partir du *rac*-lacOCA est la même dans les deux cas. La discrimination entre les deux énantiomères de l'analogue activé n'introduit pas de tacticité particulière, comme dans le cas de la lipase PS.

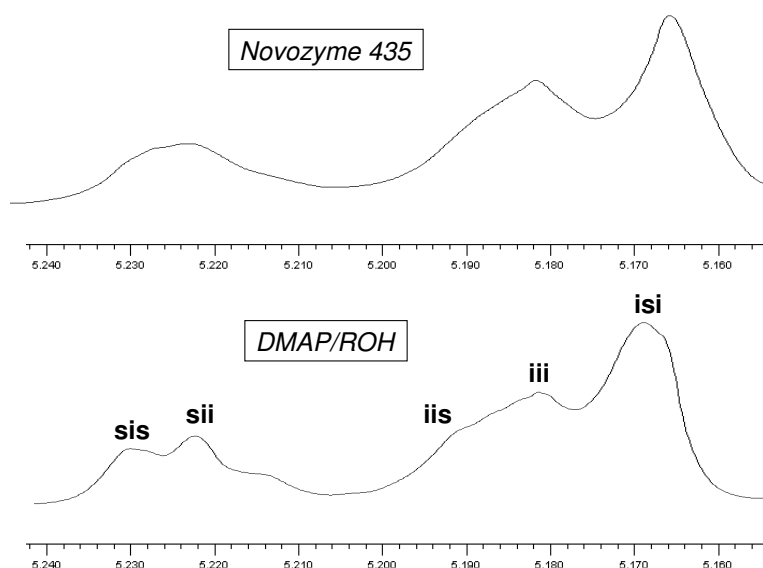


Figure 2.26 Signal CH du PLA après irradiation de la zone méthyle (1,58 ppm)

Malgré ce résultat, la eROP catalysée par la Novozyme 435 présente des résultats encourageants. Comme pour la lipase PS, nous avons voulu voir si la eROP menée avec cette lipase pouvait être amorcée avec des alcools. Nous avons pour cela étudié la eROP effectuée avec du pentanol, du L-lactate d'éthyle, du dodécanol ($C_{12}OH$) et de l'octadécanol ($C_{18}OH$). Ces deux derniers alcools ont un rapport hydrophobe/hydrophile différent et permettent de voir si la modification de polarité peut présenter un bénéfice lors de l'étape d'amorçage. Nous avons évalué les conversions de réaction en RMN 1H puis nous avons réalisé des SEC pour évaluer la masse molaire des produits bruts après réaction. Les résultats que nous avons obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Amorceur	Dp _{th}	Conversion (%)	M _n	M _w /M _n
-	-	98	25200	1,22
Pentanol	20	100	6200	1,26
Lethyl lactate	20	98	5400	1,36
Lethyl lactate	40	99	10800	1,48
Lethyl lactate	120	95	18900	1,29
$C_{12}OH$	60	95	6300	1,27
$C_{18}OH$	60	96	10800	1,41

Quel que soit l'amorceur utilisé, nous avons atteint des conversions quantitatives après 120 minutes de réaction car nous ne voyons plus le doublet du L-lacOCA en RMN 1H à 1,72 ppm.

Tableau 2.8 Tests de eROP du L-lacOCA menés avec la Novozyme 435 (6%)
(Conditions : 2h30 à 80°C ; Dp_{th} : Degré de polymérisation théorique)

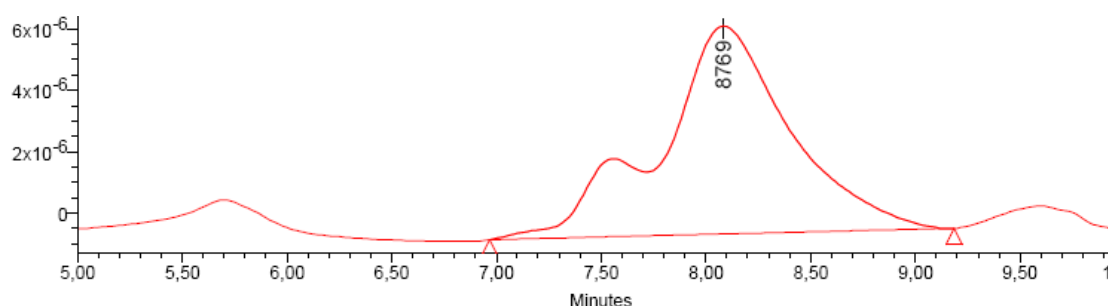


Figure 2.27 Analyse SEC correspondant à la ligne 2 du tableau 2.8
(le pic à t_r entre 5,5 et 6 min. correspond à de la protéine non purifiée)

L'analyse par chromatographie d'exclusion de taille de l'amorçage (figure 2.27) dévoile un pic à caractère bimodal. Pour chaque essai, il est suivi d'un pic très minoritaire possédant un temps de rétention plus élevé compris entre 9,2 et 10 minutes. Il y a donc formation d'oligomères pendant la eROP.

Les masses molaires en nombre (M_n) obtenues à partir des chromatogrammes augmentent quand le rapport monomère sur amorceur diminue (tableau 2.8, ligne 2 à 5). Les polymolécularités sont comprises entre 1,2 et 1,5 pour tous les alcools étudiés.

La purification du milieu réactionnel après réaction consiste en une filtration suivie d'une reprecipitation effectuée en utilisant du méthanol. Cette reprecipitation, à l'instar de ce que *Matsumura* et son groupe avaient décrit^[49,50] élimine le pic en SEC correspondant aux oligomères pour chacun des tests effectués.

Un bilan massique a donc été réalisé dans le cas de l'amorçage au L-lactate d'éthyle (Dp_{20}) avant et après cette étape de purification. Après reprecipitation, la masse de polylactide récupéré représente seulement 65 % de la masse en polyester initialement présents dans les produits brut de réaction. Le surnageant de la précipitation contient les 35 % qui ont été éliminés. L'analyse SEC de ce surnageant nous indique que nous avons purifié le pic d'oligomères de t_r compris entre 9,2 et 10 min.

De façon surprenante, le spectre RMN 1H du polymère après purification diffère énormément du spectre obtenu avant purification (figure 2.28).

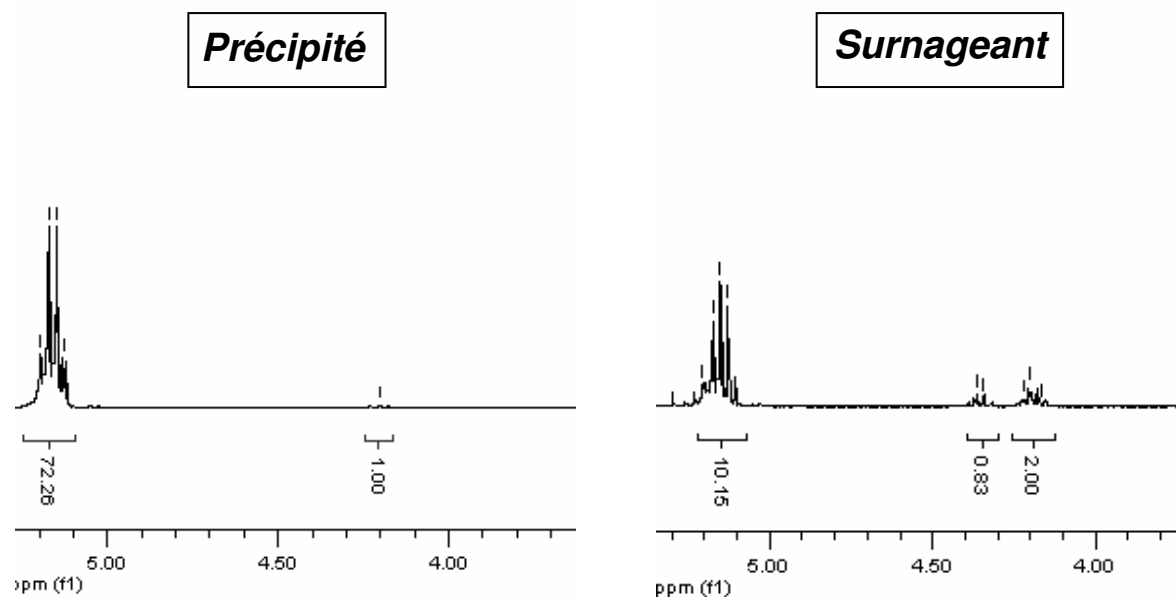


Figure 2.28 RMN ^1H du PLA obtenu avant et après reprécipitation

Le signal à 4,17 ppm correspondant au CH_2 présent sur l'alcool amorceur a presque totalement disparu du précipité. A l'inverse, le surnageant qui contient les oligomères concentre la presque totalité du signal de cet alcool.

Afin de mieux appréhender l'aspect structural des polyesters que l'on obtient avant et après purification, des analyses par spectrométrie de masse ESI+ (electrospray en mode positif) et MALDI-TOF ont été mises en œuvre sur le polyester théoriquement amorcé avec du L-lactate d'éthyle (Dp_{20}). Ces spectres nous emmènent aux mêmes conclusions que dans le cas de la lipase PS y compris quand le C_{12}OH ou le C_{18}OH ont été utilisés comme amorceur. Nous obtenons une population d'oligomères de faible masses qui ont incorporé l'alcool et une population de masse molaire élevée amorcée à l'eau. La modification de la polarité de l'amorceur n'améliore pas les résultats que nous avons obtenus. Il existe manifestement une compétition pendant l'étape d'amorçage entre l'eau présente sur la protéine et le nucléophile rajouté au milieu réactionnel. Cette compétition ne nous permet pas d'amorcer correctement la eROP avec les alcools.

En conclusion, dans le cas de la lipase PS, la masse molaire la plus faible que nous ayons obtenue pour la eROP sans amorçage est supérieur à 20000. Les analyses MALDI-TOF réalisées sur cette masse molaire élevée permettent de vérifier la présence d'un polylactide

amorcé à l'eau jusqu'à un m/z de 6000. Nous avons souvent constaté avec les deux lipases que les pics en SEC des produits de réactions avaient un caractère bimodal. A cause de limitations techniques, la spectrométrie de masse ne nous a certainement pas permis d'identifier toutes les populations présentes dans le milieu réactionnel.

Contrairement à la lipase PS, la Novozyme 435 réalise la eROP avec un contrôle : la quantité de catalyseur utilisé définit la masse molaire en nombre (M_n) des polylactides que l'on obtient. Nous avons réussi à obtenir des M_n beaucoup plus faibles en utilisant 35 % et 40 % de catalyseur. Grâce à la spectrométrie de masse, ces deux essais nous ont aidé à mieux caractériser les produits de réaction de la eROP mise en oeuvre sans alcool amorceur. Des études par spectrométrie de masse MALDI-TOF ont donc été menées sur les polyesters formés avec 35 % et 40 % de Novozyme 435. Les caractéristiques des produits bruts de réactions correspondant à ces 2 tests sont récapitulées ci-dessous.

% Enzyme	M_n	M_w/M_n	Conversion	Temps
35	5500	1,19	99	2h
40	2400	1,51	95	2h

Tableau 2.9 Extraits du tableau 2.5

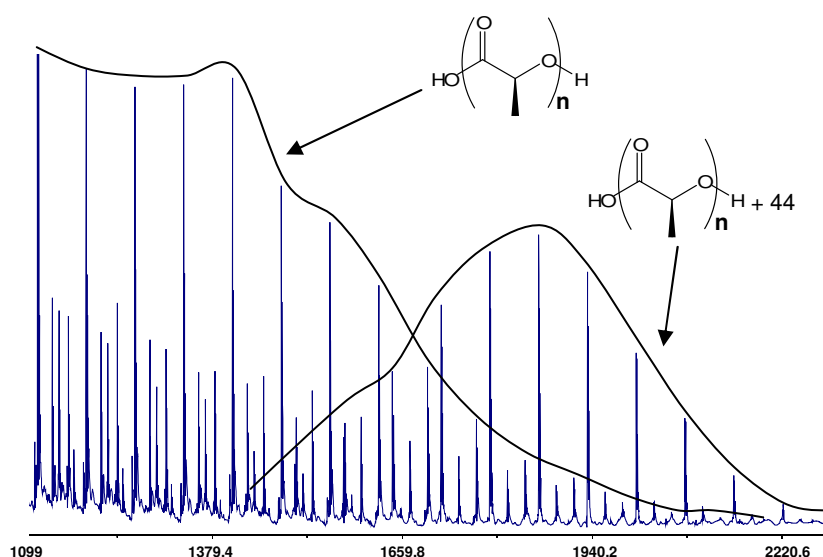


Figure 2.29 MALDI-TOF obtenu avec l'essai contenant 40% de Novozyme 435

Pour les deux analyses effectuées, nous arrivons à la même conclusion (*figure 2.29 et figure 2.30*). Nous mettons d'abord en évidence une population majoritaire de polylactide possédant une extrémité acide carboxylique. C'est la population qui a été caractérisé dans le cas de la lipase PS et qui correspond à un amorçage à l'eau. A des masses plus élevées, nous

avons identifié une deuxième population moins abondante correspondant à notre amorçage à l'eau mais avec un incrément de masse $m/z = +44$ (soit la masse d'une molécule de CO_2).

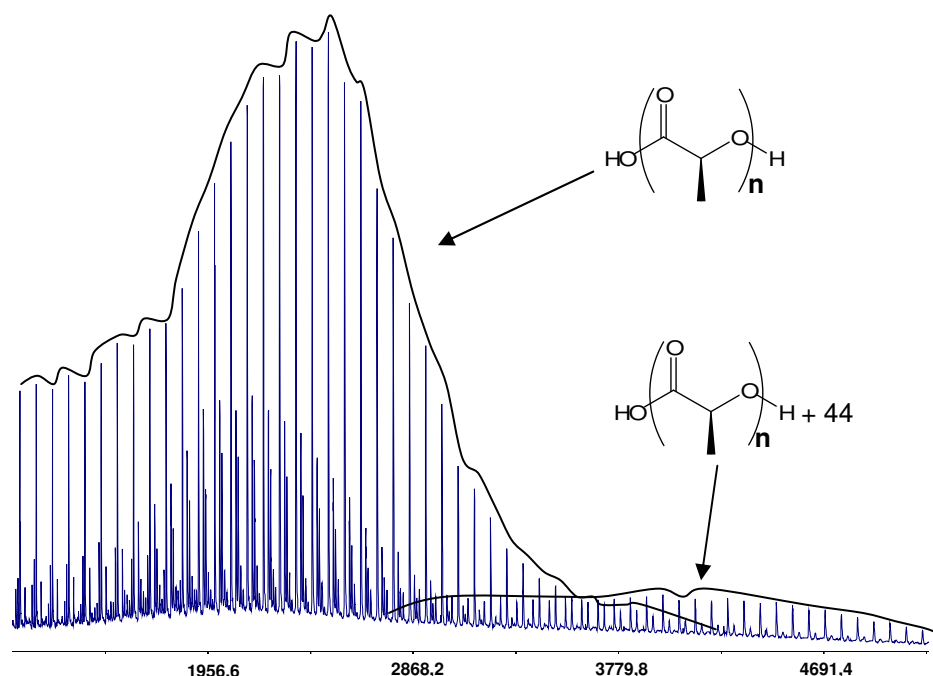


Figure 2.30 MALDI-TOF obtenu avec l'essai contenant 35% de Novozyme 435

L'origine de cet amorçage à l'eau n'a pas été déterminée. Comme nous l'avons vu, c'est sans doute de l'eau 'interfaciale' présente sur la protéine qui amorce la eROP.

Nous avons donc caractérisé, avec la Novozyme 435, deux populations de polylactide dans les produits de réaction. La population majoritaire amorcée à l'eau était déjà mise en évidence avec la lipase PS. La population minoritaire révèle sûrement une erreur qui peut se produire lors de l'ouverture de cycle sur le motif OCA. Ce problème est approfondi dans le prochain chapitre et on se rappellera de son existence en eROP.

C. Polymérisation du L-lacOCA : approfondissement du mécanisme

Les résultats de polymérisation obtenus avec la Novozyme 435 et avec la lipase PS soulèvent de nombreuses interrogations sur le mécanisme de réaction.

La première de ces questions est inhérente à la catalyse enzymatique et au fait d'utiliser des substrats différents : d'où vient la différence de réactivité qui est observée entre le lactide et le lacOCA ? Avec un système chimique, cette différence est liée à la très bonne activité du lacOCA en ROP : l'élimination de CO_2 au cours de l'ouverture de cycle active

thermodynamiquement le processus de polymérisation. Dans un contexte enzymatique, cette réactivité est peut-être moins importante : c'est souvent l'affinité de l'enzyme pour son substrat qui est à l'origine des différences d'activité catalytique.

La deuxième interrogation mécanistique soulève l'implication de la triade catalytique pendant la eROP. Le rôle joué par le site actif a été mis en évidence dans le cas de l' ϵ -caprolactone quand elle est polymérisée par la Novozyme 435. Dans notre cas, il serait intéressant de caractériser cette implication.

Pour répondre à ces questions, nous avons choisi d'approfondir la eROP effectuée par la Novozyme 435 : c'est ce catalyseur qui montre le plus de différence de réactivité entre le L-lactide et le L-lacOCA. (tableau 2.10)

Monomère	%wt	T(°C)	Temps (h)	Conv.(%)	M _w (g.mol ⁻¹)	M _w /M _n
L-Lactide ^a	10	100	240	91	2440	2,6
Lactide ^b	6	80	168	0	-	-
L-lacOCA	6	80	2,5	98	25180	1,22

Tableau 2.10 Réactivités de référence pour la eROP du lactide [a] cf [51] [b] cf [49]

Dans un premier temps, l'implication de la triade catalytique pendant la eROP du lacOCA a été évaluée de deux façons différentes. La réactivité d'un modèle synthétique simplifié de la triade catalytique a été étudiée avec le L-lacOCA puis des tests de polymérisation ont été réalisés avec une lipase où la sérine du site actif a été sélectivement inactivée. Dans un deuxième temps, pour mieux appréhender le phénomène d'association qui existe entre les deux monomères et l'enzyme, l'affinité avec le site actif de CALB a été modélisée par Docking.

1. Modèle de l'alcool activé

Au sein du site actif des lipases, le mécanisme à relais de liaisons hydrogène qui met en jeu la triade catalytique Asp-His-Ser (Aspartate-Histidine-Sérine) pourrait permettre la création d'un intermédiaire covalent très réactif entre l'enzyme et son substrat (cf *introduction et figure 2.31*). Cet intermédiaire serait formé grâce à l'addition nucléophile de l'alcool de la sérine sur le substrat. Cette fonction alcool se retrouve sous le contrôle du pKa du groupement carboxylate de l'aspartate via un jeu de liaisons hydrogènes. L'histidine, le troisième acide aminé de la triade, jouerait un rôle ambivalent car il servirait d'élément de transmission à travers le pKa des deux fonctions présentes sur le noyau imidazole.

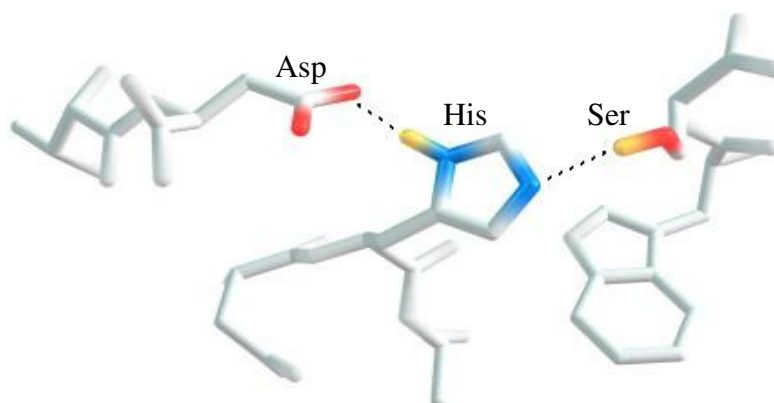


Figure 2.31 Triade catalytique Asp-His-Ser isolée de la structure de CALB [19]

Nous avons décidé d'évaluer la capacité qu'avait un alcool activé par liaison hydrogène d'attaquer le lacOCA. Nous savons que les alcools ne réagissent pas spontanément sur le motif *O*-carboxyanhydride. De plus, en comparaison à la DMAP, l'imidazole est un catalyseur peu efficace pour effectuer la ROP du lacOCA. Ces deux points fondent la pertinence du mécanisme de la triade catalytique pour expliquer la réactivité des lipases lors de la eROP du lacOCA.

L'équipe de Julien Leclaire et Frédéric Fotiadu, du Laboratoire de Synthèse Asymétrique à l'Institut des Sciences Moléculaires de Marseille (ISM2) a mis au point des analogues de diades **His-Ser** de type 2-alkylimidazoles. Ces molécules ont été synthétisées et sont actuellement étudiées en organocatalyse pour des réactions d'hydrolyse.

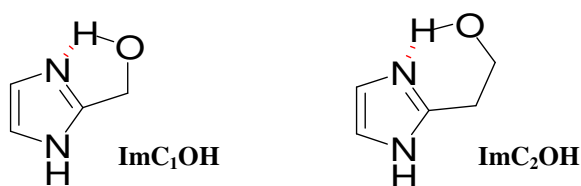


Figure 2.32 Diades His-Ser (2-alkylimidazoles)

Avec ces diades, deux espaceurs ont été envisagés entre la fonction imidazole et la fonction alcool : ImC₁OH possède un CH₂ entre l'imidazole et la fonction alcool alors que ImC₂OH possède un espaceur saturé de deux carbones.

Pour notre travail, ces deux molécules revêtent un intérêt particulier dans la mesure où les 2-alkyls imidazoles sont des analogues simplifiés du site actif des lipases qui réalisent la eROP du lacOCA. En effet, ces diades mettent en jeu une activation intramoléculaire par

liaison hydrogène comme c'est le cas avec la triade catalytique. Cette interaction intramoléculaire rend l'alcool plus nucléophile et aide à la formation d'un produit d'addition. Nous avons décidé d'explorer la réactivité des 2-alkyls imidazoles sur le *L*-lacOCA dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe de Julien Leclerc et Frédéric Fotiadu (Marseille).

Nous avons cherché à voir si les diades rendait l'alcool suffisamment nucléophile pour ouvrir le lacOCA. Pour cela, nous avons mis en oeuvre des réactions d'additions entre ImC₁OH et ImC₂OH et le *L*-lacOCA (*figure 2.33*). Ces deux alkyimidazoles sont peu solubles dans les solvants aprotiques et nous avons dû réaliser nos réactions dans un mélange acétonitrile/méthanol pour les solubiliser. Le méthanol est aussi un alcool compétiteur, présent en excès pendant la réaction. Il peut être activé par liaison hydrogène intermoléculaire grâce à l'imidazole.

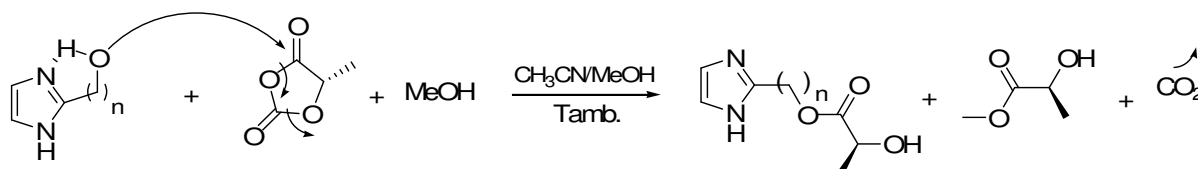


Figure 2.33 Réaction d'addition entre le *L*-lacOCA et les alcools activés ImC₁OH et ImC₂OH

Nous avons mis en œuvre les réactions d'addition à une concentration de 1 M et à température ambiante. Les adduits d'amorçages que nous avons obtenus ont été caractérisés par RMN ¹H et ¹³C après purification par chromatographie.

Malgré la présence d'un excès de méthanol dans le milieu réactionnel, nous avons récupéré majoritairement des adduits d'amorçage dans les produits bruts de réaction. Ils correspondent à l'addition des diades sur le motif *O*-carboxyanhydride. En plus faible proportion, du lactate de méthyle se forme pendant la réaction (*Pour ImC₁OH : 30 % et pour ImC₂OH : 20 %*). Nous avons identifié sa présence à partir du doublet présent à 1,32 ppm qui correspond au CH₃ présent en α de sa fonction alcool. Cette molécule correspond à l'addition d'une molécule de méthanol sur une molécule de *L*-lacOCA grâce à une activation basique intermoléculaire. Pour ImC₁OH et ImC₂OH, les adduits formés sont propres après purification de ce lactate de méthyle. Une attaque nucléophile s'est effectuée exclusivement sur la fonction ester du *L*-lacOCA dans les deux cas et s'est suivie d'une décarboxylation. Nos analyses RMN ¹³C nous indiquent qu'un seul carbonyle est présent en fin de réaction (175 ppm pour les adduits dans le cas des deux diades). Nous n'avons donc pas obtenu d'addition sur la fonction assimilée à un carbonate du motif OCA. Nous n'avons pas non plus caractérisé

de produits de N-alkylation qui auraient notamment été identifiés par la présence d'un carbonyle plus blindé en RMN ^{13}C .

Dans le cas de ImC_2OH , la structure que nous avons caractérisée aux rayons X confirme les analyses RMN ^1H et les spectres de masses haute résolution. Cette structure ne nous montre pas d'activation intramoléculaire entre l'imidazole et l'alcool de bout de chaîne.

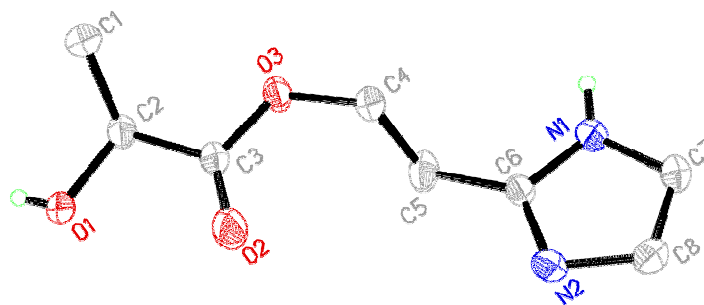


Figure 2.34 Adduits cristallisé de ImC_2OH sur le *L*-lacOCA

Les 2-alkyls imidazole ont montré qu'un modèle simplifié de la triade catalytique était capable d'ouvrir le *L*-lacOCA. La présence de lactate de méthyle en fin de réaction prouve qu'un alcool compétiteur présent dans le milieu réactionnel a aussi pu s'ajouter par activation intermoléculaire.

Nous avons donc décidé d'approfondir la réactivité des diades en mesurant quantitativement la part d'activation intramoléculaire et intermoléculaire. Nous avons pour cela réalisé deux tests de réactivité pour chaque alcool activé. Le premier test a été mis en œuvre avec 10 équivalents de méthanol par rapport à l'alcool activé (en dessous, il n'est pas soluble) et un second test avec 60 équivalents de méthanol. Nous avons déterminé les conversions pour chacun des produits de réaction en intégrant en RMN ^1H les signaux correspondant au groupement méthyle initialement présent sur le lacOCA dans la zone autour de 1,3 ppm. Le CH_3 de l'adduit formé à partir de ImC_1OH sort à 1,34 ppm et celui du lactate de méthyle à 1,32 ppm. Les résultats que nous avons obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous.

<i>MeOH</i>	<i>ImC₁OH</i>	<i>Lactate de méthyle</i>	<i>Produit d'addition</i>
10 eq.	1 eq.	30 %	70 %
60 eq.	1 eq.	65 %	35 %

Tableau 2.11 *ImC₁OH* : compétition entre l'activation intramoléculaire et intermoléculaire

Avec 10 équivalents de méthanol seulement 30 % de lactate de méthyle se sont formés dans le milieu réactionnel. On obtient majoritairement le produit d'addition de *ImC₁OH* sur le *L*-lacOCA. Avec 60 équivalents de méthanol, la proportion de lactate de méthyle en fin de réaction s'élève à 65 % et celle du produit d'addition diminue à 35 %. L'alcool *ImC₁OH* est donc à peu près 40 fois plus réactif que le méthanol. Cette forte réactivité montre que l'activation intramoléculaire est beaucoup plus efficace pour ouvrir le *L*-lacOCA que l'activation intermoléculaire.

De la même manière, *ImC₂OH* a servi à réaliser des tests de réactivité dans les mêmes conditions de réaction que pour *ImC₁OH*. Un premier test d'addition a été effectué avec 10 équivalents de méthanol (toujours par rapport à la diade) et un second test avec 60 équivalents de ce solvant. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

<i>MeOH</i>	<i>ImC₂OH</i>	Lactate de méthyle	Produit d'addition
10 eq.	1 eq.	20 %	80 %
60 eq.	1 eq.	55 %	45 %

Tableau 2.12 *ImC₂OH* : compétition entre l'activation intramoléculaire et intermoléculaire

Avec 10 équivalents de méthanol, 20 % de lactate de méthyle se sont formés quand il ne reste plus de *L*-lacOCA. Cette quantité augmente à 55 % quand la même réaction est réalisée avec 60 équivalents de méthanol. L'alcool *ImC₂OH* est donc à peu près 60 fois plus réactif que le méthanol. Encore une fois, cette forte réactivité montre que l'activation intramoléculaire est plus efficace pour activer l'alcool qui ouvre le *L*-lacOCA.

Les études de réactivité précédentes montrent que *ImC₂OH* est plus réactif que *ImC₁OH*. Pour vérifier ce résultat, nous avons mené une expérience de compétition avec les 2 diades et le *L*-lacOCA. Avec 60 équivalents de méthanol par rapport à chacun des alcools activés, et au bout de quelques minutes, nous avons obtenu les résultats présentés ci-dessous.

<i>MeOH</i>	<i>ImC₁OH</i>	<i>ImC₂OH</i>	Lactate de méthyle	<i>ImC₂prod.</i>	<i>ImC₁prod.</i>
60 eq.	1 eq.	1 eq.	30	50	20

Tableau 2.13 Compétition entre *ImC₁OH* et *ImC₂OH*

Le produit majoritairement formé correspond à l'addition de ImC₂OH sur le *L*-lacOCA. En toute logique, le produit le moins formé correspond à l'addition de l'autre diade. Cette expérience confirme nos expériences de réactivité. ImC₂OH est plus efficace que ImC₁OH. L'espaceur à deux carbones favorise davantage l'activation intramoléculaire sans doute à cause de la flexibilité apportée par son carbone supplémentaire.

Alors que les alcools ne sont pas réactifs vis à vis des *O*-carboxyanhydrides, les deux modèles biomimétiques que l'on a pu tester nous ont permis d'ouvrir le *L*-lacOCA. L'alcool activé des diades attaque le motif OCA et induit sa décarboxylation. Les produits d'addition qui ont été caractérisés après l'ouverture de cycle nous confirment l'élimination de CO₂ et nous montrent que l'addition s'effectue exclusivement sur le carbonyle de la fonction assimilée à un ester. De plus, malgré un excès de méthanol, de faibles quantités de lactate de méthyle ont été formées. L'activation par liaison hydrogène intermoléculaire est beaucoup moins efficace que l'activation par liaison hydrogène intramoléculaire. Les diades nous ont montré la capacité que possède un alcool activé comme celui de la sérine à s'additionner sur le motif OCA. La triade catalytique pendant la eROP peut avoir formé un adduit covalent avec le *L*-lacOCA selon le mécanisme mis en évidence dans le cas des protéases.

2. Tests de désactivation et implication de la Sérine

Le mécanisme de la eROP avec l' ϵ -caprolactone a été approfondi par *Gross* et son équipe dans le cas de la Novozyme 435. A l'aide d'un inhibiteur spécifique à cette lipase, il vérifie l'implication exclusive de la sérine du site actif dans le processus de polymérisation. Il utilise pour cela le paraoxone (le diéthyl *p*-nitrophényl phosphonate) qui est un inhibiteur qui semble phosphoryler sélectivement cet alcool (*figure 2.35*)^[38d]. La Novozyme 435 inhibée par un équivalent de paraoxone est inactive en eROP après 4h de réaction, le temps qu'il faut normalement pour arriver à conversion complète.

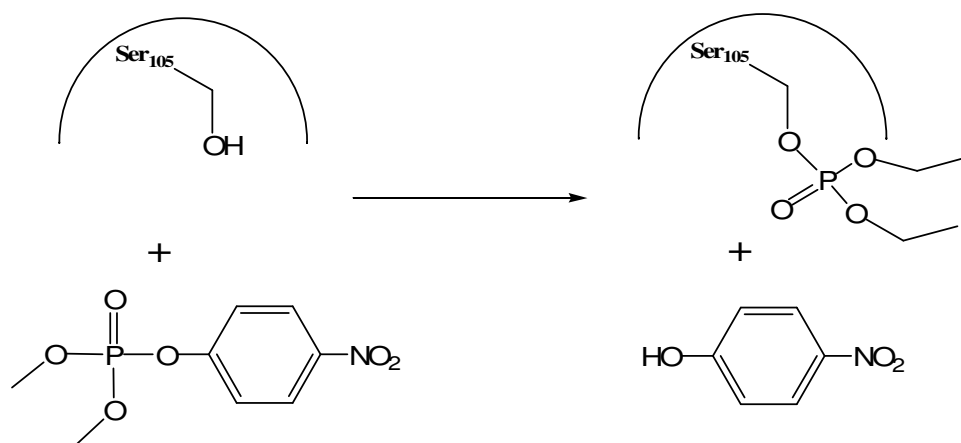


Figure 2.35 Phosphorylation de la Ser₁₀₅ du site actif de CALB par la paraoxone

Nous avons préparé de la Novozyme 435 inactive en mettant des billes de catalyseur à incuber dans du toluène contenant de la paraoxone (*cf partie expérimentale*).

Monomère	Paraoxone	Temps	Conversion	M _n	M _w /M _n
ϵ -caprolactone	1 eq.	4h	-	-	-
ϵ -caprolactone	-	4h	99%	32400	1,45
L-lacOCA	1 eq.	3h	94%	19540	1,21
L-lacOCA	5 eq.	3h	60%	15410	1,20
L-lacOCA	10 eq.	3h	6%	-	-
L-lacOCA	-	3h	99%	23400	1,28

Tableau 2.14 Inhibition par le paraoxone de la eROP catalysée par la Novozyme 435 dans le cas du L-lacOCA et de l' ϵ -caprolactone.

Contrairement à ce qui a été décrit par Gross, nous n'avons pas pu vérifier par RMN ¹H la présence de paranitrophénol après la réaction de phosphorylation. Néanmoins, des tests de eROP effectués avec de l' ϵ -caprolactone ont permis de vérifier que la Novozyme 435 avait perdu son activité (*tableau 2.14, ligne 1 et 2*). Les conversions sont dans ces expériences établies à partir des analyses RMN ¹H.

Les tests de eROP après inhibition ont été réalisés avec 6 % de catalyseur et dans les conditions que nous avons mises au point au début de ce chapitre. La eROP effectuée sur du L-lacOCA par de la Novozyme 435 inactivée a fait l'objet de trois tests de polymérisation. La phosphorylation avec un équivalent de paraoxone nous amène après 3 h de polymérisation à une conversion en monomère presque quantitative. La caractérisation en SEC du polylactide synthétisé de cette façon nous indique qu'on obtient un pic à caractère bimodal : le M_n est très proche de ce l'on obtient sans inhibition et la polymolécularité reste assez faible. Avec

des quantités plus importantes de paraoxone (*cf les 2 dernières lignes tableau ci-dessus*) : on obtient progressivement une inhibition de la lipase.

Le comportement de la Novozyme 435 est donc différent vis-à-vis des deux monomères que nous avons testés. Le test effectué avec l' ϵ -caprolactone nous confirme bien que l'inhibition a eu lieu. Malgré cela, il faut 10 équivalents de paraoxone pour inhiber la eROP du *L*-lacOCA. Cette molécule peut donc inhiber l'activité de eROP dans le cas des deux monomères. Cependant, avec le *L*-lacOCA, la quantité nécessaire à l'inhibition ne nous permet pas de prouver le rôle spécifique de la Serine₁₀₅ dans le mécanisme de polymérisation

3. Docking

L'affinité joue un rôle majeur dans la catalyse enzymatique : c'est souvent l'équilibre d'association entre le catalyseur et son substrat qui limite la cinétique de sa transformation. Dans le cadre de ce travail, la réactivité du *L*-lacOCA est très supérieure à celle du *L*-lactide en termes de conversion. Dans le cas de la Novozyme 435, avec moins de catalyseur et à température plus faible, l'analogue activé du lactide est au moins 100 fois plus réactif. Cette différence d'activité est aussi importante que celle qui avait été obtenue en organocatalyse en utilisant la DMAP^[60].

La modélisation moléculaire par docking est un outil pertinent qui permet de mesurer l'affinité d'une molécule pour une protéine : cette forme de modélisation a récemment permis d'éclaircir l'énantiosélectivité ambiguë de la Novozyme 435 avec les lactones^[37].

Dans le cadre d'une collaboration avec Jean Luc Stigliani de l'équipe 'Oxydations Biomimétiques' du Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS, des calculs de docking ont été mis en oeuvre avec Autodock 4.0 à partir de la structure de l'enzyme CALB disponible sur PDB (*référence ITCA*). La stabilité énergétique du *L*-lactide ou du *L*-lacOCA dans le site actif de cette lipase reflète l'affinité de ces molécules pour l'enzyme.

Des calculs d'optimisation ont donc été effectués en rigidifiant la structure de l'enzyme et en plaçant dans le site actif de la protéine soit le *L*-lactide soit le *L*-lacOCA. Une exploration de la surface d'énergie potentielle par Docking des monomères dans le site actif a ensuite été réalisé. L'énergie que l'on obtient après ce calcul est directement comparée par le logiciel à l'énergie des molécules prises séparément. Nous obtenons ainsi une constante de dissociation K_d qui reflète l'association entre la lipase et le monomère :

$$K_d = e^{\left[\frac{-\Delta G_{\text{ass}}}{RT}\right]}$$

D'un point de vue structural, nos deux monomères se placent à proximité de la triade catalytique (*figure 2.36 et 2.37*). Le meilleur minimum énergétique trouvé par le calcul de docking nous indique qu'une liaison hydrogène stabilise ces deux substrats. Cette interaction non covalente met en jeu la thréonine 40 dont le rôle a déjà été identifié par les études structurales menées par *Uppenberg* lors de la détermination structurale de CALB^[19]. Le *L*-lactide possède une constante d'équilibre de dissociation (K_d) d'une valeur de 181 μM : il ne présente pas d'affinité spectaculaire avec la Novozyme 435 (une bonne affinité correspond normalement à un $K_d < 1\mu\text{M}$). De son côté, l'affinité du *L*-lacOCA a été évaluée à 869 μM , une valeur qui est supérieure. Ces résultats indiquent que le *L*-lactide possède cinq fois plus d'affinité pour la poche contenant la triade catalytique que son analogue activé.

Cette différence d'énergie d'association observée entre le *L*-lactide et le *L*-lacOCA est peut-être logique. Nous avons en effet vu dans les deux cas que la stabilisation se faisait par liaison hydrogène. Dans le cas du lactide, l'oxygène engagée dans cette interaction est un carbonyle qui est plus donneur que l'oxygène intracyclique du *L*-lacOCA. Néanmoins, cet analogue activé possède un autre oxygène plus basique, celui de la fonction assimilée à un carbonate. Surement à cause d'une contrainte stérique, tous les essais de docking mettant en jeu une liaison hydrogène entre ce carbonyle du motif OCA et la thréonine n'ont pas permis de mieux stabiliser le *L*-lacOCA dans le site actif.

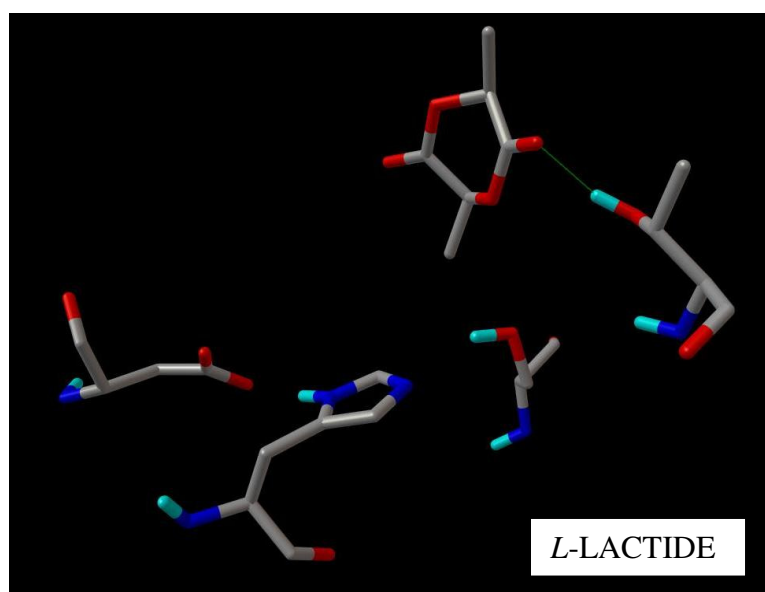


Figure 2.36 Positionnement du *L*-lactide par rapport à la triade catalytique

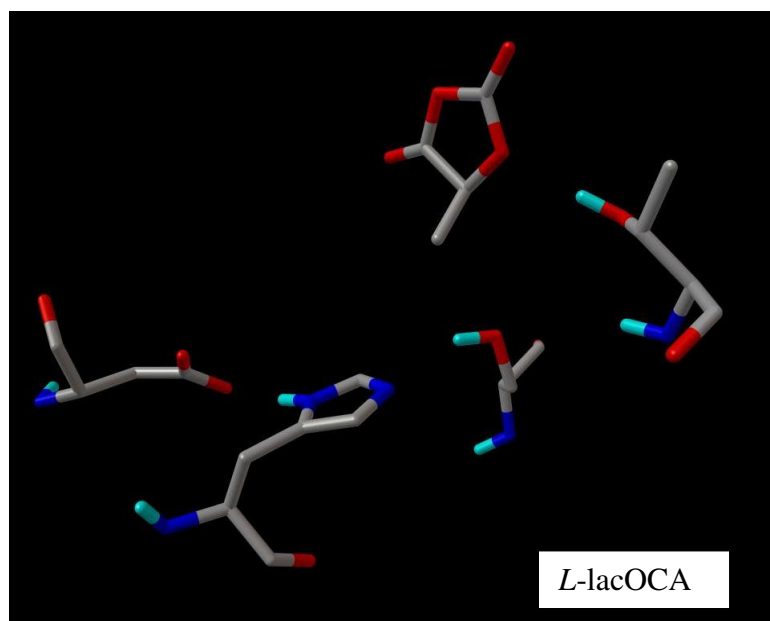


Figure 2.37 Positionnement du *L*-lacOCA par rapport à la triade catalytique

En conclusion, le docking des deux monomères avec CALB met en évidence que le *L*-lactide est un substrat mieux reconnu par l'enzyme. Malgré cela, la réactivité du *L*-lacOCA en eROP est très nettement supérieure à celle de la dilactone. Il semble donc que le phénomène d'association ne reflète pas la différence de réactivité observée expérimentalement. L'activation apportée par le motif *O*-carboxyanhydride est sûrement à l'origine des meilleurs résultats que l'on peut obtenir avec le lacOCA en eROP.

D. Conclusion

Le lactide n'est pas un monomère adéquat quand on utilise les lipases. Dans le meilleur des cas et avec des températures supérieures à 100 °C, ce monomère donne accès à du PLA avec un rendement à peine supérieur à 50 % (*cf introduction de ce chapitre*).

En organocatalyse, le *L*-lacOCA est un analogue activé du lactide qui permet dans des conditions très douces de former du polylactide de façon contrôlée. La eROP de ce monomère, quand elle est catalysée par la lipase PS donne accès à du PLA de masse molaire élevée. De plus, le rendement de la polymérisation est quantitatif car il ne se forme pas d'oligomères pendant la réaction.

Si à la place de la lipase PS, on utilise la Novozyme 435, la eROP donne accès à du PLA de façon prédictive : la quantité de catalyseur que l'on utilise fait varier la longueur du

polymère que l'on forme. Cette lipase ne présente aucune activité significative avec le lactide. De plus, la eROP du lacOCA permet pour la première fois d'accéder à du PLA par voie enzymatique via un processus de polymérisation à caractère vivant.

Pour les deux lipases utilisées dans ce travail, il n'a pas été possible d'amorcer efficacement la eROP avec des alcools. Une réaction d'amorçage à l'eau est en compétition avec l'incorporation de ces nucléophiles. Cette compétition a déjà été mise en évidence dans le cas de la eROP d'autres lactones.

Nous avons abordé l'aspect mécanistique de la eROP dans le cas de la Novozyme 435. Bien que partielle, cette approche nous a permis d'éclairer quelques points essentiels de la catalyse. D'abord, nous avons montré qu'un modèle simplifié de la triade catalytique était capable d'ouvrir le *L*-lacOCA via une activation par liaison hydrogène intramoléculaire. Ce résultat qui va dans le sens d'une implication de la triade pendant la eROP est sûrement contredit par une inactivation spécifique de cette triade sur l'enzyme. Avec l'analogue activé, la eROP pourrait ne pas mettre en jeu une catalyse dite 'enzymatique'. Une catalyse non spécifique pourrait avoir lieu grâce à la participation d'autres résidus acides aminés de la protéine. Cette hypothèse est renforcée par une étude de docking qui montre que le phénomène de reconnaissance n'intervient pas pour discriminer les réactivités très différentes observées avec le *L*-lacOCA et le *L*-lactide.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] SOLVANT ORGANIQUE a) Zaks A., Klibanov A.M., *Science*, **1984**, 224, 1249. b) Halling, P.J. *Biotechnol. Adv.*, **1987**, 5, 47. c) Khmelnitsky Y.L., Rich J.O., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **1999**, 3, 47. d) Kumar A., Gross R.A., *Biomacromolecules*, **2000**, 1, 133. e) Klibanov A.M., *Nature*, **2001**, 409, 241. f) Gupta M.N., Roy I., *Eur. J. Biochem.*, **2004**, 271, 2575. SYSTEME 'REVERSED MICELLE' g) Bratko D., Luzar A., Chen S.H., *J. Chem. Phys.*, **1988**, 89, 545. LIQUIDES IONIQUES h) Kim K.W., Song B., Choi M.Y., Kim M.J., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 1507. FLUIDES SUPERCRITIQUES i) Chaudhary A.K., Kamat S.V., Beckman E.J., Nurok D., Kleyale R.M., Hajdu P., Russel A.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 12891. j) Loecker F.C., Duxbury C.J., Kumar R., Gao W., Gross R.A., Howdle S.M., *Macromolecules*, **2004**, 37, 2450.
- [2] a) Cambou B., Klibanov A.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 2687. b) Zaks A., Klibanov A.M., *Science*, **1984**, 224, 1249. c) Volkin D.B., Staubli A., Langer R., Klibanov A.M., *Biotech. Bioeng.*, **1991**, 37, 843. d) Parvaresh F., Roberts H., Thomas D., Legoy M-D, *Biotech. Bioeng.*, **1992**, 39, 467. e) Turner N.A., Duchateau D.B., Vulfson E.N., *Biotech. Lett.*, **1995**, 17, 371. f) Danson M.J., Hough D.W., Russel R.J., Taylor G.L., Pearl L., *Protein Eng.*, **1996**, 9, 629. g) Scandurra R., Consalvi V., Chiaraluce R., Politi L., Engel P.C., *Biochimie*, **1998**, 80, 933. h) Turner N.A., Vulfson E.N., *Enzyme Microb. Technol.*, **2000**, 27, 108.
- [3] a) Fernandez-Lafuente R., Armisen P., Sabuquillo P., Fernandez-Lorente G., Guisan J.M., *Chem. Phys. Lipids*, **1998**, 93, 185. b) Tischer W., Kasche V., *Trends Biotechnol.*, **1999**, 17, 326. c) Cao L., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2005**, 9, 217. d) Bornscheur U.T., *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, **2005**, 100, 181. e) Polizzi K.M., Bommarius A.S., Broering J.M., Chaparro-Riggers J.F., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2007**, 11, 220. f) Chen B., Miller M.E., Miller L., Maikner J.J., Gross R.A., *Langmuir*, **2007**, 23, 1381.
- [4] a) Gross R.A., Kaplan D.L., Swift G., 'Enzymes in Polymer Synthesis', ACS Symposium Series 684, American Chemical Society, Washington DC, **1998**. b) Kobayashi S., Uyama H., Kimura S., *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 3793.
- [5] a) Gross R.A., Kumar A., Kalra B., *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 2097. b) Gross R.A., Kalra B., Kumar A., *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2001**, 55, 655. c) Varma I.K., Albertsson A.C., Rajkhowa R., Srivastava R., *Prog. Polym. Sci.*, **2005**, 30, 949. d) Matsumura S., *Adv. Polym. Sci.*, **2006**, 194, 95.
- [6] a) Albertsson A.C., *Degradable Aliphatic Polyesters : Advances in Polymer Science*, Eds : Springer-Verlag : New York, **2002**, 157. b) Edlund U., Albertsson A.C., *Adv. Polym. Sci.*, **2002**, 157, 67. c) Naira L.S., Laurencin C.T., *Prog. Polym. Sci.*, **2007**, 32, 762.
- [7] Holmquist M., *Curr. Prot. Pept. Sci.*, **2000**, 1, 209.
- [8] a) Hedstrom L., *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 4501. b) Anderson V.E., Ruzsyczky M.W., Harris M.E., *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 3236.
- [9] a) Rogers, G.; Bruice, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 2473. b) Dodson, G.; Wlodawr, A. *Trends Biochem. Sci.* **1998**, 23, 347. c) Lee, J.; Lee, Y.; Leu, R. *Biochem. J.* **2006**, 397, 69.
- [10] a) Carrea G., Riva S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 2226. b) Reetz M.T., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2002**, 6, 145.
- [11] a) Verger R., *Methods Enzymol.*, **1980**, 64, 340. b) Schrag and al., *Structure*, **1997**, 5, 187.
- [12] Fernandez-Lafuente R., Armisen P., Sabuquillo P., Fernandez-Lorente G., Guisan J.M., *Chem. Phys. Lipids*, **1998**, 93, 185.
- [13] a) Santaniello E., Ferraboschi P., Grisenti P., Manzocchi A., *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1071. b) Berglund P., *Biomol. Eng.*, **2001**, 18, 13.
- [14] a) Kirchner G., Scollar M.P., Klibanov A.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 7072. b) Bianchi D., Cesti P., Battistel E., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 5531. c) Kazlauskas R.J., Weissfloch A.N.E., Rappaport A.T., Cuccia L.A., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2656. d) Janes L.E., Kazlauskas R.J., *Tetrahedron : Assymetry*, **1997**, 8, 3719.
- [15] a) Rottici D., Haeffner F., Orrenius C., Norin T., Hult K., *Journal of Molecular Catalysis B : Enzymatic*, **1998**, 5, 267.
- [16] a) Bornscheur U.T., Kazulauskas R.J. *Hydrolase in Organic Synthesis*, WILEY-VCH : New York, **1999**, 1.

- [17] a) Anderson E.M., Larsson K. M., Kirk O., *Biocatal. Biotransform.* **1998**, 16, 181. b) Nakaoki T., Mei Y., Miller M.L., Kumar A., Kalra B., Miller M.E., Kirk O., Christensen M., Gross R.A., *Industrial Biotechnology*, **2005**, 2, 126.
- [18] Kirk O., Christensen M.W., *Organic Process Research and Development*, **2002**, 6, 446.
- [19] Uppenberg J., Hansen M.T., Patkar S., Jones T.A., *Structure*, **1994**, 2, 293.
- [20] Kirk O., Björkling F., Godtfredsen S.E., Larsen T.O., *Biocatalysis*, **1992**, 6, 127.
- [21] a) Moris F., Gotor V.J., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 653. b) Frykman H., Ohmer N., Norin T., Hult K., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1367 c) Bertonotti A., Carra G., Ottolina G., Riva S., *Tetrahedron*, **1994**, 50, 13165. d) Hansen T.V., Waagen V., Partli V., Anthosen H.W., Anthosen T., *Tetrahedron : Asymmetry*, **1995**, 6, 499. e) Arroyo M., Sanchez-Montero J.M., Sinisterra J.V., *Enzyme Microb. Technol.*, **1999**, 24, 3. f) Schulze B., Wubbolts M.G., *Curr. Opin. Biotechnol.*, **1999**, 10, 609. g) Liese A., Villela F.M., *Curr. Opin. Biotechnol.*, **1999**, 10, 595.
- [22] a) Arroyo M., Sinisterra J., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 4410. b) Alibes R., Bayon P., de March P., Figueiredo M., Font J., Marjanet G., *Org. Lett.*, **2006**, 8, 1617.
- [23] a) Magolin, A.L., Creene J.Y., Klibanov A.M., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 1607. b) Gutman A.L., Bravdo T., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4263. c) Dordick J.S., Martin B., Linhardt R. J., *US Patent Num.5*, 474-915. Issued Dec 12, **1995**. d) Chaudhary A.K., Lopez J., Beckman E.J., Russel A.J., *Biotechnol. Prog.*, **1997**, 13, 318. e) Uyama H., Kobayashi S., *Adv. Polym. Sci.*, **2006**, 194, 95.
- [24] a) Dubois Ph, Degree Ph, Jerome R., Teyssie Ph, *Macromolecules*, **1992**, 25, 2614. b) Kricheldorf H.R., Kreiser-Saunders I., Stricker A., *Macromolecules*, **2000**, 33, 702. c) Ryner M., Stritsberg K., Albertsson A.C., von Schenck H., Svensson M., *Macromolecules*, **2001**, 34, 3877. d) Storey R.F., Sherman J.W., *Macromolecules*, **2002**, 35, 1504. e) Duda A., Kowalski A., Penczek S., Uyama H., Kobayashi S., *Macromolecules*, **2002**, 35, 4266. f) Van der Mee L., Helmich F., Bruijn R., Vekemans J.A.J.M., Palmans A.R.A., Meijer E.W., *Macromolecules*, **2006**, 39, 5021. g) Kowalski A., Libiszowski J., Majerska K., Duda A., Penczek S., *Polymer*, **2007**, 48, 3952.
- [25]. a) Uyama H., Kobayashi S., *Chemistry Letters*, **1993**, 1149. b) Uyama H., Takeya K., Kobayashi S., *Proc. Jpn Acad*, **1993**, 69, 203. c) Knani D., Gutman A.L., Kohn D.H., *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, **1993**, 31, 1221.
- [26] Namekawa S., Uyama H., Kobayashi S., *Polym. J.*, **1998**, 30, 269.
- [27] Uyama H., Kikuchi H., Takeya K., Kobayashi S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, 68, 56.
- [28] a) Kobayashi S., Shoda S., Uyama H., *Adv. Polym. Sci.*, **1995**, 121, 1. b) Nobes G.A.R., Kazlauskas R.J., Marchessault R.H., *Macromolecules*, **1996**, 29, 4829. c) Kobayashi S., *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, **1999**, 37, 3041. d) Kobayashi S., Uyama H., Kimura S., *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 3793. e) Kobayashi S., Uyama H., Ohmae M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2001**, 74, 613. f) Matsumura S., *Macromol. Biosci.*, **2002**, 2, 105. g) Kobayashi S., Uyama H., *Curr. Organ. Chem.*, **2002**, 6, 209. h) Kikuchi H., Uyama H., Kobayashi S., *Polymer Journal*, **2002**, 34, 835.
- [29] a) Cordova A., Iversen T., Hult K., *Macromolecules*, **1998**, 31, 1040. b) Kobayashi S., Uyama H., Namekawa S., Hayakawa H., *Macromolecules*, **1998**, 31, 5655. c) Deng F., Gross R.A., *Int. J. Biol. Macromol.*, **1999**, 25, 153. d) Cordova A., Iversen T., Hult K., *Polymer*, **1999**, 40, 6709. e) Deng F., Bisht K., Gross R.A., Kaplan D.L., *Macromolecules*, **1999**, 32, 5159. f) Kumar A., Gross R., *Biomacromolecules*, **2000**, 1, 133. g) Mei Y., Kumar A., Gross R.A., *Macromolecules*, **2003**, 36, 5530. h) Sivalingam G., Madras G., *Biomacromolecules*, **2004**, 5, 603.
- [30] a) Uyama H., Kikuchi H., Takeya K., Kobayashi S., *Macromolecules*, **1995**, 28, 7046. b) Uyama H., Kikuchi H., Takeya K., Kobayashi S., *Acta Polym.*, **1996**, 47, 357.
- [31] Nomura R., Ueno A., Endo T., *Macromolecules*, **1994**, 27, 620.
- [32] Bisht K.S., Henderson L.A., Gross R.A., Kaplan D.L., Swift G., *Macromolecules*, **1997**, 30, 2705.
- [33] a) Namekawa S., Suda S., Uyama H., Kobayashi S., *Int. J. Biol. Macromol.*, **1999**, 25, 145. b) Kumar A., Kalra B., Dekhterman A., Gross R.A., *Macromolecules*, **2000**, 33, 6303. c) Duda A., Kowalski A., Penczek S., Uyama H., Kobayashi S., *Macromolecules*, **2002**, 35, 4266.

- [34] a) Anderson, E.M., Larsson, K.M., Kirck O., *Biocatal. Biotransform.*, **1998**, 16, 181. b) Xu D., Li Z., Ma S., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6343. c) Jacobsen EE., van Hellemond E., Moen AR., Prado LCV., Anthonsen T., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 8453.
- [35] Kobayashi S., Uyama H., Namekawa S., *Polym. Degrad. Stab.*, **1998**, 59, 195.
- [36] a) Svirkin Y.Y., Xu J., Gross R.A., Kaplan D.L., Swift G., *Macromolecules*, **1996**, 29, 4591. b) Xie W., Li J., Chen D., Wang P.G., *Macromolecules*, **1997**, 30, 6997. c) Namekawa S., Uyama S., Kobayashi S., *Proc. Jpn. Acad.*, **1998**, 74, 65. d) Kobayashi S., Uyama H., *Macromol. Symp.*, **1999**, 144, 237. e) Kikuchi H., Uyama H., Kobayashi S., *Macromolecules*, **2000**, 33, 8971. f) Al-Azemi T.F., Kondaveti L., Bisht K.S., *Macromolecules*, **2002**, 35, 3380. g) Peeters J.W., van Leeuwen O., Palmans A.R.A., Meijer E.W., *Macromolecules*, **2005**, 38, 5587. h) van As B.A.C., van Buijtenen J., Heise A., Broxterman Q.B., Verzijl G.K.M., Palmans A.R.A., Meijer E.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 9964. i) Van Buijtenen J., van As B.A.C., Meuldijk J., Palmans A.R.A., Vekemans J.A.J.M., Hulshof L.A., Meijer E.W., *Chem. Commun.*, **2006**, 3169.
- [37] Buijtenen J., van As B.A.C., Verbruggen M., Roumen L., Vekemans J.A.J.M., Pieterse K., Hilbers P.A.J., Hulshof L.A., Palmans A.R.A., Meijer E.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 7393.
- [38] a) Uyama H., Kobayashi S., *Bull. Chem. Soc Jpn.*, **1995**, 68, 56. b) MacDonald R.T., Pulapura S.K., Svirkin Y.Y., Gross R.A., Kaplan D.L., Akkara J., Swift G., Wolk S., *Macromolecules*, **1995**, 28, 73. c) Dong H., Cao S.G., Li Z.Q., Han S.P., You D.L., Shen J.C., *J. Polym. Sci. Part. A : Polym. Chem.*, **1999**, 37, 1265. d) Mei Y., Kumar A., Gross R., *Macromolecules*, **2003**, 36, 5530.
- [39] de Geus M., Peters R., Koning C.E., Heise A., *Biomacromolecules*, **2008**, 9, 752.
- [40] McDonald R.T., Pulapura S.K., Svirkin Y.Y., Gross R.A., Kaplan D.L., Akkara J., Swift G., Wolk S., *Macromolecules*, **1995**, 28, 73.
- [41] Henderson L.A., Svirkin Y.Y., Gross R.A., Kaplan D.L., Swift G., *Macromolecules*, **1996**, 29, 7759.
- [42] a) Bisht K.S., Deng F., Gross R.A., Kaplan D.L., Swift G.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 1363.
- [43] a) Cordova A., Hult A., Hult K., Ihre H., Iversen T., Malmstroem E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 13521. b) Kumar R., Gross R.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 1850. c) Numata K., Srivastava R.K., Finne-Wistrand A., Albertsson A.C., Doi Y., Abe H., *Biomacromolecules*, **2007**, 8, 3115.
- [44] d) Uyama H., Suda S., Kobayashi S., *Acta Polym.*, **1998**, 49, 700.
- [45] Par exemple : a) Duda A., Penczek S., *Makromol. Chem. Macromol. Symp.*, **1991**, 47, 127. b) Mecerreyes D., Jerome R., Dubois P., *Adv. Polym. Sci.*, **1998**, 147, 1.
- [46] Kobayashi S., *Macromol. Symp.*, **2006**, 240, 178.
- [47] a) Uyama H., Namekawa S., Kobayashi S., *Polym. J.*, **1997**, 29, 299.
- [48] Henderson L.A., Gross R.A., In : Scholz C., Gross RA (eds) *Renewable ressources, biopolyesters and biocatalysis*. **2000**, ACS, 100.
- [49] Matsumura S., Mabuchi K., Toshima K., *Macromol. Rapid. Commun.* **1997**, 18, 477.
- [50] Matsumura S., Mabuchi K., Toshima K., *Macromol. Symp.*, **1998**, 130, 285.
- [51] Masayori F., Naoki H., Satoko N., Hiromichi N., Atsumu S., Sakthi K., Kaname K., Shigeru I., Yasuhiko Y., *Sen'I Gakkaishi*, **2006**, 62, 63.
- [52] Kalra B., Kunioka M., Kumar A., Gross R.A., *Polym. Prepr.*, **2002**, 43, 591.
- [53] Numata K., Srivastava R.K., Finne-Wistrand A., Albertsson A.C., Doi Y., Abe H., *Biomacromolecules*, **2007**, 8, 3115.
- [54] Wahlberg J., Persson P.V., Olsson T., Hedenström E., Iversen T., *Biomacromolecules*, **2003**, 4, 1068.
- [55] Matsumura S., Tsukada K., Toshima K., *Int. J. Biol. Macromol.*, **1999**, 25, 161.
- [56] Feng Y., Klee D., Höcker H., *Macromol. Biosci.* **2004**, 4, 587.
- [57] Huijser S., Staal B.B.P., Huang J., Duchateau R., Koning C.E., *Biomacromolecules* **2006**, 7, 2465.
- [58] a) Zaks A., Klivanov A.M., *J. Biol. Chem.*, **1988**, 263, 8017. b) Affleck R., Xu Z., Suzawa V., Focht K., Clark D.S., Dordick J.S., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1992**, 89, 1100. c) Ru M.T., Hirokane S.Y., Lo A.S., Dordick J.S., Reimer J.A., Clark D.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 1565.

[59] a) Dong H., Cao S., Li Z.Q., Han S.P., You D.L., Shen J.C., *J. Polym. Sci. Part. A : Polym. Chem.*, **1999**, 37, 1265. b) Mei Y., Kumar A., Gross R.A., *Macromolecules*, **2002**, 35, 5444.

[60] a) Bourissou D., Thillaye du Boullay O., Marchal E., Martin-Vaca B., *Int. Pat.*, WO2006037812, April 13, **2006**. b) Thillaye du Boullay O., Marchal E., Martin-Vaca B., Cossio F.P., Bourissou D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 16442.

[61] Zell M.T., Padden B.E., Paterick A.J., Thakur K.A.M., Kean R.T., Hillmyer M.A., Munson E.J., *Macromolecules*, **2002**, 35, 7700 et références citées dans cet article.

[62] de Geus M., Peeters J. and al, *Macromolecules*, **2005**, 38, 4220.

Chapitre 3 : Les β -OCA, synthèse et réactivité en ROP

A. Introduction Bibliographique

1. Les Polyhydroxyalkanoates

Les polyhydroxyalkanoates (PHAs) sont des polyesters naturels qui servent de réserve d'énergie et de source de carbone à de nombreuses bactéries. A l'instar des glucides pour les animaux, ces macromolécules sont au centre de leur métabolisme et sont stockées dans des granules intracellulaires. Les PHAs sont des polymères biodégradables et biocompatibles. Grâce à leurs propriétés physico-chimiques très variées, ils pourraient être utilisés dans de nombreuses applications. Ils représentent une alternative aux matériaux plastiques non biodégradables actuellement utilisés, mais leurs coûts de production restent encore peu compétitifs. Pour le moment, c'est dans le domaine médical qu'ils sont développés car ils sont immunologiquement inertes. Cette caractéristique les rend particulièrement intéressants pour fabriquer des implants biocompatibles^[1].

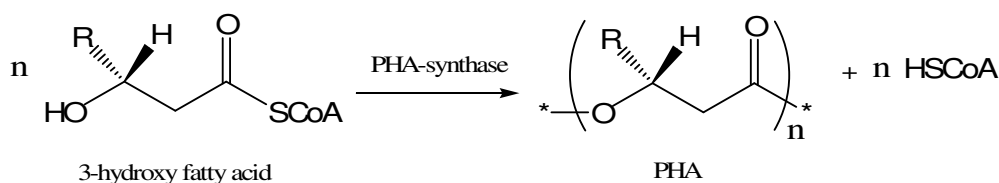


Figure 3.1 Biosynthèse des PHAs

Les PHAs rencontrés chez les procaryotes sont des polymères composés d'unités 3-hydroxy-acide qui sont substitués en position 3 (figure 3.1). Ils sont synthétisés à partir d'acides gras activés grâce à une enzyme appelée PHA-synthase. Les PHAs les plus couramment rencontrés sont présentés ci-dessous (figure 3.2). Le PHA le plus répandu est substitué par un méthyle, c'est le poly(3-hydroxybutyrate) ou PHB. Il sert notamment d'élément constitutif à la paroi bactérienne^[2]. On trouve aussi le poly(3-hydroxyvalérate) ou PHV et le poly(3-hydroxyhékanoate) ou PHHx qui correspondent respectivement aux substitutions éthyle et propyle en position 3. Ces 3 PHAs ont des propriétés physico-chimiques très similaires à celles du polypropylène et sont des candidats sérieux à sa substitution^[3].

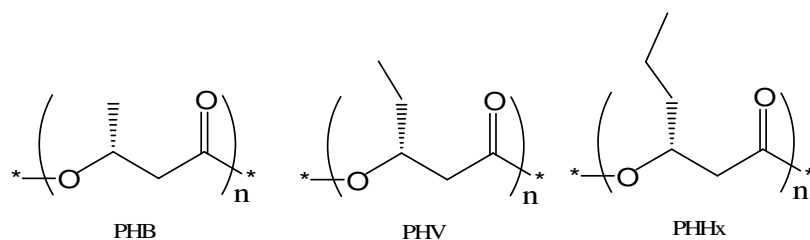
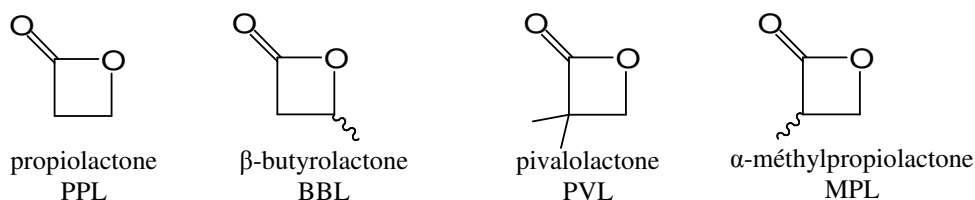


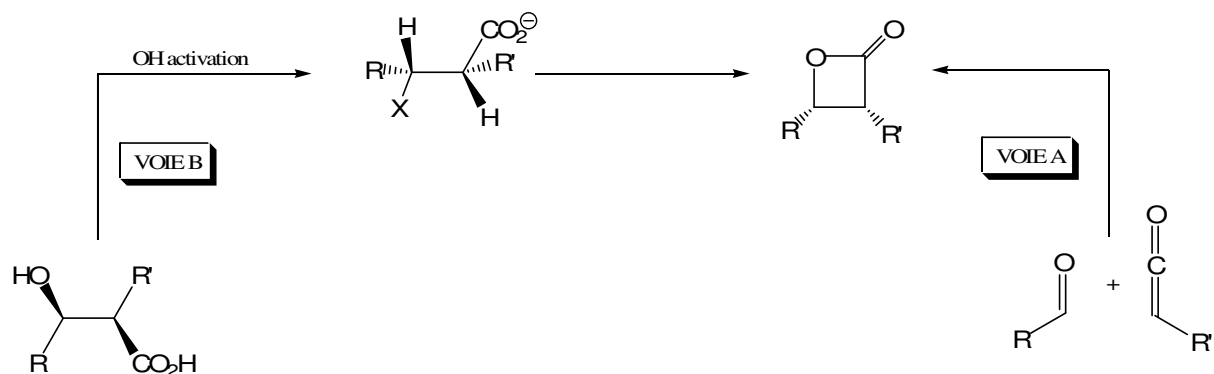
Figure 3.2 Les 3 PHAs les plus couramment rencontrés

Pour l'instant, les PHAs sont obtenus industriellement par fermentation^[1,4,5]. Avec la hausse du prix du pétrole, ce procédé 'biologique' devient compétitif et permet de produire des PHAs à des coûts inférieurs à 2 euros par kilo^[4c]. L'entreprise Imperial Chemical Industries (ICI plc) a été la première à utiliser la biocatalyse pour produire des PHAs. Son produit phare, le Biopol est un copolymère PHBV. Metabolix Inc. (USA), qui a racheté les brevets d'ICI, va produire cette année (2008) 50.000 tonnes de Biopol.

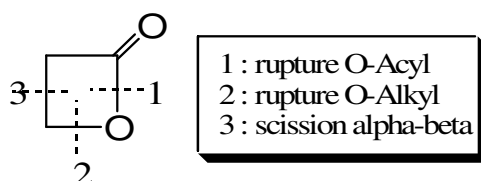
La production de PHAs par voie chimique a fait l'objet de nombreux travaux depuis les années 1970 mais reste pour le moment confinée aux laboratoires de recherche. Différentes approches ont permis de synthétiser des PHAs. Parmi celles-ci, la polymérisation par ouverture de cycle (ROP) des β -lactones (*figure 3.3*) a donné les meilleurs résultats. En particulier, le PHB peut être obtenu par ROP à partir de la β -butyrolactone (BBL).

Figure 3.3 Exemples de β -lactones qui ont été étudiées en ROP

Généralement, la synthèse des β -lactones s'effectue soit par cycloaddition [2+2] entre un céteène (généré in situ) et un dérivé carbonyle (*figure 3.4, voie a*), soit par lactonisation d'un acide carboxylique β -activé (*figure 3.4, voie b*)^[6]. Ces deux approches permettent de synthétiser un grand nombre de lactones mais avec des rendements au mieux moyens et souvent faibles quand le carbone en β est substitué. Cet accès difficile aux réactifs de la ROP limite fortement l'obtention de PHAs par voie chimique.

Figure 3.4 Synthèse des β -lactones

Par rapport aux autres lactones, les β -lactones ont une réactivité particulière dans le processus de polymérisation par ouverture de cycle (ROP). Deux caractéristiques sont à l'origine de cette différence : la grande polarité de la fonction lactone (*pour les β -lactones, $D = 46$; pour la ϵ -caprolactone, $D = 40$ par exemple*) et la forte tension imposée par le cycle à 4 chaînons. De nombreuses molécules amorcent la ROP de ce motif qui est très réactif (le gain d'énergie pour l'ouverture de cycle est estimé à $22,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour la PPL et $4,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour l' ϵ -caprolactone^[6,7]). Les β -lactones possèdent deux sites électrophiles, la fonction ester qui est un site dur et le C_β qui est mou. L'ouverture de cycle peut s'effectuer selon trois types de ruptures : la rupture O-acyl (avec les nucléophiles durs), la rupture O-alkyl (avec les nucléophiles mous) et la scission α - β (figure 3.5).

Figure 3.5 Les 3 ruptures possibles d'une β -lactone

Parmi les amorceurs de la ROP des β -lactones, les catalyseurs organométalliques sont d'une efficacité particulière. Le mécanisme met en jeu une ouverture de cycle via une rupture O-acyl et on parle de mécanisme de coordination-insertion comme dans le cas des autres lactones (figure 3.6)^[8]. Si on compare la ROP des β -lactones avec la ROP du lactide, les exemples de catalyse organométallique sont plus rares^[9]. Néanmoins, l'obtention de PHB (le PHA obtenu à partir de la β -butyrolactone ou BBL, cf figure 3.3) grâce à un système organométallique a pu être menée efficacement dans le cas de l'aluminium (AlR_3 , $\text{Al(OR)}_{3...}$)^[10], du zinc ($\text{ZnEt}_2, \dots$)^[11] ou de l'étain (Oct_2SnO , Bu_3SnOMe , dérivés distannoxanes,...)^[12]. Les catalyseurs organométalliques donnent accès à du PHB isotactique à

partir de la (*R*) ou (*S*)-BBL^[13] alors que la *rac*-BBL donne accès à du PHB atactique^[14]. Pour la première fois et très récemment, des complexes d'yttrium ont permis d'accéder à du PHB syndiotactique à partir de la *rac*-BBL^[15].

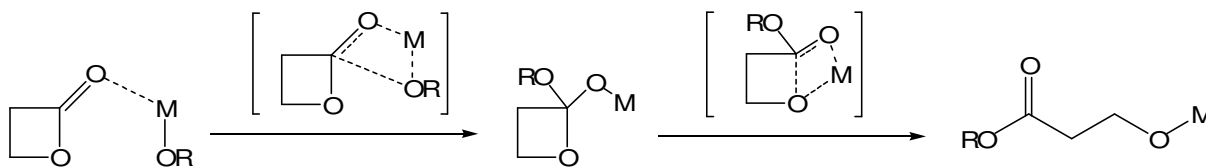


Figure 3.6 Mécanisme de coordination/insertion avec les β -lactones

L'organocatalyse est une voie alternative à l'utilisation de systèmes organométalliques. Avec ce type de catalyse, la ROP des β -lactones a fait l'objet de beaucoup d'études. Ces dernières ont commencé avec des travaux sur la polymérisation de la propiolactone (PPL) et de ses dérivés substitués en α (MPL, PVL)^[16]. Ils décrivent l'ouverture de cycle des β -lactones par voie nucléophile qui peut se faire grâce à de nombreuses molécules telles que les amines tertiaires, la pyridine (et ses dérivés) ou encore les phosphines. L'étape d'amorçage, précisément étudiée dans le cas des amines, met en jeu la formation d'un zwitterion grâce à une rupture O-alkyl de la β -lactone. La réaction peut ensuite continuer par une propagation qui met en jeu l'attaque d'un autre nucléophile mou, le carboxylate libéré lors de l'étape d'amorçage^[17] toujours par une rupture O-alkyl du cycle à 4 chaînons (figure 3.7).

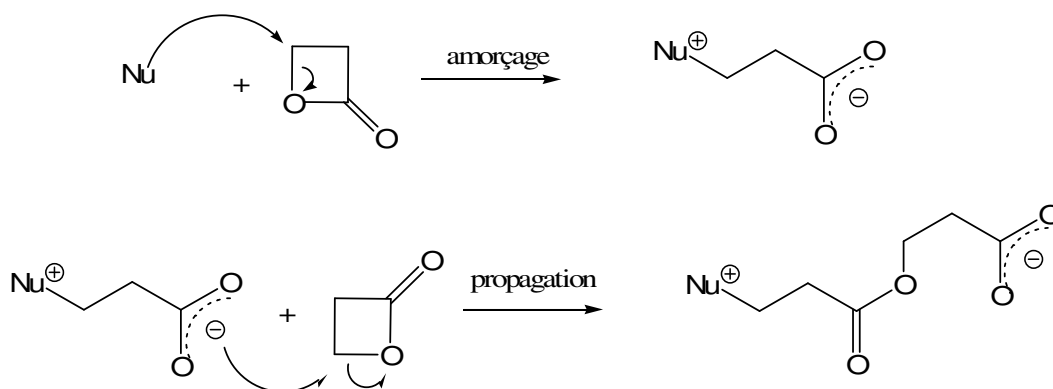


Figure 3.7 ROP nucléophile des β -lactones : amorçage avec les nucléophiles mous

Dans le cas de la ROP initiée par des amines tertiaires, l'analyse des extrémités du polymère par RMN ^1H a confirmé la formation d'un macrozwitterion^[18]. Les efforts récents réalisés en organocatalyse par Hedrick et son groupe ont permis de corroborer ce mécanisme de polymérisation quand des carbènes sont utilisés pour réaliser la polymérisation. Ces

nucléophiles permettent d'obtenir de façon contrôlée des PHB à partir de la β -butyrolactone. Un alcool/acide carboxylique joue alors le rôle d'amorceur dans un processus de polymérisation qui est vivant. Les masses molaires atteignent $35.000 \text{ g.mol}^{-1}$ avec une polymolécularité comprise entre 1,1 et 1,3^[19]. En absence d'amorceur, la ROP induit la formation de PHAs cycliques comme dans le cas du lactide^[20].

Avec les nucléophiles, des réactions secondaires de transfert de chaîne peuvent avoir lieu si un H acide est présent en α du carbonyle sur le monomère. Le caractère basique de l'amorceur peut provoquer une déprotonation qui entraîne la formation d'un anion acrylate (*figure 3.8*). Cet anion peut servir d'amorceur en attaquant un nouveau monomère ou attaquer l'extrémité positive d'un polymère en formation^[21]. On obtient finalement une distribution en taille des polyesters d'autant plus large que cette réaction a lieu.

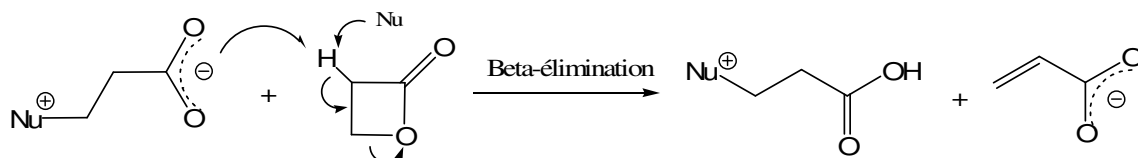


Figure 3.8 β -élimination des β -lactones : formation d'acrylate

La déprotonation n'a pas lieu sur les β -lactones di-substituées en α comme le PVL^[6a,22,23]. Ces monomères permettent d'obtenir des PHAs via un mécanisme à caractère vivant qui produit des distributions en taille très étroites (Le degré de polymérisation (Dp) correspond bien au rapport monomère/initiateur). L'étude cinétique de la polymérisation révèle l'influence positive de la gêne stérique apportée par les substituants en α : plus la taille de ces substituants augmente et plus les cinétiques de propagation sont élevées^[23,24]. De même, la polarité du solvant influence la propagation : moins le solvant est polaire et plus les cinétiques de propagation sont importantes^[25].

En ce qui concerne la ROP anionique des β -lactones, les carboxylates d'ammonium ou de potassium réalisent comme les amines une ouverture de cycle via un mécanisme de rupture O-alkyl du cycle à 4 chaînons. Ils ne génèrent pas beaucoup de β -élimination avec les monomères possédant un H acide car ils sont peu basiques. La quantité de déprotonation varie avec la nature du carboxylate et de son contre-ion^[26]. L'ouverture de cycle se fait avec inversion de configuration quand le C_β est un carbone asymétrique. Avec la β -butyrolactone (BBL) par exemple, la ROP à froid permet d'obtenir du PHB enrichi en fragments syndiotactiques (jusqu'à 60%) via un contrôle de bout de chaîne^[27] (*figure 3.9*).

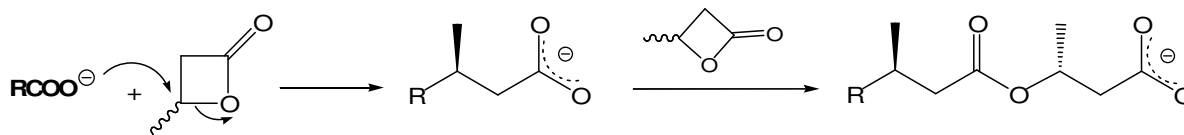


Figure 3.9 ROP de la BBL : contrôle de bout de chaîne

L'adjonction d'éther couronne ou de cryptant est parfois nécessaire pour pouvoir amorcer la ROP. Ces derniers améliorent la cinétique de polymérisation en augmentant la nucléophilie de l'anion^[28]. De façon spécifique, la propiolactone (PPL) donne accès à des polyesters via un mécanisme à caractère vivant quand l'amorçage se fait avec un acétate de potassium en présence d'éther couronne 18-6^[28,29]. Avec la β -butyrolactone ce processus vivant ne peut s'obtenir qu'en utilisant un amorceur particulier : le β -hydroxybutanoate de tétrabutylammonium en présence de cryptant 222, un cryptant spécifique à cet ammonium^[26d].

Quand des anions nucléophiles plus durs comme les carbanions^[30], les hydrures^[31] et les alcoolates^[32] sont utilisés comme amorceur, le mécanisme d'ouverture se fait exclusivement par rupture O-acyl, c'est à dire par attaque sur le site électrophile dur. Le mécanisme de la polymérisation qui suit cette ouverture a été sujet à controverses car l'incorporation de l'amorceur dans la chaîne n'a pas pu être mise en évidence^[33]. Jedlinski et son groupe ont démontré sur la base d'analyses de bout de chaîne effectuées par RMN et spectrométrie de masse que la ROP commence par la formation d'un hydroxyde qui devient le véritable amorceur de la polymérisation^[34] (figure 3.10).

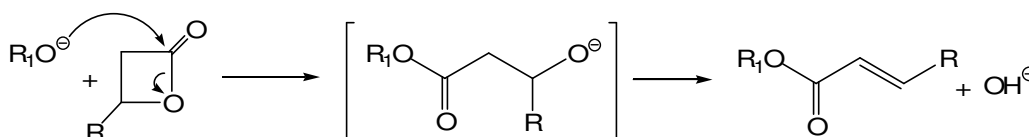


Figure 3.10 Amorçage avec les alcoolates : génération de l'hydroxyde in situ

Après sa formation, cet hydroxyde attaque un nouveau monomère sur le site électrophile dur et provoque une rupture O-acyl. La propagation a ensuite lieu avec l'extrémité carboxylate générée pendant cet amorçage (figure 3.11). La déshydratation par β -élimination intervient sur une partie des produits formés et on obtient un PHA qui possède soit une extrémité OH, soit une extrémité insaturée.

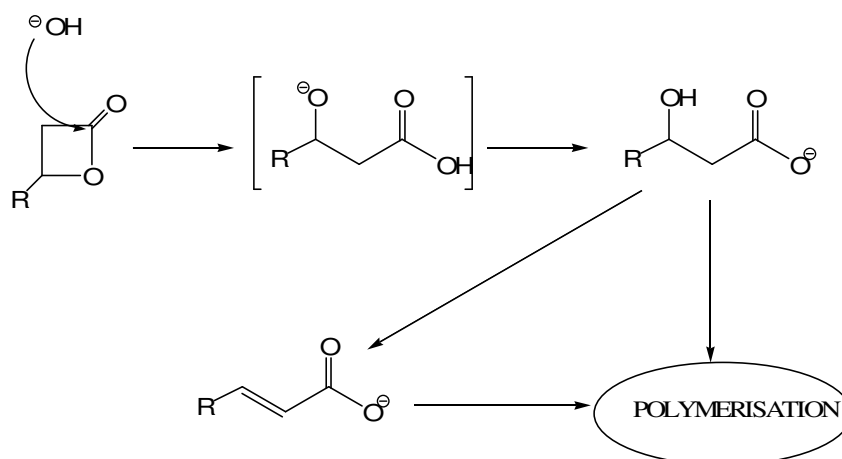


Figure 3.11 ROP des β -lactones : amorçage de l'hydroxide et propagation

Plus récemment et de façon plus anecdotique, un troisième type d'ouverture de cycle a été décrit : des anions potassium et sodium ont été utilisés comme amorceurs pour la ROP des β -lactones^[35,36]. Ces anions insolites sont présents dans des solutions métalliques obtenues en mélange avec un éther couronne ou un cryptant.

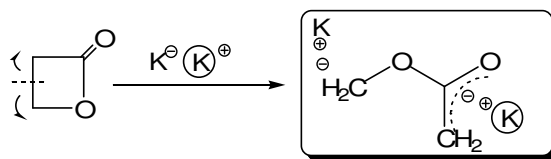


Figure 3.12 Scission α/β , formation de l'énolate carbanion

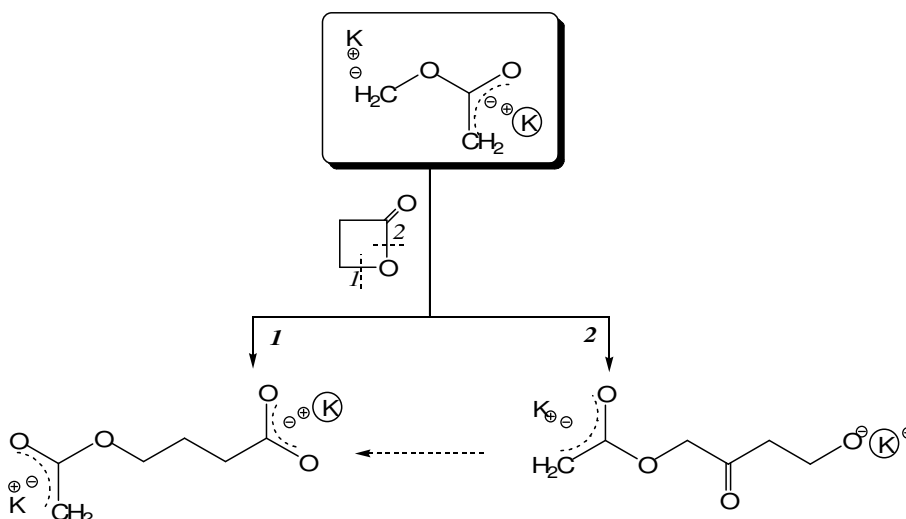


Figure 3.13 ROP amorcée par l'énolate carbanion

Les anions sodium et potassium sont des amorceurs qui possèdent une basicité très forte. Ils provoqueraient une rupture radicalaire au niveau du cycle des β -lactones : cette rupture de liaison, appelée scission α - β par *Jedlinski* formerait un énolate carbanion (*figure 3.12*). C'est cette molécule qui serait alors l'amorceur de la ROP des β -lactones. Le mécanisme de cette polymérisation a été déduit à partir d'analyses d'extrémités de chaînes effectuées en ESI/MS et en RMN ^1H ^[37]. La propagation se poursuivrait ensuite via un centre carboxylate (*rupture O-alkyl*) générée soit en une étape (*voie 1*) soit en deux étapes (*voie 2*) à partir de l'énolate carbanion (*figure 3.13*).

Avec les anions potassium, *Jedlinski* et son équipe obtiennent pour la ROP de la propiolactone des polymères de masse moléculaire élevée (M_n jusqu'à 180.000) via un processus de polymérisation qu'ils caractérisent de 'pseudo-vivant'^[35a,b]. Les extrémités alcoolates de potassium (*généré par la voie 2*) disparaissent complètement à un Dp de 25 et pourrait expliquer le contrôle obtenu^[37]. Tout le mécanisme de cette scission radicalaire ainsi que les résultats de polymérisation qui y sont associés ont récemment été remis en cause par *Grobelny* et son équipe. Les analyses de ces auteurs ne mettent pas en évidence de scission α - β : c'est une rupture O-acyl qui aurait lieu pendant l'étape d'amorçage avec les anions sodium et potassium^[38].

Pour le moment, la β -butyrolactone est le seul monomère qui amène à des PHAs β -substitués par ROP. Ces PHAs sont d'une importance particulière puisque ce sont des polymères naturels (*figure 3.1*) qui ont des propriétés physico-chimiques similaires à celles du polypropylène^[3]. A l'exception de la β -butyrolactone, la ROP des β -lactones substituées en β est limitée par l'encombrement stérique porté par le site électrophile mou, quelque soit le type d'amorceur nucléophile envisagé^[26c,39]. A l'heure actuelle, la fermentation est la seule voie d'accès industrielle à ces polymères recherchés^[1,5] mais la catalyse organométallique est prometteuse^[40].

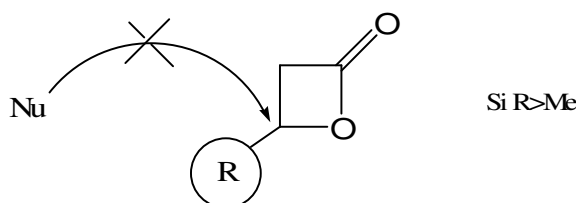


Figure 3.14 L'encombrement stérique sur le C_β limite très fortement la ROP

La difficulté majeure de la ROP des β -lactones réside encore dans l'accès synthétique aux monomères^[6]. Bien que des efforts croissants améliorent cette limitation^[41], beaucoup de

monomères sont encore difficiles d'accès et en particulier les formes énantiomériquement pures. Actuellement, c'est cette difficulté de synthèse qui limite l'essor de procédés chimiques industriels pour la production de PHAs par ROP.

2. Les β -OCA : apport en ROP ?

Les β -O-carboxyanhydrides (β -OCA) sont les équivalents à six chaînons des α -O-carboxyanhydrides à 5 chaînons (α -OCA) tels que le lacOCA ou le gluOCA^[42]. On peut imaginer par analogie avec ces α -OCA, une réaction de ROP qui permettrait la synthèse de PHAs via une décarboxylation des β -OCA (figure 3.15).

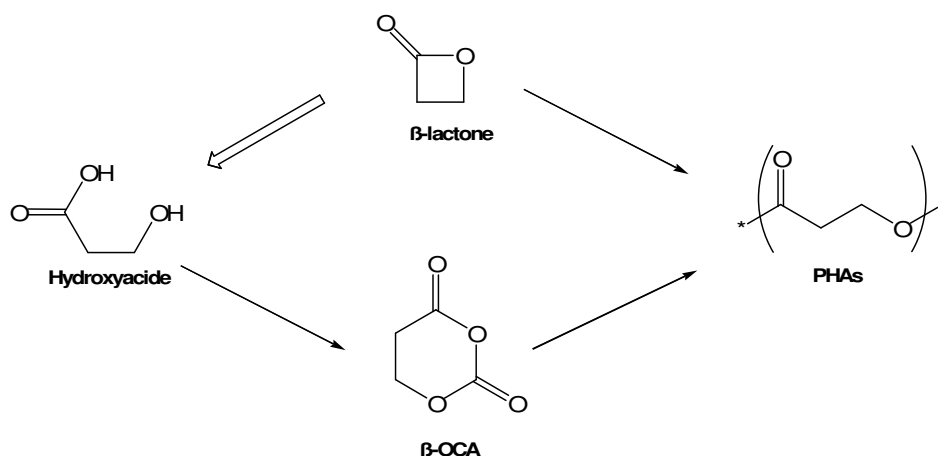


Figure 3.15 Les β -OCA, une alternative aux β -lactones ?

La synthèse de quelques β -OCA a déjà été décrite dans la littérature (tableau 3.0). Ces synthèses sont à chaque fois réalisées à partir de β -hydroxyacides sur lesquels une réaction de phosgénation cyclisante est mise en œuvre^[43,45].

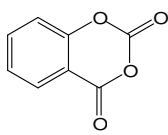
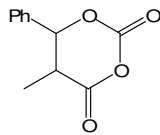
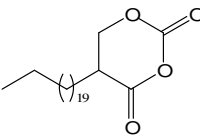
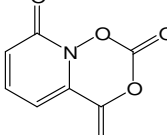
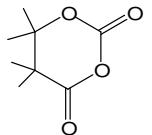
β -OCA					
Références	[43 ^a ,44,45 ^{a,c} ,46 ^{a,b,c}]	[45 ^d ,46 ^d]	[43 ^c]	[45 ^b]	[43 ^b]

Tableau 3.0 : 1,3-dioxane-2,4-diones à 6 chaînons déjà synthétisées avant ce travail de thèse

Pour ce faire, le phosgène ou ses dérivés sont utilisés (parfois en large excès) en association avec du charbon actif et des bases tertiaires telles que la TEA ou la pyridine. La réactivité du motif OCA dans le cycle à six chaînons a été explicitée vis à vis des amines^[43,45]

ou vis à vis d'autres nucléophiles^[44,46]. Il réagit dans tous les cas très facilement avec les nucléophiles car l'ouverture de cycle et l'élimination de CO_2 favorisent thermodynamiquement la réaction d'addition.

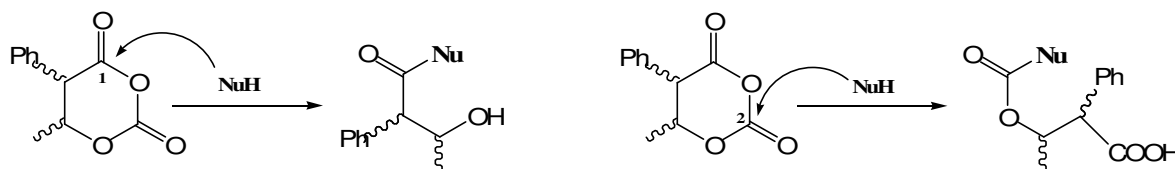


Figure 3.16 Les deux ouvertures de cycle possibles avec les β -OCAs

Deux sites électrophiles sont présents sur le motif OCA : le carbonyle de la fonction assimilée à un ester (*carbonyle 1* figure 3.16) et le carbonyle de la fonction assimilée à un carbonate (*carbonyle 2* figure 3.16). L'orientation sur l'un de ces sites pendant une addition d'addition dépend de la nature du réactif utilisé. Dans le cas des amines, la nucléophilie fait varier le site d'attaque : pour le β -OCA dérivé de l'acide salicylique, le produit d'attaque sur le *carbonyle 2* est isolé avec l'aniline^[45a] un nucléophile mou alors que la TEA, qui est un nucléophile dur, s'additionne sélectivement sur le *carbonyle 1* et provoque une décarboxylation^[43a].

A ce jour, un seul travail met en lumière la possibilité de ROP des β -OCA^[44]. En présence de PhONa , l'anhydride dérivé de l'acide salicylique polymérise en se décarboxylant. Les résultats publiés par Shiro et son équipe sont présentés ci-dessous (tableau 3.1).

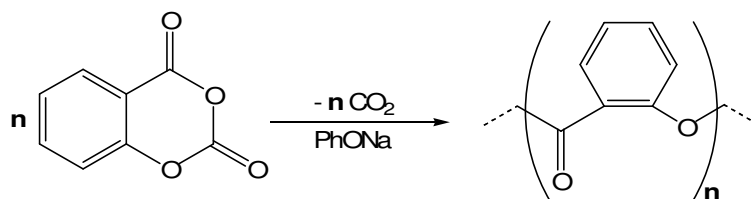


Figure 3.17 ROP de la β -OCA dérivé de l'acide acétylsalicylique [44]

Dp	Solvant	[Monomère] (mol/L)	Temp. (°C)	Temps (h)	Rendement (%)	M _w (VPO)	M _n (GPC) (M _w /M _n)
20	THF	0,3	TA	1,5	91	1960	-
20	THF	0,3	45	1,5	97	2190	-
20	THF	0,3	60	1,5	96	2270	-
50	Toluène	0,2	0	8	99	5010	5350 (1,2)
-	-	En masse	170	2,5	95	1010	-
20	Toluène	0,3	45	5	78	1570	-

Tableau 3.1 ROP de la β -OCA dérivé de l'acide acétylsalicylique [44]

La décarboxylation provoque un dégagement gazeux pendant la réaction de polymérisation. Il n'y a pas de précision sur le mécanisme mis en jeu, mais les auteurs suggèrent un processus vivant uniquement à partir de la masse molaire en nombre (M_n) obtenue pour l'une de leurs expériences (*tableau 3.1, ligne 4*). Cet exemple reste cependant limité car *Shiro* et ses collaborateurs n'ont obtenu que des macromolécules avec une masse molaire inférieure ou égale à 5000 et n'ont montré aucun contrôle lors de la ROP.

Dans ce travail, nous avons envisagé la synthèse de 3 β -OCA qui n'ont pas encore été décrits, pour évaluer leur potentiel en ROP. Si ces molécules donnaient accès à des polyhydroxyalkanoates par polymérisation, elles représenteraient une alternative à l'utilisation des β -lactones (*figure 3.18*).

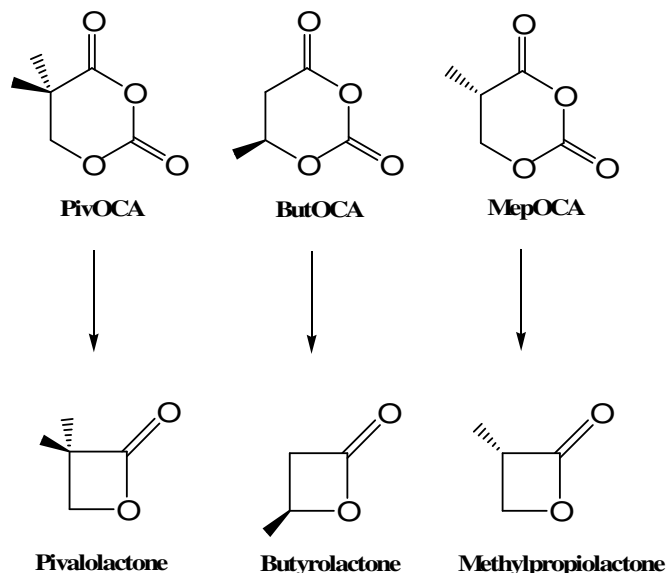


Figure 3.18 Les 3 β -OCAs envisagés pour ce travail

B. SYNTHÈSE DES β -OCA

Le premier des β -OCA envisagé, le PivOCA, est l'analogue de la β -lactone diméthylée en α , la pivalolactone. Le polyester dérivé de cette lactone est très cristallin et a surtout été étudié en ROP dans les années 60-70^[47]. L'absence de proton acide en α du motif OCA élimine la possibilité d'une β -élimination. D'après la littérature, la faible solubilité des polyesters obtenus avec cette lactone rend difficile le travail d'analyse (notamment pour la chromatographie). Malgré ces problèmes de solubilité, le recours récent à la technique du

MALDI-TOF a permis de mieux caractériser les produits de ROP quand la pivalolactone est amorcée avec des amines tertiaires^[48].

Le deuxième β -OCA envisagé, le ButOCA ne possède pas de substituant en α et porte un méthyle en β . Théoriquement, ce monomère devrait donner accès au PHB, le polyester naturel que l'on obtient à partir de la β -butyrolactone (*cf introduction de ce chapitre*). L'intérêt avec ce β -OCA est qu'il introduit une substitution sur le C_β . Cette substitution est un facteur limitant pour la synthèse des PHAs β -substitués via la ROP des β -lactones.

Le dernier monomère envisagé, le MepOCA, est l'analogue à 6 chaînons de l' α -méthylpropiolactone (MPL). La synthèse du polyester correspondant à cette β -lactone a été décrite avec différents catalyseurs^[49]. Ce β -OCA permettra d'évaluer l'influence du cycle à 6 chaînons en comparant directement sa réactivité à celle du lacOCA^[42].

La voie de synthèse générale pour ces trois molécules s'inspire de la littérature^[43,45] et des travaux réalisés au laboratoire sur les α -OCAs^[42]. En prenant l'hydroxyacide correspondant au monomère que l'on souhaite obtenir, nous allons réaliser une réaction de phosgénation cyclisante grâce au diphosgène. Ce réactif électrophile permet d'introduire un carbonyle supplémentaire sur une des extrémités de l'hydroxyacide. La base permet ensuite d'activer la cyclisation qui est favorisée par le départ d'une molécule de HCl.



Figure 3.19 Etape de phosgénation cyclisante qui donne accès aux β -OCAs

Comme avec les α -OCA, la réactivité particulière de chacun des hydroxyacides nécessite une mise au point du protocole expérimental afin de l'adapter au mieux à la synthèse des *O*-carboxyanhydrides.

1. Synthèse du 6,6-diméthyl-1,3-dioxolane-2,4-dione (PivOCA)

L'acide 3-hydroxy-2,2-diméthylpropionique sert de substrat de départ à la réaction de phosgénation cyclisante réalisée avec du diphosgène. Par analogie avec les α -OCA déjà synthétisés au laboratoire, nous avons d'abord réalisé cette réaction dans du THF avec de la

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (associé à des lavages au pentane) avant de pouvoir se conserver sans se dégrader au congélateur sous argon.

2. Synthèse de la 5-méthyl -1,3-dioxolane-2,4-dione (ButOCA)

Le sel de sodium correspondant à l'hydroxyacide de départ, le 3-hydroxybutyrate de sodium est disponible à bon marché en version racémique. La transformation de ce sel en hydroxyacide est conduite dans de l'eau avec de l'HCl. Nous avons adopté avec cet hydroxyacide purifié la même stratégie de synthèse que pour le PivOCA (*figure 3.21*).

Dans un premier temps, nous avons mis à réagir cet hydroxyacide dans le THF à reflux avec le diphosgène en présence de charbon actif. De cette façon, nous obtenons quantitativement un intermédiaire chloroformiate qui a été caractérisé grâce à des analyses RMN ^1H et RMN ^{13}C . Le proton présent en β sur l'hydroxyacide qui résonne à 4,42 ppm se déblinde dans l'intermédiaire chloré à 5,29 ppm en RMN ^1H . De plus, un deuxième carbonyle est apparu à 149 ppm dans le produit de réaction en RMN ^{13}C .

Dans un deuxième temps, nous avons mis à réagir cet intermédiaire chloré avec un équivalent de TEA pour le cycliser. Avec cette base, le milieu réactionnel devient noir très rapidement. La RMN ^1H des produits de réaction nous indique la présence de trois signaux à 7,11 ppm, 5,94 ppm et 1,94 ppm qui ont été assignés à l'apparition d'acide crotonique par β -élimination. Ce produit non voulu est confirmé par RMN ^{13}C où l'on constate la disparition d'un signal carbonyle et l'apparition de deux signaux dans la zone des carbones insaturés à 149 ppm et 121 ppm (*figure 3.21b*).

Formation de l'intermédiaire

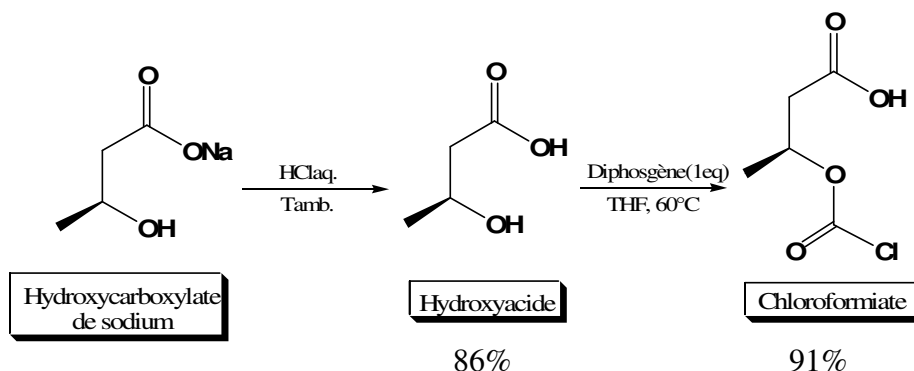


Figure 3.21a Synthèse du chloroformiate

La β -élimination de l'intermédiaire chloré peut être évitée en utilisant comme base de la DIEA supportée sur du polystyrène (PSDIEA). La réaction de cyclisation dure alors plus longtemps mais permet de synthétiser proprement le ButOCA que l'on caractérise en RMN ^1H grâce au blindage du CH_β à 4,56 ppm et aux deux carbonyles observés en RMN ^{13}C à 162 ppm et 145 ppm. Curieusement, la DIEA non supportée réagit comme la TEA.

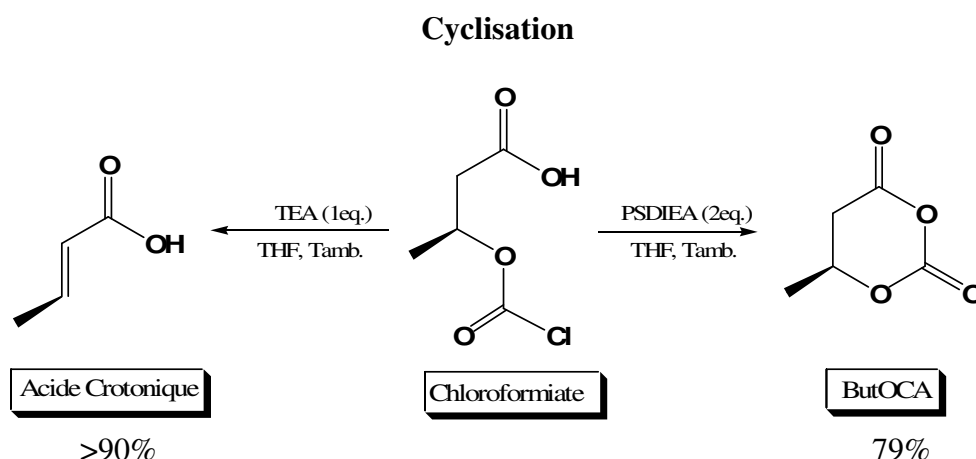


Figure 3.21b Synthèse du ButOCA à partir du chloroformate

Finalement, nous avons réussi à obtenir le ButOCA avec un rendement de 72% à partir de l'acide 3-hydroxybutyrique. En version racémique, cette synthèse amène à une huile qui n'a pas pu être cristallisée. La température provoque une dégradation rapide de l'OCA qui se conserve difficilement même au congélateur. Il a fallu utiliser du (*S*)-3-hydroxybutyrate de sodium pour arriver à une poudre électrostatique qui se purifie par recristallisation dans un mélange CH_2Cl_2 /Pentane.

3. Synthèse de la 6-méthyl-1,3-dioxolane-2,4-dione (MepOCA)

Comme dans le cas du ButOCA, l'hydroxyacide nécessaire à la synthèse de ce β -OCA n'est pas un produit commercial. Son équivalent estérifié et énantiomériquement pur, le (*S*)-3-hydroxy-2-méthylpropanoate de méthyle est disponible commercialement à un coût modéré. Sa transformation en hydroxyacide via une hydrolyse est décrite dans la littérature^[51]. Cette réaction s'effectue en milieu biphasique ($\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$) avec du LiOH à température ambiante. Après acidification, le milieu réactionnel est évaporé à sec puis extrait avec de l'éther. Nous avons alors mené la stratégie de synthèse établie avec le PivOCA.

L'hydroxyacide que l'on obtient réagit très bien avec un équivalent de diphosgène dans le THF à reflux et en présence de charbon actif. Après trois heures, la réaction est quantitative et

nous caractérisons un intermédiaire chloroformiate grâce aux analyses RMN. En effet, en RMN ^1H le produit de réaction possède un $\text{CH}_2\beta$ à 4,45 ppm déblindé par rapport à celui présent dans l'hydroxyacide à 3,75 ppm. De plus, un carbonyle supplémentaire est caractérisé en RMN ^{13}C à 150 ppm, ce qui confirme la carbonylation (*figure 3.22*).

De la même manière que pour le ButOCA, l'intermédiaire chloré se cyclise avec deux équivalents de PSDIEA à température ambiante et conduit au MepOCA. En RMN ^1H , le $\text{CH}_2\beta$ de cette molécule résonne à 4,28 ppm et l'on retrouve le déplacement des carbonyles du motif OCA à 165 ppm et à 145 ppm en RMN ^{13}C . La β -élimination intervient dans cette étape de cyclisation si une amine non supportée est utilisée.

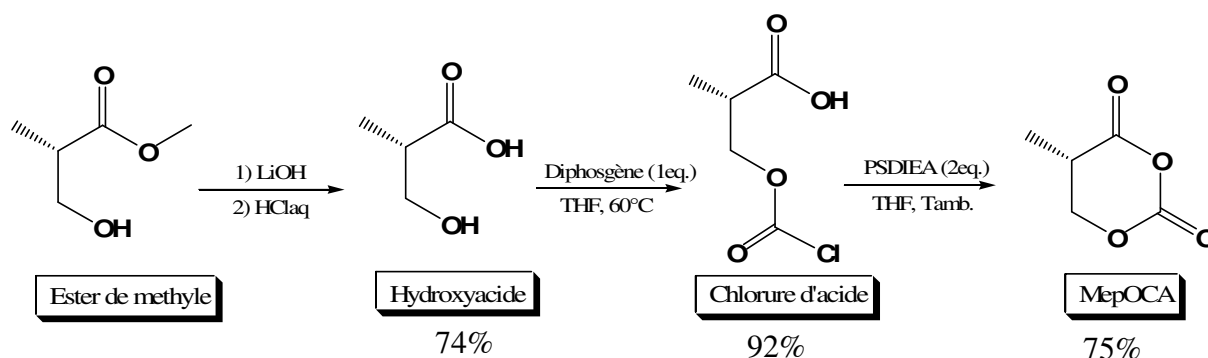


Figure 3.22 Synthèse du MepOCA

Le MepOCA a pu être synthétisé avec un rendement de 69% à partir de l'hydroxyacide purifié. Ce monomère sous forme énantiomériquement pure précipite et sa recristallisation se réalise dans le CH_2Cl_2 . A la chaleur, le MepOCA est plus stable que le ButOCA et ce monomère se conserve très bien au congélateur.

4. Diffraction aux rayons X

Chacun de ces monomères a permis de former des cristaux monoclonaux. Grâce à la technique de diffraction des rayons X nous avons ainsi eu accès aux structures de chacun d'eux.

La structure du PivOCA (*figure 3.23*) nous indique que le motif OCA forme un plan avec le C_α qui porte les deux substituants méthyle. Un de ces substituants est en axial par rapport à ce plan et l'autre en équatorial. Le C_β est en dehors du plan de manière à permettre le positionnement précédemment mentionné de ces méthyles. On voit ainsi que l'une des 2 faces d'attaque sur le carbonyle de la fonction ester est fortement encombrée par la substitution en axial.

La structure du (*S*)-ButOCA (*figure 3.24*) nous révèle que comme dans le cas du PivOCA, le motif OCA est plan. La substitution en β est en position équatoriale et met hors du plan le CH_2 en α du motif oxygéné. Contrairement au PivOCA, aucune des faces de cette structure n'est encombrée en cas d'attaque nucléophile.

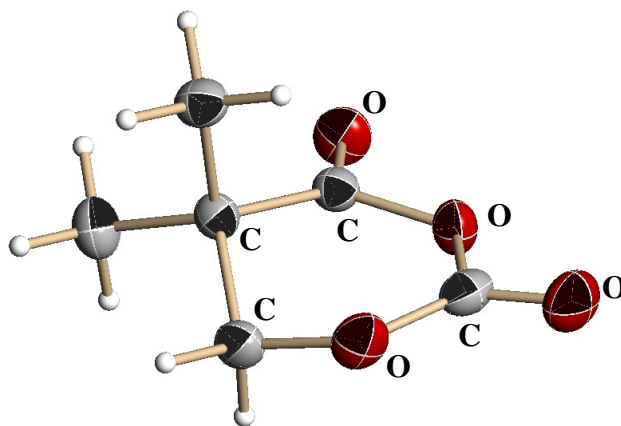


Figure 3.23 Structure obtenue par diffraction aux rayons X du PivOCA

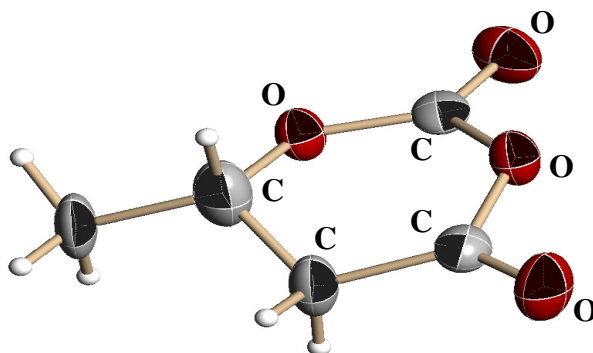


Figure 3.24 Structure obtenue par diffraction aux rayons X du (*S*)-ButOCA

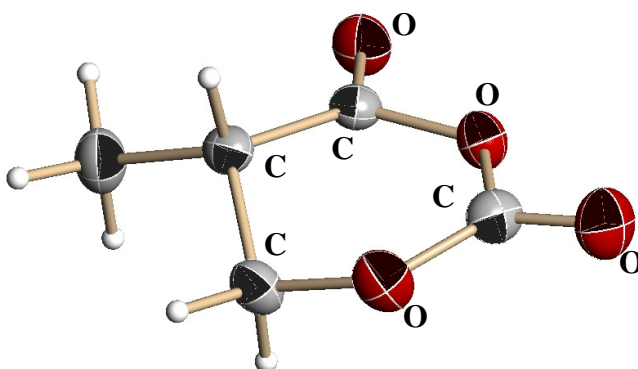


Figure 3.25 Structure obtenue par diffraction aux rayons X du (*S*)-MepOCA

Enfin, la structure du (*S*)-MepOCA (*figure 3.25*) nous montre sans surprise que la substitution méthyle présente sur le C_β se place dans le plan équatorial par rapport au cycle. Le motif OCA contrairement aux deux premières β -OCAs n'est pas tout à fait plan. Comme

dans le cas du (*S*)-ButOCA, aucune des faces n'est encombrée si une attaque nucléophile devait avoir lieu sur cette molécule. Curieusement, le cycle adopte une conformation légèrement bateau qui n'est normalement pas favorable énergétiquement.

C. POLYMERISATION DES β -OCA

Les études de ROP effectuées sur le lacOCA et sur le gluOCA^[42] ont permis d'identifier le système de polymérisation adéquat pour polymériser les monomères possédant un motif OCA : le système DMAP/alcool est efficace avec ces α -OCA et permet de produire des polyesters de façon contrôlée. Nous avons voulu voir s'il était possible d'étendre l'utilisation de ce système catalytique aux β -OCA pour obtenir des PHAs. Pour cela, nous avons réalisé des ROP avec chacun des monomères précédemment synthétisés et nous avons caractérisé les produits de réaction grâce à des analyses RMN et grâce à des chromatographies d'exclusion stérique (SEC). Dans certains cas, les résultats ont été approfondis avec des analyses effectuées par spectrométrie de masse soit grâce à la technique d'électrospray (ESI) soit grâce à la technique de MALDI-TOF.

1. ROP du PivOCA

Nous avons étudié dans un premier temps la polymérisation du PivOCA qui ne possède pas de proton labile en α du motif *O*-carboxyanhydride. Nous avons réalisé sa ROP en le diluant à 1 M dans du CH_2Cl_2 et à température ambiante. La réaction commence quand on ajoute la solution contenant l'alcool amorceur et la DMAP. Comme avec les α -OCA, au bout de quelques secondes, nous observons un dégagement gazeux abondant dans le milieu réactionnel. Les résultats obtenus avec trois alcools, le pentanol, le néopentanol et l'alcool benzylique sont présentés dans le tableau ci-dessous (*tableau 3.2*).

Alcool/Catalyseur	Dp_{théorique}	Temps (min)	Conversion	M_n (SEC)
<i>Pentanol/DMAP</i>	20	15	>95%	<1000
<i>Néopentanol/DMAP</i>	20	15	>95%	<1000
<i>BenzOH/DMAP</i>	20	15	>95%	<1000
- /DMAP	-	15	>95%	<1000
<i>MeOK (18-crown-6)</i>	10	4320	>99%	<1000
<i>MeONR₄</i>	10	1440	>90%	<1000

Tableau 3.2 Tests de ROP effectués avec le PivOCA

Pour ces trois alcools, des conversions quantitatives sont obtenues au bout de quelques minutes. Ces conversions sont établies à partir de la disparition du singlet correspondant aux deux méthyles du monomère à 1,38 ppm sur le spectre RMN ^1H . Sur le spectre réalisé après la ROP amorcée à l'alcool benzylique, un multiplet à 5,15 ppm nous indique que l'alcool s'est additionné à un carbonyle (*figure 3.26*) car le CH_2 en α résonne normalement à 4,5 ppm. La multiplicité de ce signal met en évidence un amorçage complexe car le signal CH_2 devrait nous donner un singlet. Le degré de polymérisation (Dp_{RMN}) peut être calculé à partir de ce spectre RMN ^1H en comparant l'intégration du signal d'amorçage avec le multiplet à 4,13 ppm qui est assigné au CH_2 du polymère. Ce Dp a une valeur de 16, une valeur inférieure au degré de polymérisation théorique de 20 (*Tableau 3.2*) correspondant au rapport monomère/alcool benzylique. Cet amorçage est vérifié dans le cas du pentanol et du néopentanol à partir du signal des CH_3 présents en dessous de 1 ppm qui ne disparaît pas après la purification des macromolécules.

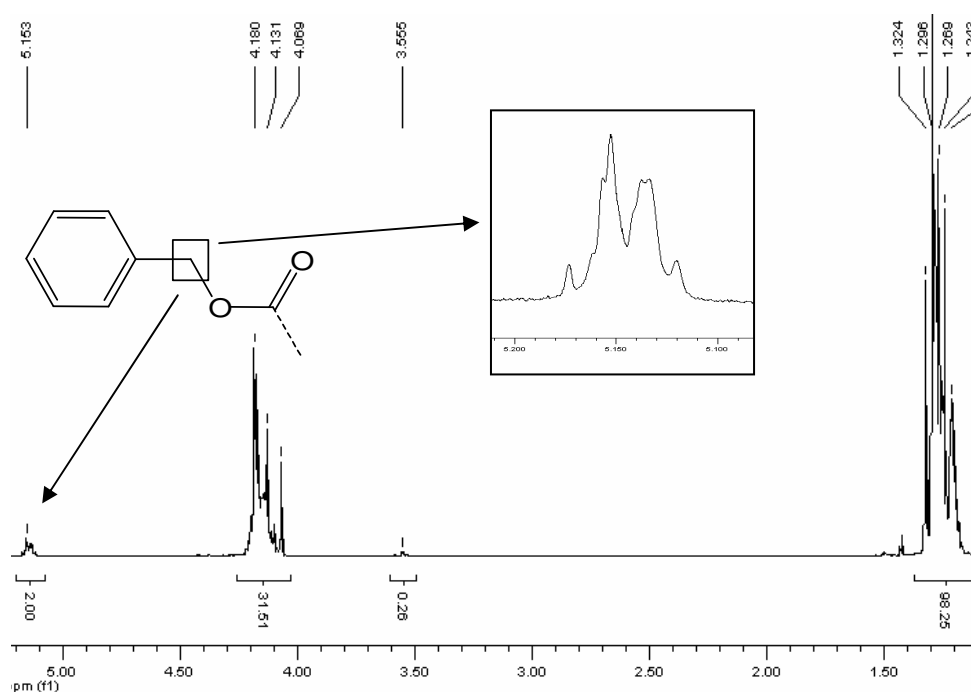


Figure 3.26 Spectre RMN ^1H des produits de la ROP du PivOCA amorcée à l'alcool benzylique

Pour chacun des alcools, les analyses SEC ne font pas apparaître de polymère. Les masses molaires calculées à partir des chromatogrammes sont inférieures à 1000 et correspondent à un degré de polymérisation inférieur à 5. Après purification par lavage acide (HCl 0,1 M aqueux) et par précipitation avec du méthanol, le bilan massique de la polymérisation est de 92% par rapport à la masse du monomère engagé 'décarboxylé'. Ces

deux étapes ne modifient ni les analyses SEC ni les spectres RMN ^1H que nous avons obtenus.

Des analyses de spectrométrie de masse avec la technique d'électrospray (ESI) ont été menées sur les oligomères obtenus après l'étape de précipitation (*figure 3.27*). Les spectres de masse révèlent que l'on récupère deux populations d'oligomères. Chacune de ces populations indique que l'on a effectué une ROP durant laquelle le monomère s'est décarboxylé car il y a un espacement de $\Delta m/z = 100$ entre les pics de masse.

La population avec les signaux $m/z = 144, 244, 344, 444$ (*figure 3.27*) correspond à des oligomères cycliques possédant un incrément de masse de +44. Cet incrément de masse correspond à une molécule de CO_2 . La formation de ce type cycle est déjà décrite et peut être obtenue à partir de la pivalolactone^[52] sans cet incrément de masse. La population avec les signaux $m/z = 262, 362, 462, 562$ et 662 correspond à la première population mentionné ci-dessus + $\Delta m/z = 18$, c'est-à-dire une molécule d'eau (*figure 3.27*).

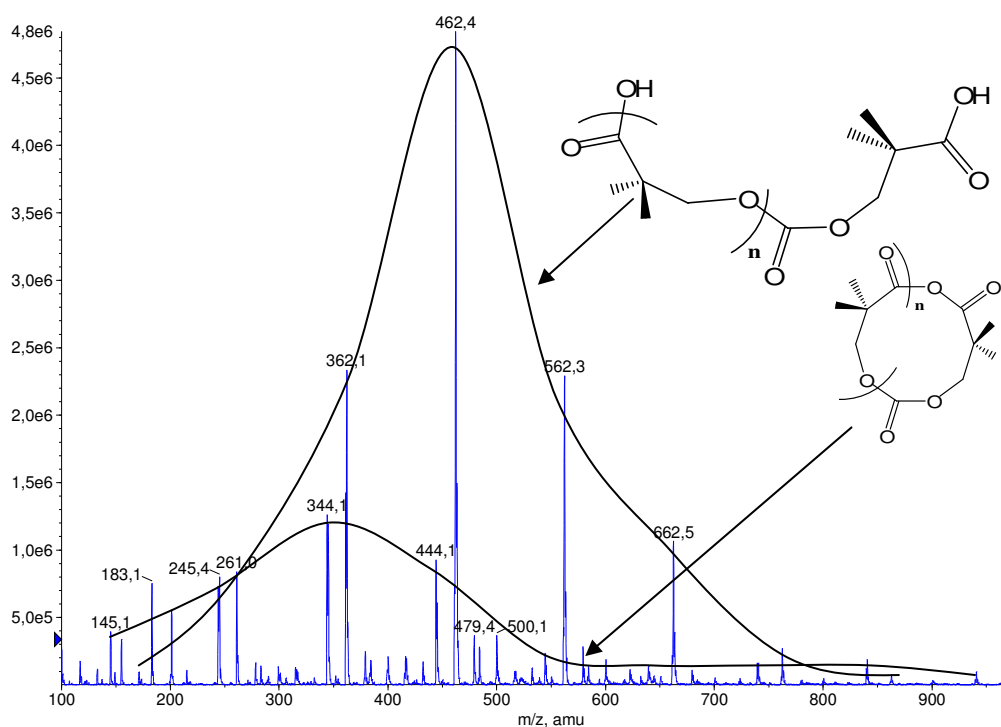


Figure 3.27 Spectre de masse obtenu par ESI sur les produits purifiés de la ROP du PivOCA amorcée au pentanol

Malgré l'incorporation vérifiée de l'alcool en RMN ^1H , nous n'avons pas identifié la présence d'amorçage sur le spectre de masse. La présence de ces 2 populations non attendues nous suggère que le Dp_{RMN} a été surestimé. L'alcool a sûrement été incorporé dans une population d'oligomères qui n'a pas été révélée par nos analyses de spectrométrie de masse.

Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer la présence de ces deux populations d'oligomères : le mécanisme le plus plausible consiste à imaginer la formation d'un intermédiaire qui peut cycliser facilement. Cet intermédiaire pourrait être une espèce zwitterionique générée par l'attaque de la DMAP sur le PivOCA (figure 3.28). Cet intermédiaire acylpyridinium est le produit de la première étape du mécanisme nucléophile que nous avons décrit avec précision pour le lacOCA (cf premier chapitre de ce travail de thèse).

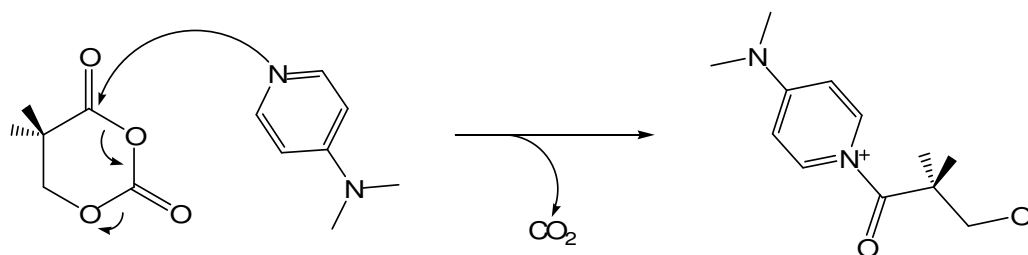


Figure 3.28 Attaque nucléophile de la DMAP sur le PivOCA : formation de l'acyl pyridinium

Après sa formation, nous pouvons imaginer que l'extrémité alcoolate de l'acylpyridinium réagit sur un nouveau monomère avec un problème de chimiosélectivité qui intervient quand l'alcoolate attaque le motif OCA (figure 3.29).

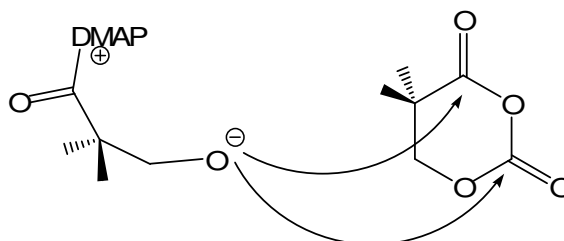


Figure 3.29 Attaque nucléophile de l'alcoolate sur les deux sites électrophiles du PivOCA

Une attaque sur le carbonate termine alors la propagation et l'on se retrouve avec une molécule zwitterionique qui peut cycliser (figure 3.30, on obtient notre première population).

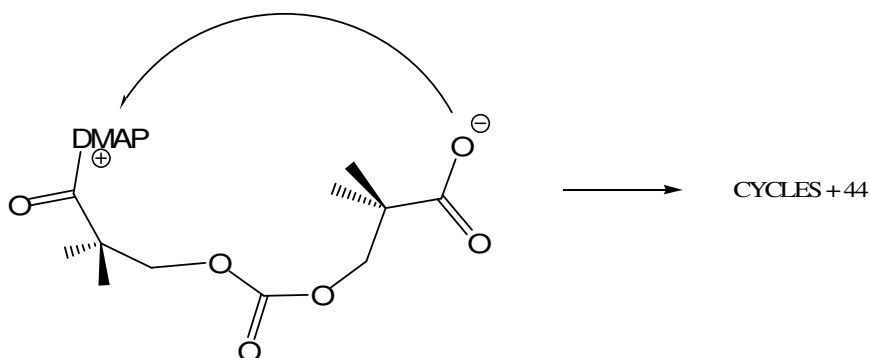


Figure 3.30 Cyclisation par attaque du carboxylate sur le pyridinium

Si le zwitterion est mis en contact avec beaucoup d'eau, comme lors de l'étape de lavage HCl aqueux, la DMAP est déplacée par une molécule d'eau (*figure 3.31*).

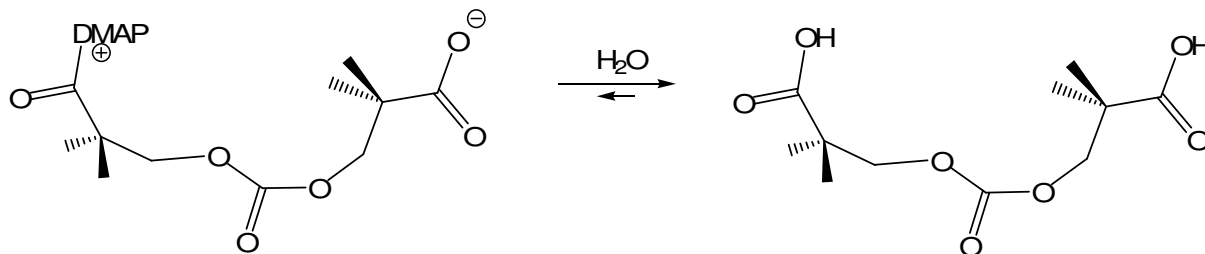


Figure 3.31 Déplacement de la DMAP par un excès d'eau

En réalisant une ROP sans alcool amorceur nous obtenons les mêmes spectres de masse. Ces résultats expérimentaux appuient le mécanisme que nous avons proposé qui ne met à aucun moment en œuvre une attaque nucléophile de l'alcool.

Inspirés par les travaux sur les β -lactones et pour aller plus loin dans la ROP du PivOCA, des amorceurs anioniques tels que les alcoolates ou les carboxylates ont été testés. La seule étude de ROP menée sur un β -OCA a utilisé ce type d'amorceur (*tableau 3.1*). Les résultats que nous avons obtenus avec ces anions nucléophiles sont présentés dans le tableau récapitulatif des tests de polymérisation (*tableau 3.2*). Quelque soit le contre-ion utilisé, la réactivité du PivOCA est très faible : dans le cas de MeOK par exemple, la ROP a duré 3 jours malgré l'activation apportée par un éther couronne. Nous avons obtenu un meilleur résultat avec le méthanolate de tétrabutylammonium : il faut 24h pour arriver à une conversion presque quantitative quand on met en œuvre un $Dp_{théorique}$ de 10. Dans le cas des carboxylates, les réactivités sont si faibles que sans chauffage, il a été impossible d'arriver à conversion complète. Avec les amorceurs anioniques, nous obtenons de nouveau des oligomères en SEC montrant que dans le cas du PivOCA, il n'a pas été possible de reproduire les résultats de Shiro et de son groupe^[44].

L'origine des problèmes de polymérisabilité que nous avons rencontrés est sûrement liée à la réactivité du PivOCA lui même et dépend manifestement peu du système catalytique utilisé. Nous avons constaté que sur la structure de ce monomère (*figure 3.21*), les deux groupements méthyles en α du motif *O*-carboxyanhydride encombraient l'attaque sur la fonction assimilée à un ester. L'attaque sur la fonction assimilée à un carbonate est une réaction de terminaison qui empêche la formation de polyester. Nous nous sommes donc tournés vers un β -OCA qui ne possède pas de substitution sur le carbone en α , le (*S*)-ButOCA.

2. ROP du (S)-ButOCA

De la même manière que pour le PivOCA, la polymérisation à l'aide d'un système DMAP/alcool a été explorée avec le (S)-ButOCA. Nous avons effectué la ROP à température ambiante avec une concentration à 1 M de monomère dans le CH_2Cl_2 . Nous avons choisi l'alcool benzylique comme amorceur à un degré de polymérisation théorique de 20. Comme dans le cas des α -OCA, un dégagement gazeux se produit pendant la polymérisation.

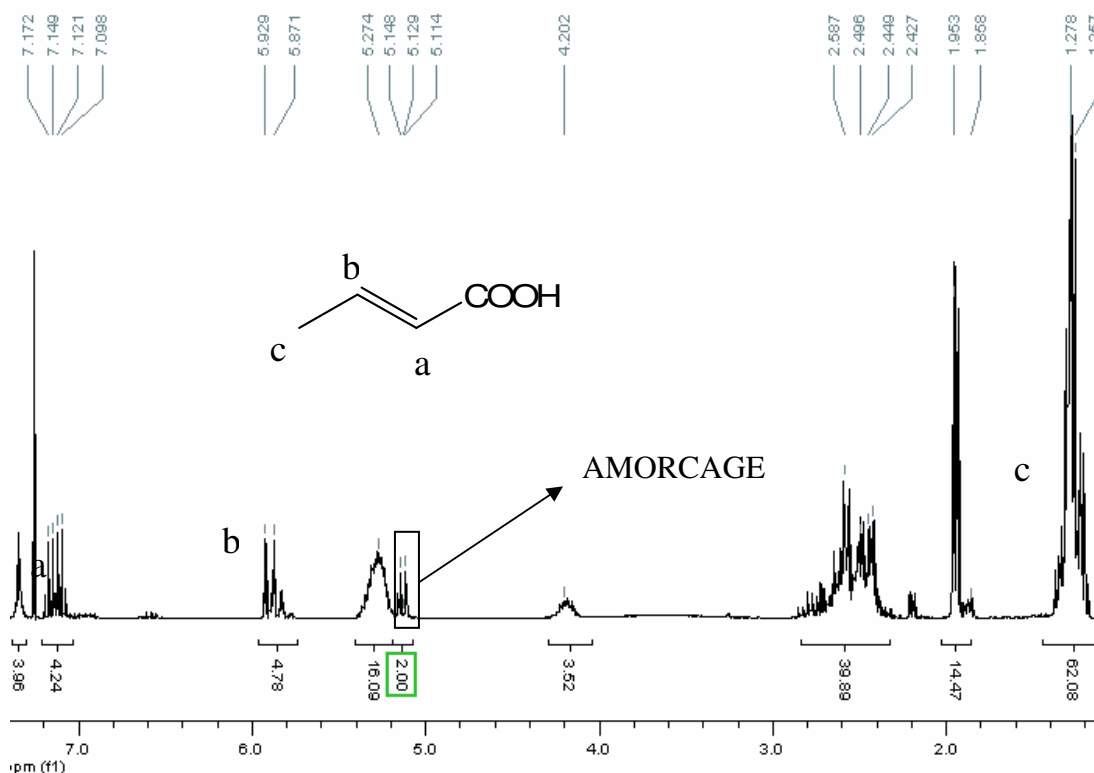


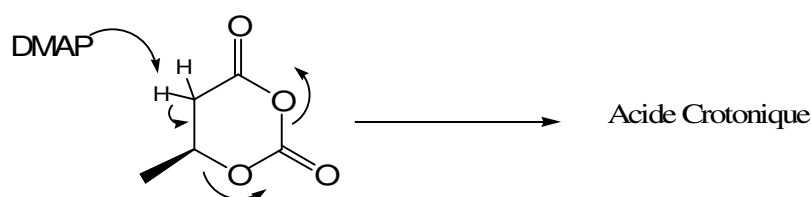
Figure 3.32 Spectre RMN ^1H des produits de la ROP du (S)-ButOCA amorcée à l'alcool benzylique

La RMN ^1H nous permet de vérifier la conversion de réaction en estimant la disparition du doublet à 1,53 ppm correspondant au méthyle porté par le ButOCA. Quand cette conversion est quantitative (figure 3.32), nous constatons la formation d'acide crotonique. Les signaux à 7,12 ppm, à 5,91 ppm et à 1,91 ppm sont en effet assignés à cette molécule qui peut aussi apparaître pendant la synthèse du ButOCA (cf paragraphe synthèse). La quantité de ce sous-produit est significative et les intégrations en RMN ^1H nous indiquent que plus de 20% du monomère engagé a subi une β -élimination.

Comme dans le cas de la ROP du PivOCA, un signal multiplet à 5,12 ppm est révélé sur le spectre RMN ^1H . Il correspond au $\text{CH}_2\text{-O}$ de l'alcool benzylique après son addition sur le

β -OCA. La multiplicité de ce signal reflète un amorçage multiple et les analyses effectuées par SEC sur cet échantillon ne montrent pas la formation de polymère.

Nous avons mis en œuvre une deuxième ROP avec un degré de polymérisation théorique plus élevé ($D_p = 40$) afin de vérifier les résultats que nous venons d'obtenir. Les analyses SEC dans ce deuxième cas ne nous montrent toujours pas la formation de polymère et nous avons formé 24% d'acide crotonique à conversion complète (tableau 3.3).



Alcool	Dpthéorique	Temps	Conv.	Acide crotonique	M_n
<i>BenzOH</i>	20	15 min.	>95%	21%	<1000
<i>BenzOH</i>	40	15 min.	>95%	24%	<1000

Tableau 3.3 ROP du (*S*)-ButOCA amorcé avec l'alcool benzylique

Le (*S*)-ButOCA est instable chimiquement et sa crotonisation en présence d'une base est difficile à éviter. Sa synthèse est difficile et sa conservation très mauvaise. Devant ces résultats peu encourageants, nous n'avons pas mené d'autres tests de ROP avec ce β -OCA. Nous avons décidé de tester notre dernier monomère, le MepOCA, qui est, avec une seule substitution méthyle en α , à l'équilibre entre les problèmes d'encombrement identifiés pour le PivOCA et les problèmes de β -élimination identifiés avec le ButOCA.

3. ROP du (*S*)-MepOCA

A l'instar des deux premiers β -OCA, la ROP avec un système DMAP/alcool a été mise en œuvre avec le MepOCA. Nous avons solubilisé le monomère à 1 M dans le CH_2Cl_2 puis nous avons lancé la polymérisation en ajoutant une solution contenant l'alcool et la DMAP. Trois alcools ont été utilisés pour réaliser nos expériences afin de voir si leur nature avait une influence dans cette réaction. Les résultats que nous avons obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous. Nous avons établi les conversions avec la RMN¹H en estimant la disparition du signal à 3 ppm correspondant au CH présent sur le monomère. Après chaque

test de ROP, nous avons mené des analyses par SEC afin de caractériser la masse moléculaire des produits de réaction.

Alcool	Dp _{théorique}	Temps (min)	Conversion	M _n	PDI
Pentanol	20	15	>95%	1050	1,37
Néopentanol	20	15	>95%	1200	1,58
BenzOH	20	15	>95%	1150	1,47
BenzOH	40	15	90%	1420	1,32
BenzOH	80	45	>95%	1630	1,39

Tableau 3.4 ROP du (S)-MepOCA à l'aide du système DMAP/ROH

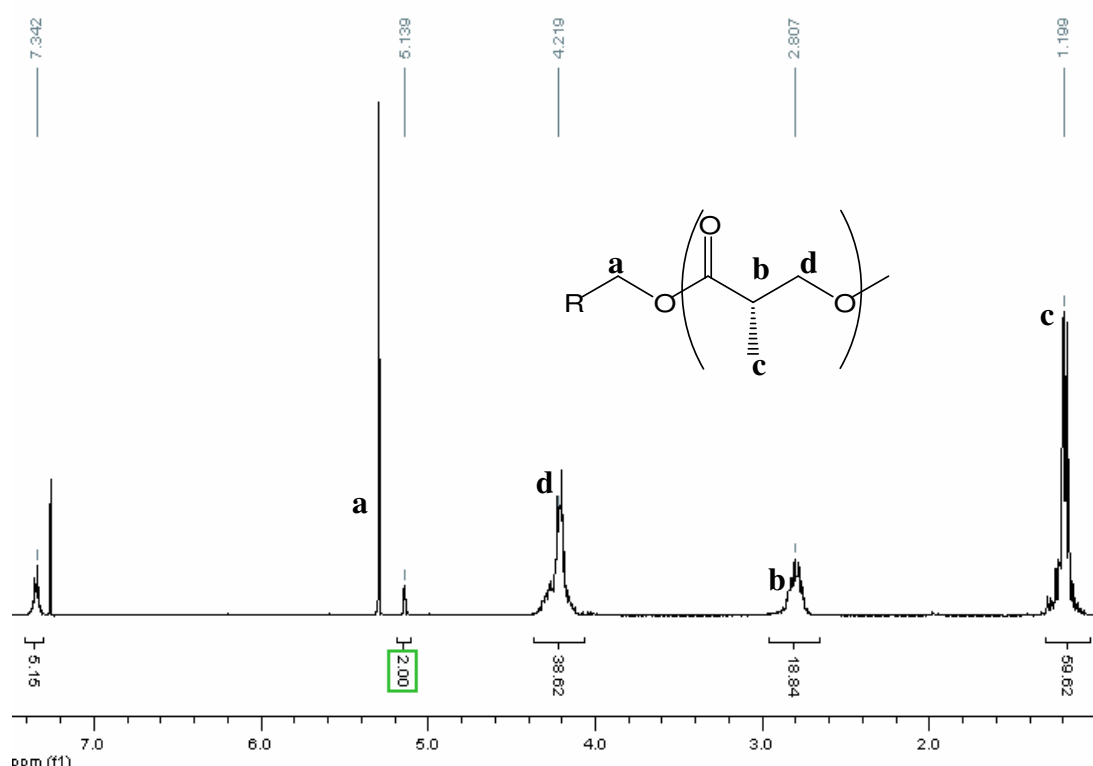


Figure 3.33 Spectre RMN¹H des produits de la ROP du (S)-MepOCA amorcée à l'alcool benzylique

En quelques minutes, les conversions sont quantitatives avec les trois alcools. La RMN ¹H des produits de réaction dans le cas de l'alcool benzylique nous révèle que ce dernier a amorcé la ROP (figure 3.33). Le CH₂ présent en α de la fonction alcool résonne à 5,13 ppm et forme un singulet qui indique que l'amorçage s'est fait proprement. Le degré de polymérisation établi à partir de ce signal (19) est en accord avec le Dp_{théorique} de 20. Aucune insaturation n'est apparue pendant la ROP ce qui nous indique que la MepOCA résiste à la réaction de β -élimination en présence catalytique de DMAP.

Les analyses SEC nous révèlent uniquement la formation d'oligomères : les masses molaires en nombre (M_n) sont faibles et les polymolécularités sont relativement élevées. Dans

le cas de l'alcool benzylique, nous avons tenté des $Dp_{théorique}$ plus importants pour évaluer l'influence de ce rapport sur les masses moléculaires obtenues après polymérisation. Sur les chromatogrammes correspondant à ces essais, nous constatons que le rapport monomère/amorceur a très peu d'influence sur la masse molaire en nombre (M_n) du polyester que l'on forme (*tableau 3.4*). Cette dernière augmente mais faiblement en comparaison à ce que l'on pourrait attendre.

Pour approfondir le mécanisme de la ROP du MepOCA, nous avons mené des expériences de spectrométrie de masse avec la technique de MALDI-TOF dans le cas d'un amorçage à l'alcool benzylique. Pour cela, plusieurs matrices et plusieurs sources de cations ont été comparées. Nous avons obtenu les meilleurs résultats en utilisant le dithranol (matrice) en association avec du NaI (source de cation). Nous avons obtenu un spectre de masse qui révèle la présence de deux populations de polymères (*figure 3.34*).

La première de ces populations correspond à des oligomères cycliques de faible masse (*figure 3.34*). A des masses moléculaires plus élevées, une population de polyméthylpropiolactone amorcée par l'alcool benzylique est mise en évidence jusqu'à $m/z = 3000$. La masse de ce polyester nous indique qu'il y a un incrément de masse de $\Delta m/z = +44$ par rapport au polyester possédant une extrémité OH. Ce Δm qui correspond à la masse d'une molécule de CO_2 doit provenir de la non décarboxylation d'un monomère pendant la ROP.

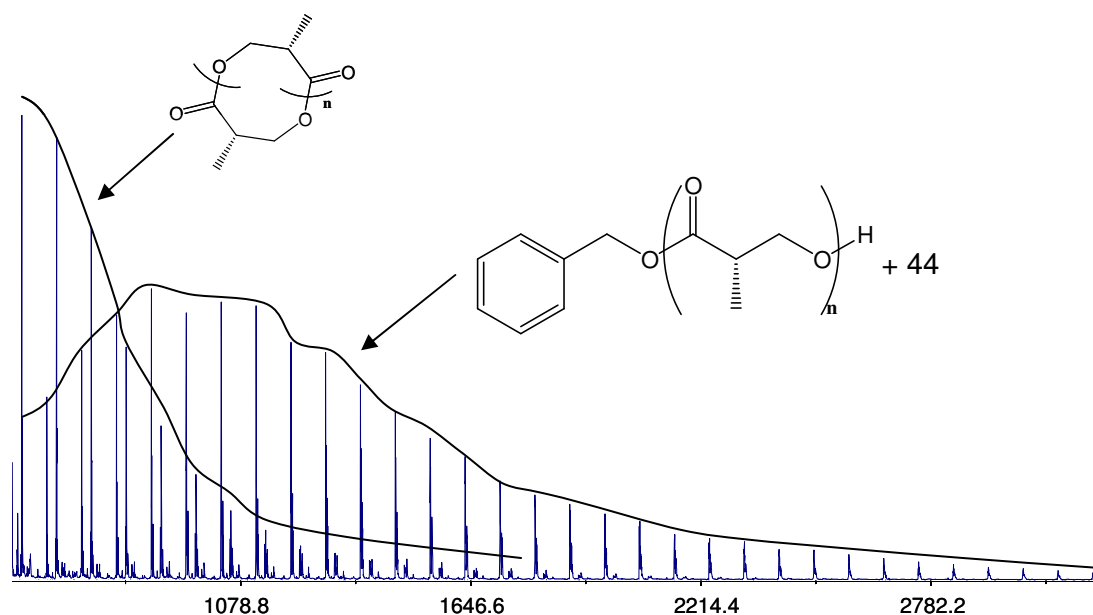
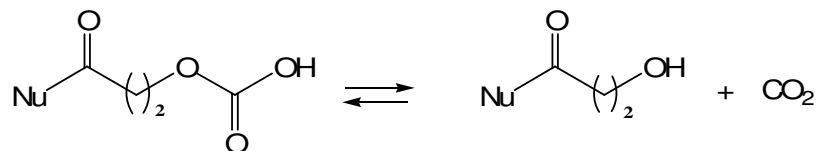


Figure 3.34 Spectre de masse obtenu à partir des produits bruts de la ROP du (*S*)-MepOCA amorcé avec de l'alcool benzylique (Dp_{20})

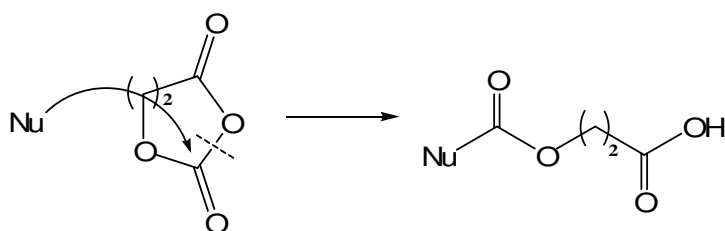
Plusieurs possibilités peuvent être envisagées pour expliquer cet incrément de masse :

1. La décarboxylation est lente et incomplète



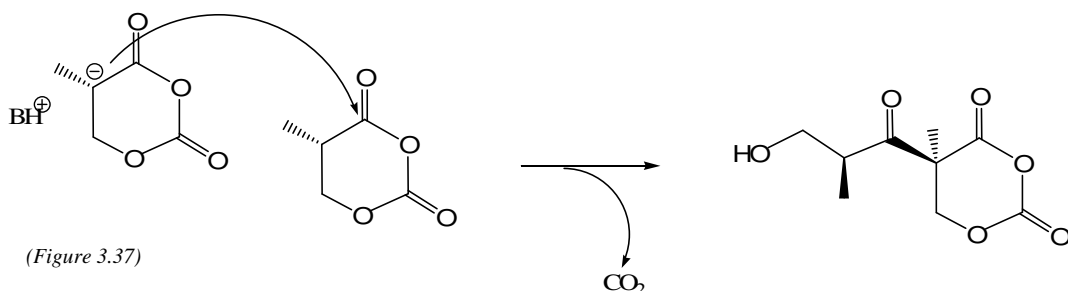
(Figure 3.35)

2. Il y a une erreur lors de l'ouverture de cycle



(Figure 3.36)

3. Il y a un amorçage avec le monomère déprotoné



(Figure 3.37)

Du fait de l'instabilité des monoesters carboniques^[53], la première hypothèse (figure 3.35) peut être éliminée. D'un autre côté, le spectre RMN¹H ne dévoile pas de signaux correspondant à des CH aromatiques apparus après β -élimination. Ce résultat ne va pas dans le sens d'un amorçage effectué par C-alkylation (figure 3.37) qui devrait générer en partie ces réactions secondaires. Par conséquent, c'est la deuxième hypothèse (figure 3.36) qui est la plus probable. L'erreur pendant l'ouverture de cycle, met en avant un manque de sélectivité qu'il pourrait y avoir entre les deux carbonyles du motif OCA. Cette hypothèse est approfondie un peu plus loin dans ce chapitre.

En conclusion, la ROP du (S)-MepOCA nous a permis de produire du polyMPL amorcé avec un alcool. Après réaction, nous n'avons pas obtenu de polyesters possédant de hautes masses moléculaires. Ce résultat serait lié à un processus de terminaison compétitif qui mettrait en jeu une attaque nucléophile sur le carbonyle assimilé à un carbonate du motif

OCA. Par conséquent, la polymérisabilité du (*S*)-MepOCA reste limitée bien qu'elle soit meilleure que la polymérisabilité des deux autres β -OCAs testée dans ce travail.

Plusieurs essais ont été menés pour explorer la ROP anionique dans le cas du PivOCA. Ces essais n'ont montré aucun résultat prometteur. Au regard des conversions, la DMAP associée à un alcool reste le système catalytique le plus efficace avec ce β -OCA. De son côté, le (*S*)-ButOCA est un monomère très sensible à la β -élimination. Effectuer la ROP nucléophile de ce monomère paraît difficile à mettre en œuvre à cause de la prépondérance d'une réaction secondaire : la β -élimination.

Dans tous les cas, la réactivité en ROP des β -OCA est nettement inférieure à celle des α -OCA. En utilisant la DMAP comme catalyseur, il est impossible de reproduire les excellents résultats obtenus avec le lacOCA et le gluOCA. Une explication plausible pour expliquer ce résultat pourrait être que la compétition entre les deux sites électrophiles du motif *O*-carboxyanhydride est plus importante dans le cas des β -OCAs que dans le cas des α -OCAs.

D. REACTIVITE DES β -OCA

1. Approche théorique

Les tests de ROP avec le (*S*)-MepOCA nous ont montrés qu'une molécule de CO₂ restait incorporée dans la masse du polymère que l'on synthétisait. Un problème de chimiosélectivité entre les carbonyles du motif *O*-carboxyanhydride est peut-être à l'origine de ce résultat observé en spectrométrie de masse.

Nous avons décidé d'utiliser la modélisation moléculaire pour mieux appréhender la moins bonne réactivité des β -OCAs vis-à-vis des α -OCAs. Inspirés par les résultats obtenus dans le paragraphe précédent, nous avons décidé de voir si le manque de sélectivité entre les deux carbonyles présents sur les monomères pouvait expliquer ces différences. Des études théoriques ont donc été menées pour quantifier le caractère électrophile des deux fonctions carbonyles pour chacun des β -OCAs. Pour cela, chaque monomère a d'abord été optimisé par DFT avec la méthode B3LYP/6-31g*. Les géométries obtenues sont en accord avec les structures obtenues par diffraction des rayons X. Ces géométries ont servi à lancer un calcul NBO avec B3LYP/6-311+g** pour obtenir les énergies associées aux orbitales frontières LUMO (Basse vacante) et LUMO+1 (Basse vacante +1). Par exemple, on peut voir ci-

dessous les représentations graphiques après ce type de calcul pour l'OM LUMO (Π^* du carbonyle 1) et pour l'OM LUMO+1 (Π^* du carbonyle 2) de la (*S*)-MepOCA (figure 3.38).

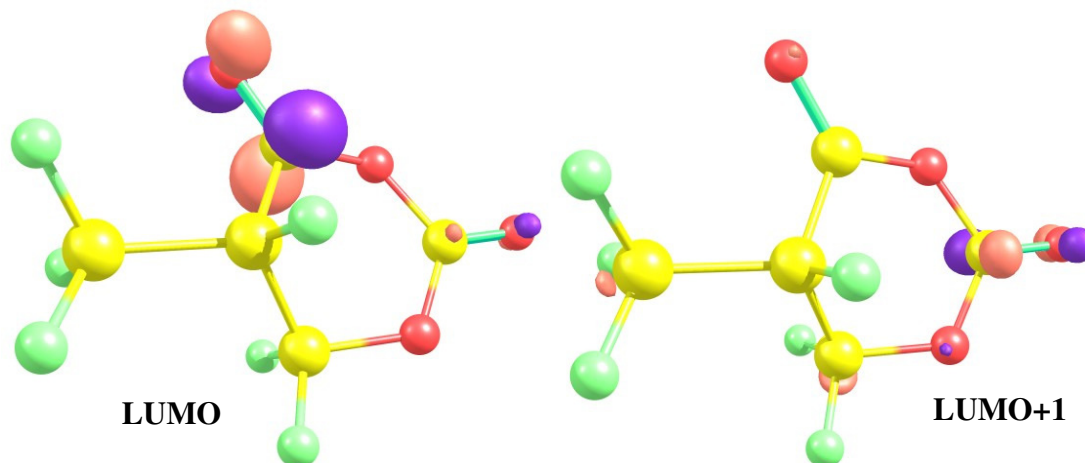


Figure 3.38 Représentation graphique des orbitales frontières LUMO et LUMO+1 dans le cas du (*S*)-MepOCA

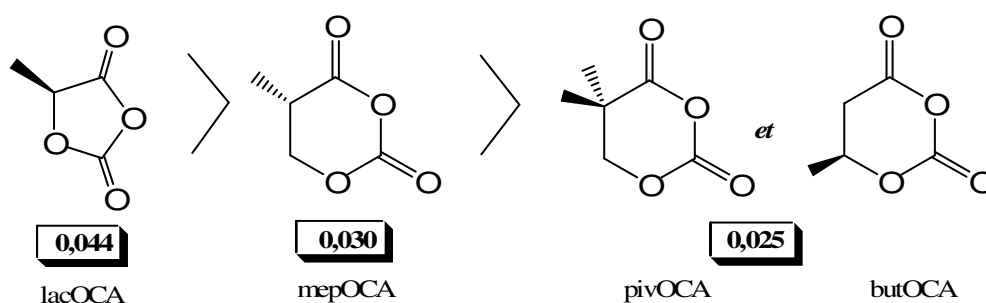
Les énergies associées aux orbitales frontières des β -OCA permettent de calculer le potentiel chimique μ et la dureté η des deux sites électrophiles présents sur le motif *O*-carboxyanhydride.

$$\mu = \frac{\epsilon_{\text{HOMO}} + \epsilon_{\text{carbonyl}}}{2} \quad \eta = \frac{\epsilon_{\text{carbonyl}} - \epsilon_{\text{HOMO}}}{2}$$

Les valeurs μ et η ainsi obtenues permettent d'accéder à l'électrophilie ω et à la capacité d'accepter les électrons ΔN_{max} pour chacun des sites accepteurs d'électron.

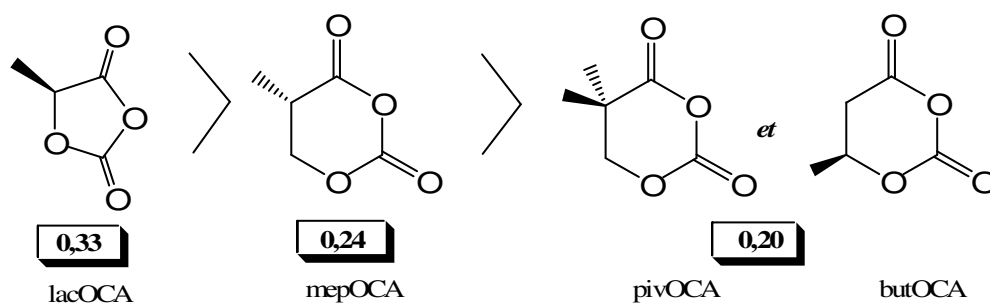
$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad \Delta N_{\text{max}} = - \frac{\mu}{\eta}$$

Pour comparer la réactivité des deux carbonyles, on calcule la différence d'électrophilie $\Delta\omega$ obtenue pour les deux OM Π^* . Nous avons calculé ces valeurs dans le cas de chacun des β -OCA qui a été synthétisé pour ce travail. Cette valeur peut se comparer directement à celle obtenue pour l' α -OCA de référence, le *L*-lacOCA (figure 3.39).

Figure 3.39 Classement des $\Delta\omega$ obtenues pour chaque monomère

La différence d'électrophilie dans chaque cas est positive : ce signe indique que le carbonyle de la fonction assimilée à un ester est à chaque fois plus accepteur d'électrons que le carbonyle de la fonction assimilée à un carbonate. La différence d'électrophilie entre les deux sites est plus importante pour les cycles à 5 chaînons. Il y aura donc une compétition plus importante avec les cycles à 6 chaînons entre les carbonyles. C'est en particulier vrai pour le PivOCA et le ButOCA qui ont une valeur très basse par rapport au lacOCA. Les tests de ROP avec ces deux β -OCA n'ont pas permis de former des polymères : quelque soit le système catalytique et le rapport monomère sur amorceur envisagé, seuls des oligomères de masse molaire en nombre (M_n) inférieur à 1000 ont été obtenus.

De la même manière, la différence de capacité à accepter les électrons $\Delta(\Delta N_{\max})$ entre les deux carbonyles a été calculée puis comparée avec les mêmes molécules.

Figure 3.40 Classement des $\Delta(\Delta N_{\max})$ obtenus pour chaque monomère

Les valeurs indiquent toujours que le carbonyle de la fonction ester est le site le plus déficient en électron pour toutes les OCAs. L'ordre de réactivité met encore une fois en avant les α -OCA vis à vis des β -OCA qui pourraient souffrir d'une compétition entre les deux sites d'addition nucléophile.

Ces premiers résultats indiquent que la réactivité des deux sites électrophiles est plus proche dans un cycle à 6 chaînons que dans un cycle à 5 chaînons. Cette moindre

discrimination est peut-être à l'origine des problèmes rencontrés lors des différents tests de ROP menés dans ce travail et décrits précédemment.

Si on veut être plus précis, l'ouverture de cycle met en jeu un nucléophile : la réactivité du système dépend aussi de sa nature. Pour prendre en compte ce paramètre, une deuxième série de calculs a été effectuée. Dans cette deuxième approche, l'objectif a été de localiser l'état de transition limitant du mécanisme d'addition de ce nucléophile sur le motif OCA. Pour simplifier les calculs, nous avons choisis de modéliser le mécanisme d'ouverture non catalysé. A partir de l'énergie de l'état de transition limitant, nous pouvons déduire l'électrophilie des deux carbonyles qui est liée à l'énergie d'activation. En utilisant toujours la méthode DFT avec B3LYP/6-31+G**, les états de transition ont été recherchés sur la surface d'énergie potentielle en utilisant le méthanol comme nucléophile (*figure 3.42*). L'état de transition correspondant au mécanisme d'addition concerté a été choisi dans ce problème de modélisation pour simplifier les calculs (*cf chapitre 1*).

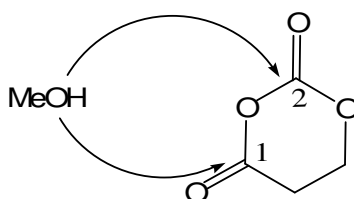


Figure 3.41 Compétition pendant l'attaque nucléophile du méthanol entre les deux sites électrophiles du motif OCA

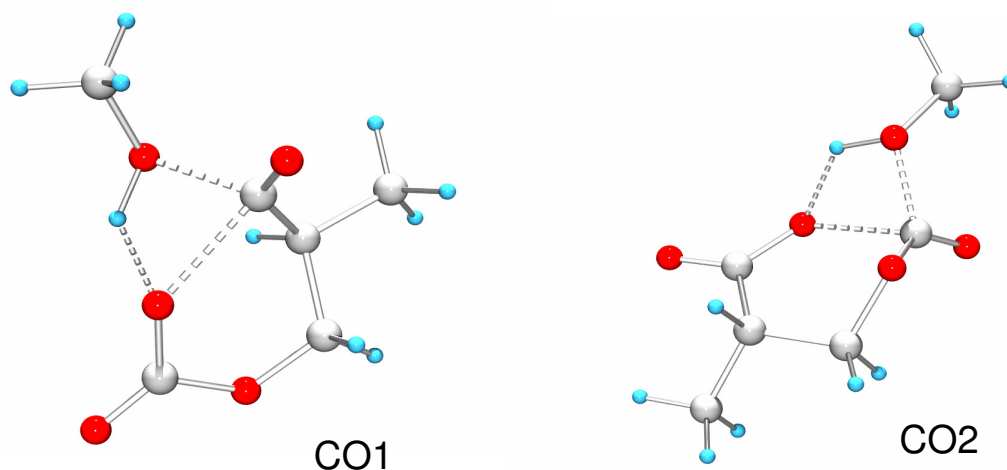


Figure 3.42 Etats de transition localisés pour la MepOCA :
CO1 (ouverture par le carbonyle de la fonction ester) CO2 (ouverture par le carbonyle de la fonction carbonate)

La nucléophilie est une caractéristique cinétique : l'énergie des états de transition, c'est à dire le $\Delta G^\ddagger$ de l'attaque du méthanol sur chacun des carbonyles du β -OCA, reflète la

réactivité du monomère pendant la ROP. Cette barrière d'activation s'obtient en soustrayant à l'enthalpie libre des états de transition à la valeur des enthalpies libres obtenues pour les adduits avant réaction. On effectue ensuite la différence $\Delta(\Delta G^\ddagger)$ qui correspond à l'énergie d'activation de l'addition sur la fonction assimilée à un ester (**CO1**, *figure 3.42*) à laquelle on soustrait l'énergie d'activation de l'addition sur la fonction assimilée à un carbonate (**CO2**, *figure 3.42*). Les différences obtenues donnent une estimation qualitative qui reflète la compétition qui pourrait avoir lieu entre les 2 mécanismes d'ouverture de cycle. Plus cette valeur est petite, et plus la compétition entre les deux carbonyles est importante.

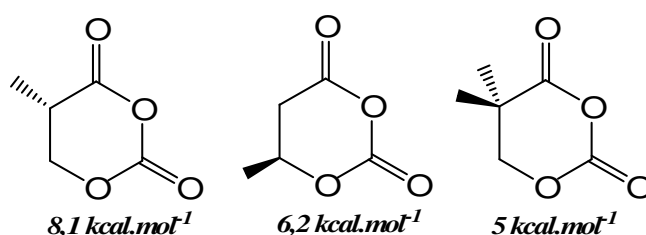


Figure 3.43 Ecart entre les barrières d'activation trouvées pour l'attaque du méthanol sur les deux sites électrophiles de chacun des β -OCA.

Pour les 3 β -OCAs, les valeurs obtenues sont positives : l'addition sur le premier carbonyle est favorisée quand on modélise l'addition du méthanol par un mécanisme concerté. On retrouve le même ordre de discrimination qui concluait les calculs d'énergie des orbitales frontières. La MepOCA est le monomère où la différence de réactivité entre les deux carbonyles favorise le plus la bonne ouverture. Pour des raisons d'effets électroniques et/ou stériques les deux autres monomères ont des mécanismes d'ouverture avec une compétition plus importante entre les carbonyles. Cette compétition plus grande est corrélée à une ROP expérimentale qui n'aboutit qu'à des oligomères.

La modélisation permet d'approcher un peu mieux la réactivité des OCAs dans le mécanisme de polymérisation. Les deux modèles qui sont ici explorés mettent en avant le caractère compétitif qui peut exister entre les deux carbonyles du motif *O*-carboxyanhydride. Cette compétition, en induisant une mauvaise ouverture de cycle, peut amener à une population de polymères possédant un incrément de masse de +44 (une molécule de CO_2). C'est ce type de polymère que nous avons mis en évidence avec la ROP du MepOCA.

La rupture de liaison qui suit l'attaque du nucléophile sur le mauvais carbonyle (la fonction assimilée à un carbonate) génère une fonction carbonate et une extrémité acide qui

ne permet pas de décarboxylation ni de propagation. Cette rupture compétitive peut être considérée comme une étape de terminaison du processus de polymérisation (*figure 3.44*).

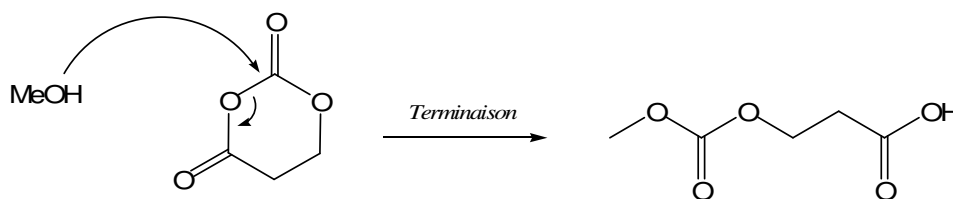


Figure 3.44 Attaque sur le carbonate : réaction de terminaison de la ROP

2. Approche expérimentale

La réactivité des β -OCAs peut être évaluée expérimentalement par des réactions d'ouverture de cycle qui ne sont pas suivies de propagation. Dans le cas du PivOCA, ces adduits d'amorçage ont été synthétisés en utilisant deux types de nucléophiles. Les produits obtenus ont été purifiés puis caractérisés par RMN (^1H et ^{13}C) et par spectrométrie de masse pour voir si on mettait en évidence un problème de sélectivité.

Le PivOCA en ROP ne forme que des populations d'oligomères : une partie de ces populations a pu être caractérisée par électrospray (*figure 3.27*). Un mécanisme hypothétique permet d'expliquer leur formation. Il met en jeu une attaque nucléophile sur le mauvais carbonyle (la fonction assimilée à un carbonate) du motif *O*-carboxyanhydride.

Afin d'approfondir la réactivité de ce monomère lors de l'ouverture de cycle, des adduits d'amorçage ont été synthétisés en le mettant à réagir avec de la propylamine. Comme les amines sont plus nucléophiles que les alcools, il n'est pas nécessaire d'ajouter de la DMAP pour effectuer cette réaction d'ouverture (*figure 3.45*).

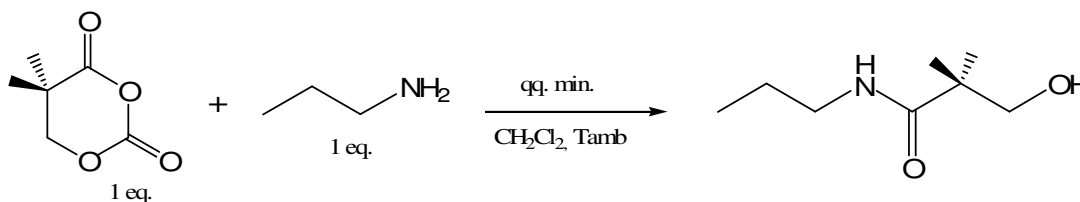


Figure 3.45 Formation des adduits d'amorçage avec la propylamine

Nous avons mené l'addition à 1 M dans le CH_2Cl_2 et à température ambiante. On observe un dégagement gazeux abondant pendant quelques minutes. Quand ce dégagement gazeux est terminé, la RMN ^1H (*figure 3.46*) confirme que la conversion est quantitative (le signal à 1,38 ppm correspondant au monomère a disparu).

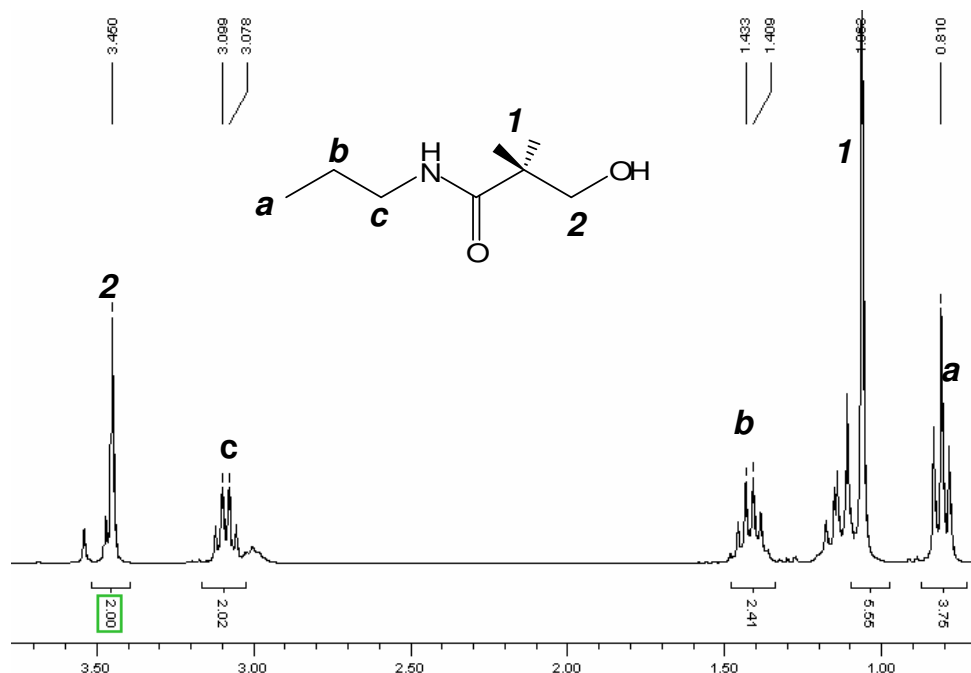


Figure 3.46 RMN¹H des adduits d'amorçage obtenus avec la propylamine

Un produit d'addition très majoritaire a été formé. Les déplacements chimiques ont été assignés sur la base d'analyses RMN à deux dimensions et permettent d'identifier un adduit d'amorçage correspondant à l'attaque de la propylamine sur la fonction ester. La décarboxylation totale de cet adduit est confirmée d'abord par le spectre RMN ^{13}C qui ne met en évidence qu'un seul signal à 178,6 ppm dans la zone des carbonyles et ensuite par le spectre de masse effectué par ionisation chimique (DCI/ NH_3) qui nous confirme le produit correspondant à cette attaque ($m/z = 159$). La formation unique de cet adduit n'est pas en accord avec la réactivité du PivOCA que l'on avait imaginée.

Dans un deuxième temps donc, et de manière à être plus proche du système catalytique utilisé pour la ROP, nous avons décidé de former des adduits avec du PivOCA et du pentanol en présence de DMAP. Pour éviter le mécanisme de propagation, nous avons utilisé un excès de pentanol pour réaliser cette réaction d'addition. L'alcool en excès a été facilement éliminé en tirant sous vide le milieu réactionnel et la DMAP éliminée par un lavage HCl 0,1 M aqueux.

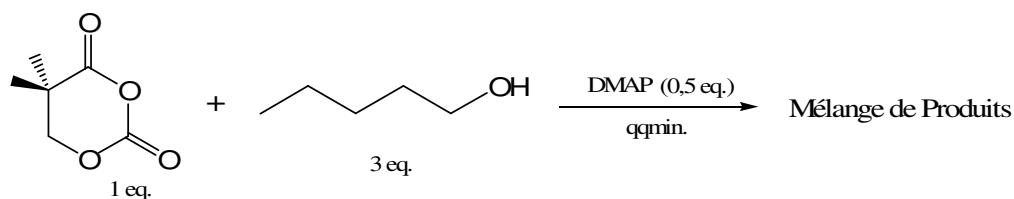


Figure 3.47 Formation des adduits d'amorçage avec le pentanol

La RMN¹H nous montre la formation de plusieurs produits en fin de réaction. Une séparation chromatographique a été nécessaire pour isoler une partie des produits d'addition qui ont été formés. Parmi les fractions qui ont été obtenues de cette manière, nous avons réussi à isoler deux produits majoritaires : l'adduit 1 (53% de la masse) et l'adduit 2 (13% de la masse). Ces deux produits ont été formés par un amorçage du pentanol sur le carbonyle assimilé à un carbonate (*figure 3.48*).

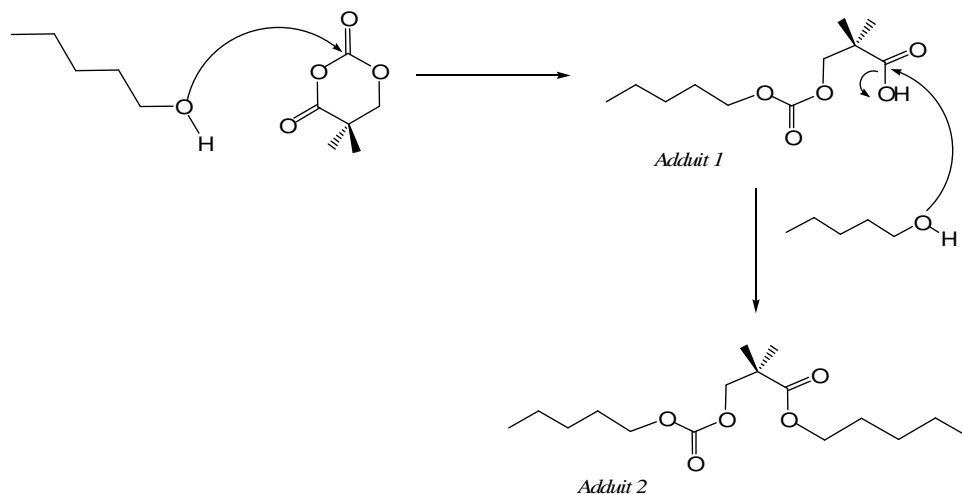


Figure 3.48 Formation des adduits majoritairement formés quand l'amorçage est effectué avec de la DMAP et du pentanol.

La caractérisation de ces produits est décrite dans la partie expérimentale. Leur formation est en accord avec les problèmes que nous avons rencontrés lors de la ROP du PivOCA et du (*S*)-MepOCA. De façon surprenante, avec le PivOCA, l'attaque nucléophile d'un alcool sur le carbonyle assimilé à un carbonate se produit majoritairement alors qu'une amine attaque sélectivement la fonction assimilée à un ester du motif OCA. Le problème de chimiosélectivité lors de l'ouverture de cycle dépend fortement du nucléophile mis en jeu.

En résumé, nous avons réalisé des études théoriques pour évaluer la réactivité des β -OCA et nous avons synthétisé les adduits d'amorçage de ROP dans le cas du PivOCA. Ces deux approches mettent en avant la faible différence de réactivité qui existe entre les carbonyles du motif OCA. Une compétition lors de l'attaque d'un nucléophile sur ce motif serait à l'origine du manque de polymérisabilité des β -OCAs en ROP.

L'attaque sur la fonction assimilée à un carbonate avec les α -OCA n'avait pas été envisagée jusqu'à maintenant : la ROP de ces molécules est contrôlée et le processus de polymérisation est vivant.

E. SELECTIVITE DU CARBONYLE : retour sur les α -OCA

Les résultats obtenus pour la ROP des β -OCA indiquent que le motif *O*-carboxyanhydride induit des problèmes de réactivité. Les sites accepteurs d'électron, les fonctions assimilées à un ester et à un carbonate, sont susceptibles d'entrer en compétition pendant l'ouverture de cycle. La comparaison entre les β -OCA et les α -OCA interroge l'existence d'une population possédant un incrément de +44 sur un spectre de masse obtenu après ROP dans le cas des cycles à 5 chaînons. Pour vérifier l'existence de cette population, des études MALDI-TOF ont été menées sur un PLA synthétisé à partir du premier *O*-carboxyanhydride étudié au laboratoire, le lacOCA.

Selon les conditions déjà établies pour la ROP de ce monomère, un polylactide de DP30 a été synthétisé puis purifié par reprécipitation. L'amorceur utilisé, le pentanol permet d'obtenir un polyester qui a été caractérisé par SEC : le M_n est égal à 4400 et la polymolécularité est égale à 1,11.

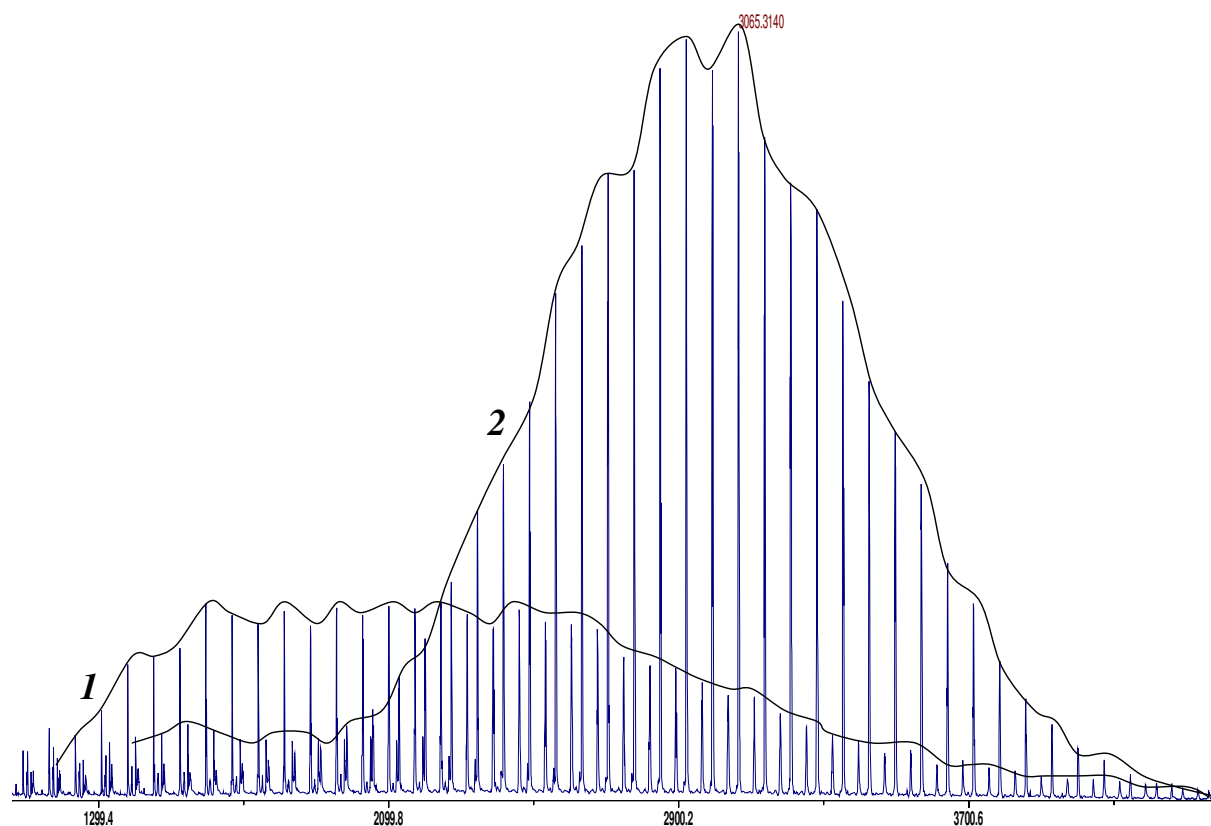
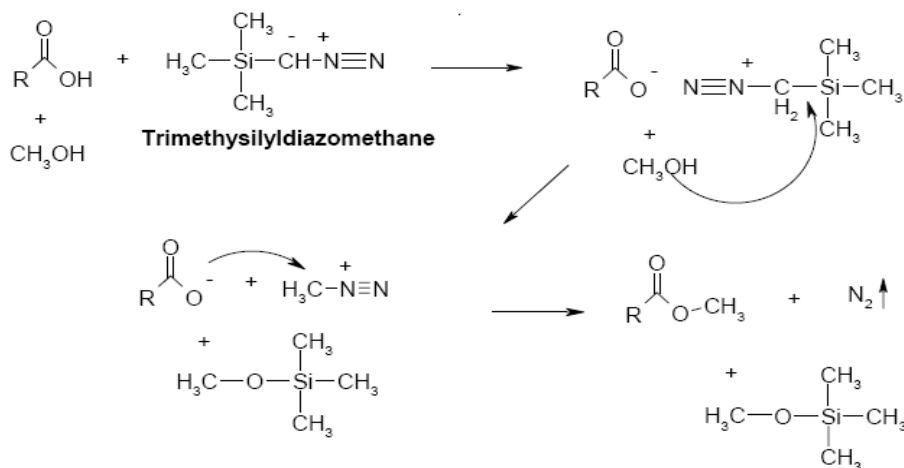


Figure 3.49 MALDI-TOF du PLA obtenu à partir du *L*-lacOCA.

L'analyse MALDI-TOF de ce polymère a été effectuée avec du dithranol (matrice) et du NaI (source de cation). Le spectre obtenu fait apparaître une population majoritaire correspondant au PLA amorcé par le pentanol (*cf 2 figure 3.49*) : chaque monomère a perdu une molécule de CO_2 et le polyester possède une extrémité alcool. Néanmoins, et en accord avec les résultats obtenus avec les β -OCA, une deuxième population minoritaire non attendue est caractérisée grâce à la spectrométrie de masse. Cette population possède un incrément de masse de +44 (une molécule de CO_2) par rapport à la population majoritaire présentée précédemment (*cf 1 figure 3.49*).

Les analyses MALDI-TOF permettent donc de mettre en lumière la population de polymères déjà observée avec le MepOCA dans le cas de la ROP du lacOCA. Le travail précédemment effectué sur la réactivité des β -OCA suggère un problème de chimiosélectivité lors de l'ouverture de cycle du motif *O*-carboxyanhydride. Une attaque sur le carbonate de cette fonction doit provoquer la formation d'une extrémité acide carboxylique inactive en ROP. Pour vérifier cette hypothèse, une dérivatisation de cette fonction acide avec du triméthylsilyldiazométhane^[54] a été mise en œuvre sur le PLA que l'on vient de caractériser par MALDI-TOF (*figure 3.50*).



Ce réactif permet d'estérifier quantitativement les extrémités acides carboxyliques et révèle leur présence. Cette réaction implique l'utilisation d'un excès de méthanol qui peut favoriser les transestérifications. Pour réaliser la dérivatisation, notre polymère a été dilué dans un mélange CH_2Cl_2 /méthanol puis mis à réagir avec du triméthylsilyldiazométhane à

température ambiante pendant une heure. L'ajout d'acide acétique stoppe la réaction et neutralise le réactif en excès (*cf partie expérimentale*).

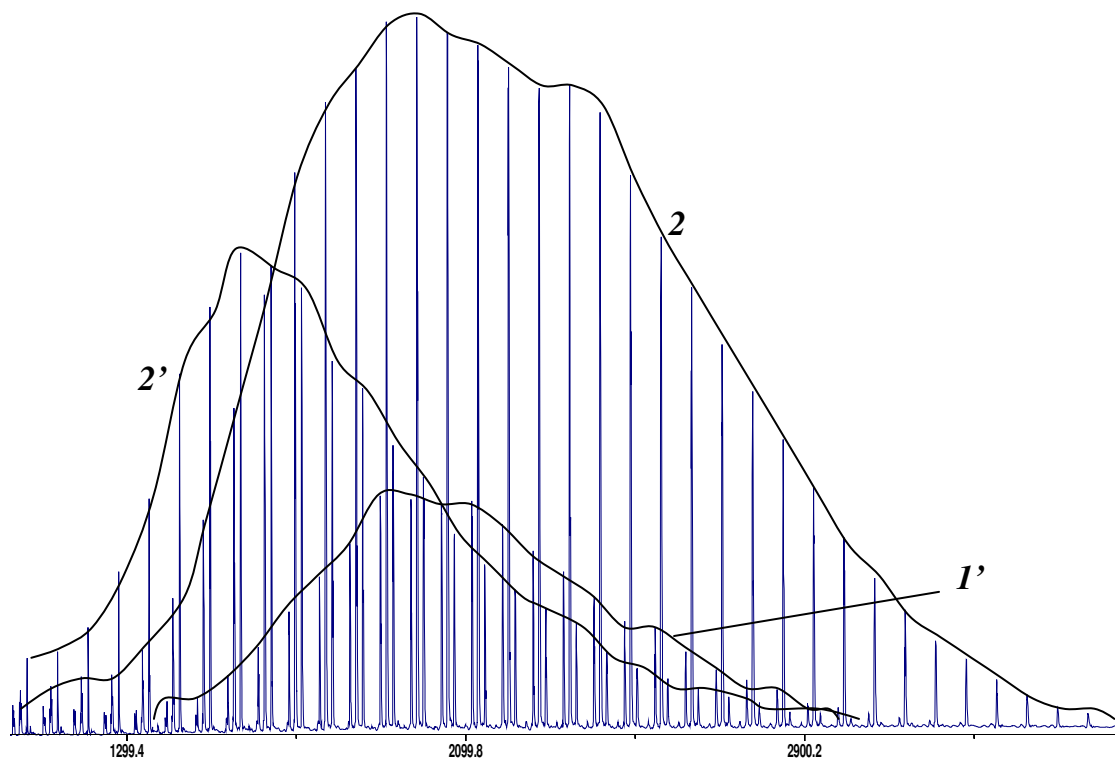


Figure 3.51 MALDI-TOF du PLA obtenu après diazométhanation.

Le PLA modifié a été caractérisé par SEC : son M_n est égal à 4100 et sa polymolécularité à 1,12. En reprenant les mêmes conditions d'analyse, nous avons obtenu une nouvelle fois un spectre de masse grâce à la technique du MALDI-TOF. 3 populations de polyesters sont cette fois caractérisées sur le spectre de masse :

- on retrouve la population majoritaire de PLA (*population 2, figure 3.51*) amorcée au pentanol et possédant une extrémité alcool qui avait déjà été identifiée avant la dérivation.
- la population qui possédait un incrément de masse de +44 (*cf population 1, figure 3.49*) a disparu et une nouvelle population possédant un incrément de masse de +58 est apparue (*population 1', figure 3.51*) : cette population prouve que la méthylation d'extrémités acides carboxyliques a eu lieu ($44-1+15$) et confirme que l'on peut avoir un problème de sélectivité dans le cas du lacOCA.
- la dernière population (*population 2', figure 3.51*) correspond à des transestérifications effectuées par le méthanol utilisé en excès sur la population de polylactides majoritaire. Cette transestérification explique la perte de masse molaire en nombre (M_n) observé en SEC après diazométhanation.

La ROP du lacOCA à l'instar des β -OCA, conduit à la formation d'une population de polyesters possédant un incrément de masse de +44. La diazométhanation de cette population indique qu'une des extrémités du polymère est un acide carboxylique. L'attaque nucléophile sur le mauvais carbonyle du motif OCA est la seule hypothèse qui permet d'expliquer la présence de cette fonction en bout de chaîne. Cette réaction non voulue correspond à une réaction de terminaison lors du processus de polymérisation qui n'a pas lieu fréquemment dans le cas des OCAs à cinq chaînons.

F. Conclusion

Nous avons étudié la ROP de trois molécules décrites pour la première fois. Ces monomères sont des *O*-carboxyanhydrides à 6 chaînons qui donnent théoriquement accès à une nouvelle famille de polyesters, les PHAs. La synthèse de ces 3 β -OCAs a été menée efficacement en utilisant la réaction de phosgénation cyclisante déjà mise en œuvre pour obtenir les α -OCAs.

Les tests de polymérisation nous ont posé deux difficultés. La première avec le (*S*)-ButOCA provient de la fragilité des monomères en présence d'une base. Après déprotonation, une réaction non voulue de β -élimination peut avoir lieu pendant la ROP et ne permet pas la formation de macromolécules. La seconde difficulté mise en évidence avec le (*S*)-MepOCA provient du manque de sélectivité qu'il peut y avoir entre les deux carbonyles du motif OCA. Ce manque de sélectivité a été approfondi et confirmé par une approche théorique et expérimentale qui met logiquement en évidence l'influence de la nature du nucléophile qui attaque le monomère.

Ce problème pourrait aussi avoir lieu avec les α -OCAs. La ROP du *L*-lacOCA a été réinvestiguée à l'aide d'analyses de spectrométrie de masse qui montrent que dans le cas des cycles à cinq chaînons, l'attaque sur le mauvais carbonyle a aussi lieu. Elle se produit moins fréquemment ce qui explique les résultats précédemment décrits pour le lacOCA et le gluOCA. La compétition entre les 2 carbonyles est plus importante pour les β -OCA : leur ROP ne permet de synthétiser que des oligomères et la variation de la quantité d'amorceur n'induit aucun contrôle.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Verlinden R.A., Hill D.J., Kenward M.A., William C.D., Radecka I., *J. Appl. Microbiol.*, **2007**, 102, 1437.
- [2] a) Senior P.J., Dawes E.A., *Biochem. J.*, **1973**, 134, 225. b) Muller H.M., Seebach D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 477. c) Lenz R.W., Marchessault R.H., *Biomacromolecules*, **2005**, 6, 1.
- [3] a) Marchessault R.H., Yu G.E., *In Biopolymers ed. Steinbüchel, A*, **2004**, New York, Wiley et Sons, 157. b) Sato H., Dybal J., Murakami R., Noda I., Ozaki Y., *J. Mol. Struct.*, **2005**, 744, 35. c) Tsz-Chun M., Chan P.L., Lawford H., Chua H., Lo W.H., Yu P.H.F., *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **2005**, 122, 731.
- [4] a) Poirier Y., Nawrath C., Somerville C., *Biotechnology*, **1995**, 13, 142. b) Steinbüchel A., Fächtenbusch B., *Trends Biotechnol.*, **1998**, 16, 419. c) Lee S.Y., Choi J., Wong H.H., *Int. J. Biol. Macromol.*, **1999**, 25, 31.
- [5] a) Hazer B., Lenz R.W., Fuller R.C., *Polymer*, **1996**, 37, 5951. b) Curley J.M., Hazer B., Lenz R.W., Fuller R.C., *Macromolecules*, **1996**, 29, 1762. c) Scholz C., Wolk S., Lenz R.W., Fuller R. C., *Macromolecules*, **1996**, 27, 6358. d) Takagi Y., Hashii M., Maehara A., Yamane T., *Macromolecules*, **1999**, 32, 8315. e) Ibaoglu K., Hazer B., Arkin A.H., Lenz R.W., *Bull. Chem. Technol. Maced.*, **2000**, 19, 41.
- [6] a) Hall H.K., Dence J.B., Wilson D.R., *Macromolecules*, **1969**, 2, 475. b) Pommier A., Pons J.M., *Synthesis*, **1993**, 5, 441. d) Pommier A., Pons J.M., *Synthesis*, **1995**, 729. c) Yang H.W., Romo D., *Tetrahedron*, **1999**, 55, 6403.
- [7] A. Duda, A. Kowalski, J. Libiszowski, S. Penczek, *Macromol. Symp.*, **2005**, 224, 71.
- [8] Lavallee C., Grenier D., Prud'Homme R.E., Le Borgne A., Spassky N., *Advances in Polymer Synthesis*, Culbertson B.M., McGrath J.E., Eds. ; Plenum : New-York, **1985**, 450.
- [9] a) Spassky N., Leborgne A., Reix M., Prud'Homme R.E., Bigdeli E., Lenz R.W., *Macromolecules*, **1978**, 11, 716. b) Leborgne A., Spassky N., and Sigwalt P., *Polymer Bulletin*, **1979**, 1, 825. c) Carrière J.F., Blottiau R., Sekigushi H., *Makromol. Chem.* **1988**, 189, 717. d) Xu J., McCarthy S.P., Gross R.A., *Macromolecules*, **1996**, 29, 4565.
- [10] a) Teranishi K., Iida M., Araki T., Yamashita S., *Macromolecules*, **1974**, 7, 421. b) Iida M., Araki T., Teranishi K., Tan H., *Macromolecules*, **1977**, 10, 275. c) Gross R.A., Zhang Y., Konrad G., Lenz R.W., *Macromolecules*, **1988**, 21, 2657. d) Bloembergen S., Holden D.A., *Macromolecules*, **1989**, 22, 1656. e) Zhang Y., Gross R.A., Lenz R.W., *Macromolecules*, **1990**, 23, 3206. f) Zhang Y., Gross R.A., Lenz R.W., *Polym. Prepr. (ACS, Div. Polym. Chem.)* **1990**, 31, 1. g) Kurcok P., Dubois P., Jerome R., *Polymer International*, **1996**, 41, 479. h) Wu B., Lenz R.W., *Macromolecules*, **1998**, 31, 3473.
- [11] a) Inoue S., Tomoi Y., Tsuruta T. Furukawa J., *Makromol. Chem.*, **1961**, 48, 229. b) Kemnitzer J.E., McCarthy S.P., Gross R.A., *Macromolecules*, **1992**, 25, 5927. c) Rieth L.R., Moore D.R., Lobkovsky E.B., Coates G.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 15239.
- [12] a) Le Borgne A., Spassky N., *Polymer*, **1989**, 30, 2312. b) Kemnitzer J.E., McCarthy S.P., Gross R.A., *Macromolecules*, **1993**, 26, 1221. c) Kemnitzer J.E., McCarthy S.P., Gross R.A., *Macromolecules*, **1993**, 26, 6143. d) Jedlinski et al., *Macromolecules*, **1996**, 29, 3773. e) Kricheldorf H.R., Eggerstedt S., *Macromolecules*, **1997**, 30, 5693. f) Hori Y., Hagiwara T., *Int. J. Bio. Macromol.*, **1999**, 25, 237. g) Arcana M., Giani-Beaune O., Schue F., Amass W, Amass A., *Polymer Int.* **2000**, 49, 1348.
- [13] Yori Y., Suzuki M., Yamaguchi A., Nishishita T., *Macromolecules*, **1993**, 26, 5533.
- [14] a) Billingham N.C., Proctor M.G., Smith J.D., *J. Organomet. Chem.*, **1988**, 341, 83. b) Moeller M., Kange R., Hedrick J.L., *J. Polym. Sci. Part. A.*, **2000**, 38, 2067.
- [15] Amgoune A., Thomas C.M., Ilinca S., Roisnel T., Carpentier J.F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 2782.
- [16] a) Gresham T.L., Jansen J.E. and Shaver F.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 998. b) Shiota T., Goto Y., *Journal of Applied Polymer Science*, **1967**, 11, 753.
- [17] Thiebault R., Fisher N., Etienne Y. et Coste J., *Ind. Plast. Mod.*, **1962**, 14, 13.
- [18] a) Jaacks V., Mathes N., *Macromol. Chem.*, **1970**, 131, p295. b) Mathes N., Jaacks V., *Macromol. Chem.*, **1971**, 132, p209.
- [19] Coulembier O., Delva X., Hedrick J.L., Waymouth R.M., Dubois P., *Macromolecules*, **2007**, 40, 8560.
- [20] Jeong W., Hedrick J.L., Waymouth R.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 8414.

- [21] a) Kagiya T., Sano T., Fukui K., *Kogyo Kagaku Zasshi*, **1965**, 68, 1144. b) Kricheldorf H.R., and Scharnagl N., *J. Macromol. Sci. Chem.*, **1989**, 26, 951. c) Kricheldorf H.R., Scharnagl N., Jedlinski Z., *Polymer*, **1996**, 37(8), 1405.
- [22] Hall H.K., *Macromolecules*, **1969**, 2, 488.
- [23] Lenz R.W., Dror M. and Jorgensen R., *Polym. Eng. Sci.*, **1978**, 18, 987.
- [24] Bigdeli E., Lenz R.W., *Macromolecules*, **1978**, 11, 493.
- [25] Eisenbach C.D. and Lenz R.W., *Makromol. Chem.*, **1976**, 177, 2539.
- [26] a) Duda A., *Journal of Polymer Science : Part A : Polymer Chemistry*, **1992**, Vol.30, 21. b) Kowalczyk M., Adamus G., Jedlinski Z., *Macromolecules*, **1994**, 27, 572. c) Jedlinski Z., Kurcok P., Lenz R.W., *Macromolecules*, **1998**, 31, 6718. d) Kurcok P., Smiga M., Jedlinski Z., *Journal of Polymer Science : Part A : Polymer Chemistry*, **2002**, 40, 2184.
- [27] Jedlinski Z. et al, *Macromolecules*, **1996**, 29, 3773.
- [28] Deffieux A., and Boileau S., *Macromolecules*, **1976**, 9, 369.
- [29] Slomkowski S., and Penczek S., *Macromolecules*, **1976**, 9, 367.
- [30] Jedlinski Z. et al., *Makromol. Chem. Rapid. Commun.*, **1983**, 4, 355.
- [31] Kurcok P., Matuszowicz A., Jedlinski Z., *Macromol. Rapid Commun.*, **1995**, 16, 201.
- [32] a) Kurcok P., Matuszowicz A. et al, *Macromol. Rapid. Commun.*, **1995**, 16, 513. b) Jedlinski Z., Kurcok P., *J.M.S.-Pure Appl. Chem.*, **1995**, A32, 797.
- [33] a) Hofman A., Slomkowski S., Penczek S., *Makromol. Chem.*, **1984**, 185, 91. b) Jedlinski Z., Kowalczyk M., Kurcok P., *Macromolecules*, **1991**, 24, 1218. c) Kurcok P., Kowalczyk M., Hennek K., Jedlinski Z., *Macromolecules*, **1992**, 25, 2017.
- [34] Kurcok P., Jedlinski Z., Kowalczyk M., *Macromolecules*, **1994**, 27, 4833.
- [35] a) Jedlinski Z., Kowalczyk M., Grobelny Z., Stolarzewicz A., *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, **1983**, 4, 355. b) Jedlinski Z., Kurcok P., and Kowalczyk M., *Macromolecules*, **1985**, 18, 2679. c) Jedlinski Z., Kowalczyk M. and Kurcok P., *Makromol. Chem., Macromol. Symp.* **1986**, 3, 277. d) Jedlinski Z., Kurcok P., Kowalczyk M. and Kasperczyk J., *Makromol. Chem.*, **1986**, 187, 1651. e) Jedlinski Z., *Pure and Appl. Chem.*, **1993**, 65, 483.
- [36] Jedlinski Z., *Acc. Chem. Res.*, **1998**, 2, 55. b) Jedlinski Z., *J. Heterocyclic Chem.*, **2001**, 38, 1249.
- [37] Jedlinski Z., Kowalczyk M., *Macromolecules*, **1989**, 22, 3242.
- [38] Grobelny Z., Stolarzewicz A., Morejko B., Pisarski W. et al., *Macromolecules*, **2006**, 39, 6832.
- [39] Lenz W., Jedlinski Z. et al., *Biomacromolecules*, **2001**, 2, 623.
- [40] a) Peres R., Lenz R.W., *Macromolecules*, **1993**, 26, 6697. b) Schreck K.M., Hillmyer M.A., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 7177.
- [41] *non exhaustif* a) Lee J.T., Thomas P.J., Alper H., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 5424. b) Schmidt J.A.R., Mahadevan V., Getzler Y.D.Y.L., Coates G.W., *Org. Lett.*, **2004**, 6, 373. c) Nelson S.G., Zhu C., Shen X., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 14.
- [42] a) Bourissou D., Thillaye du Boullay O., Marchal E., Martin-Vaca B., *Int. Pat.*, WO2006037812, April 13, **2006**. b) Thillaye du Boullay O., Marchal E., Martin-Vaca B., Cossio F.P., Bourissou D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 16442. c) Bourissou D., Thillaye du Boullay O., Martin-Vaca B., *Int. Pat.*, WO2007113304, October 11, **2007**. d) Thillaye du Boullay O., Bonduelle C., Martin-Vaca B., Bourissou D., *Chem Commun.*, **2008**, 1786.
- [43] a) Dean F.M., Hindley K.B., Small S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 : Organic and Bio-organic Chemistry*, **1972**, 16, 2007. b) Nasef A.M., El-Naem S.I.A., El Shabrawy O.A., *Egyptian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, **1992**, 33, 463. c) Heidelberg T., Martin O.R., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 2290.
- [44] Takeo S., Taro T. Shiro K., *Polymer Bulletin*, **1979**, 1, 341.
- [45] Pour les amines : a) Davies W.H., *J. Chem. Soc.*, **1951**, 302, 1357. b) Sawyer T.K., Pals T.D., Mao B. et al., *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 11. c) Valgeirsson J., Nielsen E., Peters D., Mathiesen C., Kristensen A.S., Madsen U., *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 6948. d) Ishiara K., Kosugi Y., Akakura M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 12212.

- [46] a) Tarbell S., Price J.A., *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 245. b) Mitscher L.A., Gracey H.E., Clark G.W., Flynn D. et al, *Heterocycles*, **1978**, 11, p 489. c) Bierer et al., *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 2632. d) Ishii Y., Miki Y., Furukawa Y., Murakami S., *Int. Pat.*, WO2003064420, **2003**.
- [47] a) Sazanov Y., Glukhov N.A. and Koton M.M., *Vysokomol.soyed*, **1968**, A10, 10, 2359. b) Mayne N.R., *Chemtech*, **1972**, 728. c) Oosterhof H.A., *Polymer*, **1974**, 15, 49. d) Bier G., Volkommer N., *The British Polymer Journal*, **1979**, 11, 28. e) Sharkey W.H., *Pivalolactone and related lactones in Lactone Polymerization*, **1985**, 26, 373. f) Jedlinski Z., Kurcok P., Kowalczyk M. et al., *Macromolecules*, **1995**, 28, 7276.
- [48] Kricheldorf H.R., Garaleh M., Schwarz G., *J. Macromol. Sci., P. and Appl. Chem.*, **2005**, 42, 139.
- [49] a) Hmamouchi M., Prud'homme R.E., *Journal of Polymer Science : Part A : Polymer Chemistry*, **1988**, 26, 1593. b) Xu J., McCarthy S.P., Gross R.A., *Macromolecules*, **1996**, 29, 4565. c) Xu J., Gross R.A., Kaplan D.L., Swift G., *Macromolecules*, **1996**, 29, 4582. d) Svirkin Y.Y., Xu J., Gross R.A., Kaplan D.L., Swift G., *Macromolecules*, **1996**, 29, 4591.
- [50] Senet J.P., *The Recent Advance In Phosgene Chemistry*, **1997**, 106.
- [51] Iliev B. et al, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 1079.
- [52] Matuszowicz A., Jedlinski Z., Gawron M., Kosturkiewicz Z., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6826.
- [53] Howe R., 'Chemistry of carbon compound', 2ème édition, Elsevier Publishing, **1965**, 11.
- [54] Kühnel E., Laffan D.D.P., Lloyd-Jones G., Martinez del Campo T., Shepperson I.R., Slaughter J.L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 7075 et références qui y sont citées.

Chapitre 4 : Polymérisation de l'OCA dérivé de l'acide mandélique : le MOCA

A. Introduction Bibliographique

1. Le polymandélide

Le polylactide (PLA) est un polymère biocompatible et bioassimilable qui résiste bien à la dégradation enzymatique (*cf introduction*). Ces caractéristiques font de ce polyester un matériel de choix pour les applications biomédicales : implantations osseuses, fils de suture, tissus artificiels, libération contrôlée de principes actifs^[1]. Les polylactides peuvent servir dans d'autres applications grâce à leurs propriétés éco-compatibles mais leur grande vitesse d'hydrolyse spontanée, leur hydrophilicité et leur faible résistance mécanique limitent fortement leurs usages^[2]. L'introduction de substitutions sur la chaîne carbonée du polymère pourrait permettre de modifier ces propriétés physico-chimiques et de mieux les adapter à de nouvelles applications. La possibilité de fabriquer des matériaux de ce type améliorerait les perspectives de leur exploitation dans de nombreuses applications^[2d,2e,3]. L'emballage est un domaine d'application particulièrement intéressant dans le monde d'aujourd'hui. D'un point de vue pratique, cette application nécessite l'utilisation de polymères résistants qui ne sont pas encore majoritairement biodégradables.

Les polymères amorphes ou semi-cristallins, c'est à dire ceux contenant une phase amorphe, voient leurs propriétés physiques varier significativement à une température fixée : la température de transition vitreuse (notée T_g). Cette dernière peut-être influencée par des changements structuraux des chaînes polymères (augmentation des ramifications, tacticité) ou par l'augmentation de la masse moléculaire de ces chaînes. Les polymères dits 'thermo-plastiques' utilisés pour l'emballage ont une température de transition vitreuse (T_g) très élevée. A l'inverse, le polylactide possède une faible T_g : sa taille et sa tacticité influencent cette propriété mais sa transition de phase est généralement comprise entre 50 et 80 °C^[4,5]. La T_g d'un polylactide isotactique de haute masse molaire atteint dans le meilleur des cas une valeur de presque 100 °C^[5]. Cette valeur est inférieure à la transition vitreuse du polystyrène atactique qui sert de référence avec une $T_g > 100$ °C.

Le polylactide possède une chaîne carbonée très flexible. Son squelette rend possible des mouvements rotationnels entre les unités de monomères à cause du faible encombrement des substituants méthyles. *Baker* et son équipe^[6] ont eu l'idée d'insérer des substituants introduisant une gêne stérique plus importante sur le squelette du PLA. Ils ont pour cela synthétisé le polyphényllactide (*figure 4.1*) qui est un polyester substitué par des groupements benzyles. La T_g d'un polyphényllactide atactique est proche de 50 degrés : cette faible valeur est identique à la T_g d'un PLA atactique (30-60°C^[6]). Même si il est plus encombrant qu'un méthyle, le benzyle n'apporte pas l'effet de rigidification attendu. Le CH₂ qui lie le squelette principal au noyau aromatique rend encore le polymère trop flexible.

Si on enlève ce CH₂, on obtient le polymandélide, le polyester substitué directement par un phényle. C'est un dérivé de l'acide mandélique. La T_g obtenue avec ce polyester qui possède une chaîne carbonée peu flexible est proche de 100 °C. Comme il possède la même T_g que le polystyrène, il est considéré comme un 'polystyrène' biodégradable^[7].

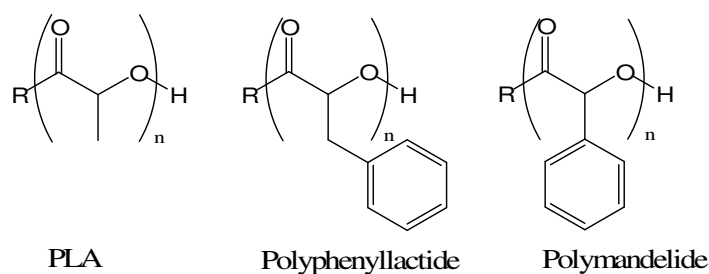


Figure 4.1 Structures du polylactide, du polyphényllactide et du polymandélide

Depuis 30 ans et sans grand succès, de nombreux groupes de recherche ont essayé de synthétiser du polymandélide^[8]. Pour arriver à cette fin, *Baker* et son groupe ont récemment utilisé le mandélide, le dimère de l'acide mandélique (l'acide 2-hydroxyphénylacétique) en polymérisation par ouverture de cycle (ROP)^[7].

La synthèse du mandélide est difficile à mettre en œuvre. Elle implique la dimérisation par cyclisation de l'acide mandélique.

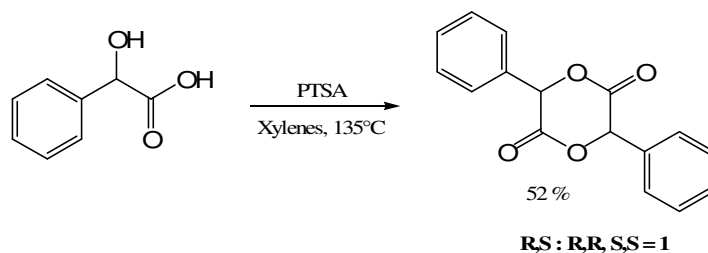


Figure 4.2 Synthèse du mandélide [7]

En chauffant la forme racémique de cet acide dans du xylène à reflux et en présence catalytique d'acide p-toluènesulfonique, *Baker* et son équipe obtiennent le mandélide avec 52 % de rendement^[7] (figure 4.2). 24 % de ce mandélide correspondent à du *rac*-mandélide (*mélange racémique de D et de L-mandélide*) qui a précipité dans le milieu réactionnel (figure 4.3). A partir du surnageant, le *méso*-mandélide peut aussi être purifié par des lavages et des recristallisations (27 % après 3 jours de réaction à 135 °C). Le *D* ou le *L*-mandélide sont insolubles dans les solvants organiques et sont solides jusqu'à 248 °C. Le *méso*-mandélide possède un point de fusion plus faible de 137° C mais il se racémise très vite. Le proton acide du mandélide est fragile et sa déprotonation met facilement en jeu une racémisation du centre stéréogène^[7,9]. Cette racémisation aboutit au *rac*-mandélide dont la formation est favorisée à moins de 250 °C.

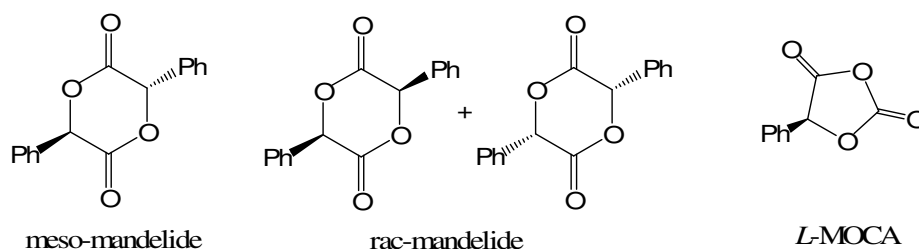


Figure 4.3 Le mandélide et le MOCA

La polymérisation en masse du *méso*-mandélide a pu être catalysée par SnOct₂ à 165 °C^[7]. Ces conditions de réaction donnent accès en quelques minutes à du polymandélide possédant des masses molaires supérieures à 10.000 g.mol⁻¹.

Par comparaison au lactide, l'encombrement stérique du mandélide implique une constante cinétique de ROP beaucoup plus basse. La propagation ne peut avoir lieu qu'avec un chauffage important. C'est pour cela que *Baker* et son équipe réalisent la polymérisation à 165 °C. D'un autre côté, la ROP met en jeu un équilibre d'association entre le monomère et la chaîne en croissance. La dépolymérisation est favorisée au fer et à mesure que la chaîne du polymère s'allonge et peut entrer en compétition avec la ROP. Plus le milieu réactionnel est chauffé, et plus la dépolymérisation est favorisée^[10]. *Baker* et son équipe ont donc obtenu du polymandélide par ROP dans un contexte limité. D'abord, les formes *D* et *L* du monomère sont insolubles et solides jusqu'à 250 °C. Ensuite, l'encombrement stérique de l'alcool généré par l'ouverture de cycle freine la propagation. Enfin, le chauffage du milieu réactionnel est limité par la racémisation du *meso*-mandélide et par la dépolymérisation du polyester en formation.

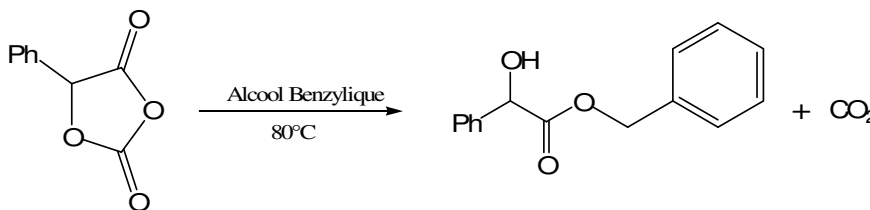
2. Le MOCA : un analogue activé du mandélide

Par analogie avec le lacOCA, il est possible d'imaginer l'*O*-carboxyanhydride (OCA) dérivé de l'acide mandélique (*figure 4.3*), le MOCA (5-phényl-1,3-dioxolan-2,4-dione). La ROP de cet analogue activé du mandélide donne théoriquement accès à du polymandélide en libérant du CO₂. Dans des conditions de réaction plus douces, on peut imaginer que la racémisation observée par *Baker* sera limitée et que l'équilibre de dépolymérisation sera minimisé par la grande réactivité du motif OCA.

Les premières synthèses du MOCA ont été décrites dans les années 1970^[11]. Une mise au point de ces synthèses a été réalisée récemment au sein du laboratoire, dans le cadre d'un transfert de technologie avec l'entreprise ISOCHÉM^[12]. Le MOCA s'obtient à partir de l'acide mandélique via une réaction de phosgénation cyclisante (*figure 4.4*). La synthèse de ce monomère se fait à température ambiante et dure 24 heures. Elle permet d'accéder avec un bon rendement aux formes énantiomériquement pures (rendement de 64 % pour le *L*-MOCA, cf *partie expérimentale*).



Tighe et son groupe ont été les premiers à avoir étudié la réactivité du MOCA^[11e,11f]. Ces auteurs se sont intéressés à la stabilité thermique de cette molécule ainsi qu'à son comportement vis à vis des alcools utilisés comme solvant. Dans ce deuxième cas, le produit obtenu quand le MOCA est chauffé dans de l'alcool benzylique a pu être caractérisé par spectrométrie de masse et infrarouge. Une molécule de CO₂ est éliminée pendant la réaction et l'ester correspondant à l'attaque sur le motif OCA s'est formé quantitativement (*figure 4.5*).



Une autre publication de ces auteurs est plus pertinente pour notre travail^[13]. En se servant de l'expérience acquise avec les NCAs, *Tighe* et son équipe ont réalisé différents tests de ROP du MOCA avec des amines tertiaires aromatiques. Les meilleurs résultats, qu'ils ont obtenus en utilisant la pyridine, sont résumés dans le tableau ci-dessous (*tableau 4.1*). A partir d'analyses RMN ¹H, *Tighe* et son groupe suggèrent que l'amorçage du polymandélide a été effectué par des molécules d'eau présentes dans le milieu réactionnel. Les polymères qu'ils ont obtenus sont amorphes (caractérisation par RX sur poudre) et ont une polymolécularité faible qui est comprise entre 1,2 et 1,3. Les analyses par chromatographie d'exclusion de taille (SEC) pour différents rapports monomère sur amorceur indiquent que la masse molaire en nombre (M_n) ne dépasse pas 4000 et qu'elle n'évolue pas quand la quantité d'amorceur diminue. Ces M_n sont indépendants de la concentration initiale en pyridine et les auteurs ne précisent pas la quantité d'eau qui amorce d'après eux les polymères.

[MOCA]	DPth	M_n	M_w/M_n
0,5	1000	2150	1,21
0,5	333	2200	1,21
0,5	100	2350	1,21
0,5	10	2100	1,20
4	100	3740	1,30
4	10	3940	1,27
4	1	2880	1,29

Tableau 4.1 ROP du MOCA avec la pyridine [13] (Conditions : 4h, 25°C, Nitrobenzene)

Les constantes cinétiques associées à la ROP ont été déterminées en mesurant la pression de CO₂ dégagée lors de la réaction. Ces valeurs indiquent que la réaction est d'ordre 1 par rapport au MOCA et d'ordre 1 par rapport à la base étudiée, la pyridine. Les paramètres cinétiques de la polymérisation ont permis d'évaluer l'énergie d'activation à 48,3 kJ.mol⁻¹ (15,2 kcal.mol⁻¹). Les variations d'activité catalytique obtenues avec les dérivés de la pyridine suggèrent que son caractère basique joue un rôle prépondérant dans la formation du polyester. Une diminution de l'activité catalytique intervient avec la 2-méthoxypyridine et pas avec la 2-méthylpyridine (*tableau 4.2*).

	pKa	10 ² . kobs/(l.mol ⁻¹ .s ⁻¹)
Pyridine	5,2	1,93
2-Méthylpyridine	6	2,07
2,6-Diméthylpyridine	6,7	2,33
2-Méthoxypyridine	3,3	0,00021

Tableau 4.2 Constantes cinétiques déterminées pour différentes bases tertiaires [13]

Tighe a établi la faisabilité de la ROP du MOCA dans le cas des amines tertiaires. Curieusement ce monomère n'a plus fait l'objet d'études de polymérisation depuis ce travail. Beaucoup de points d'interrogation ont été soulevés par ces polymérisations menées il y a presque 30 ans. Bénéficiant du savoir-faire acquis au laboratoire avec le lacOCA, nous avons décidé d'approfondir la ROP du L-MOCA à l'aide du système DMAP/alcool. Ce système a permis d'obtenir par ROP des polylactides de façon contrôlée (*cf chapitre d'introduction*). L'étude de la polymérisation du MOCA est également motivée par le fait que nous disposons maintenant de méthodes d'analyses nouvelles et beaucoup plus précises que celles dont disposait *Tighe* pour étudier les polymères.

B. ROP du MOCA : Catalyse à l'aide du système DMAP/ROH

1. Premiers tests de ROP

Dans un premier temps, nous avons choisi d'étudier la ROP du L-MOCA avec le système DMAP/alcool : dans le laboratoire, ce système nous a permis de polymériser de façon contrôlée l'analogue activé du lactide, le lacOCA^[14]. Du L-MOCA a donc été synthétisé puis purifié selon la procédure établie par notre équipe. Contrairement à la synthèse du mandélide, cette synthèse se réalise dans des conditions très douces. En 24 h, nous obtenons avec presque 70 % de rendement du MOCA sans chauffer. Il n'y a pas de racémisation pendant cette synthèse ($\alpha_D = -24,6^\circ$) et nous pouvons produire facilement de grandes quantités de L-MOCA^[12]. Contrairement au L-mandélide, le L-MOCA est soluble dans le CH₂Cl₂ et les problèmes de solubilité rencontrés par *Baker* et son groupe^[7] ne seront pas un obstacle dans notre travail.

Nous avons commencé ce travail en utilisant le pentanol comme amorceur de polymérisation. Pour le premier essai de ROP, nous avons choisi le rapport monomère sur amorceur à 20 (Dp20). Le monomère a été solubilisé dans le CH₂Cl₂ à une concentration de 1 M, puis l'alcool et enfin la DMAP ont été ajoutés au milieu réactionnel. La ROP a été mise en œuvre à 25 °C. Les conversions pour chaque test de polymérisation ont été établies à partir du spectre RMN ¹H en évaluant la disparition du singulet à 6,02 ppm correspondant au CH présent en alpha du motif OCA. Des études par chromatographie d'exclusion de taille (SEC)

ont été menées afin d'évaluer les masses molaires en nombre (M_n) et la polymolécularité des produits bruts après réaction.

Pendant la réaction, un dégagement gazeux abondant nous indique que l'élimination de CO_2 a bien lieu. Après quelques minutes et quand ce dégagement gazeux est terminé, on peut voir sur le spectre RMN ^1H (figure 4.6) que le singulet correspondant au monomère (singulet à 6,02 ppm) a complètement disparu. La conversion est quantitative et on observe maintenant un signal très large compris entre 5,95 ppm et 6,12 ppm qui peut être assigné au CH du polyester formé (cf spectre RMN ^1H ci-dessous). Sur ce spectre, on observe aussi un triplet à 3,6 ppm correspondant au $\text{CH}_2\alpha$ du pentanol. Ce signal nous indique que ce nucléophile n'a pas amorcé la ROP (dans le cas contraire, le signal correspondant à l'ester serait déblindé à 4,2 ppm). Dans la zone autour de 3 ppm (zone des N-méthyls portés par la DMAP, le catalyseur) la présence de deux singulets nous révèle que la DMAP (2,92 ppm) est aussi présente sous forme chargée (3,03 ppm).

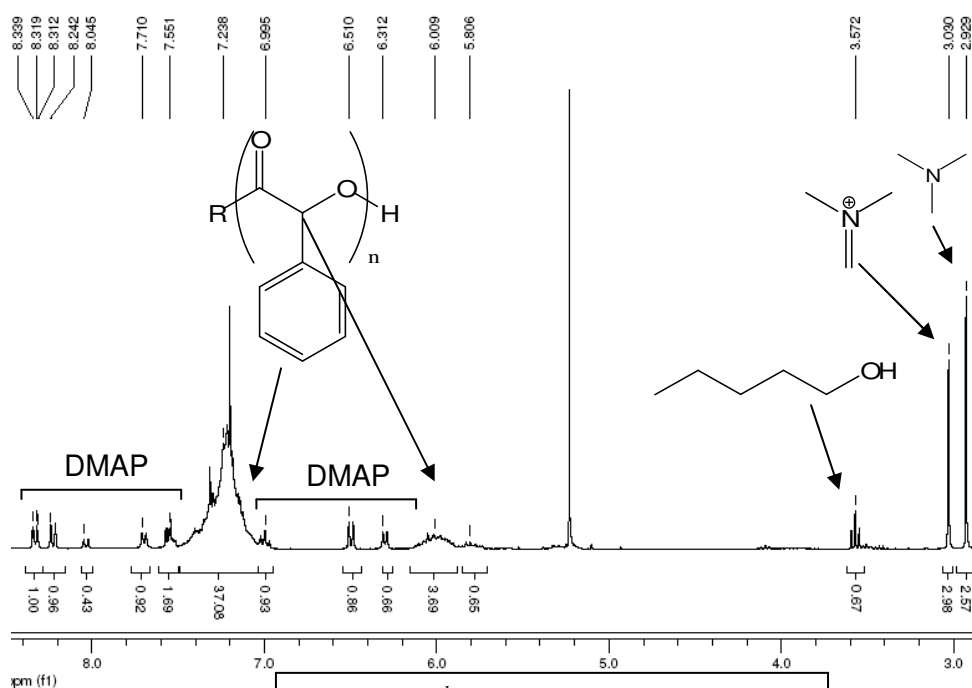


Figure 4.6 RMN ^1H après ROP à Température Ambiante

Les analyses SEC de ce premier essai ne permettent pas d'identifier de polymère : les masses moléculaires obtenues sont inférieures à 500 g.mol^{-1} et correspondent au mieux à des oligomères. Il y a un problème au cours de la polymérisation.

Nous avons donc effectué un screening de conditions expérimentales pour voir si les difficultés rencontrées au cours de ce premier essai de ROP pouvaient être contournées. En particulier, nous avons diminué la température de réaction à 0 °C et nous avons modifié la quantité de catalyseur par rapport à celle de l'amorceur (DMAP/alcool = 0,1 pour un Dp20).

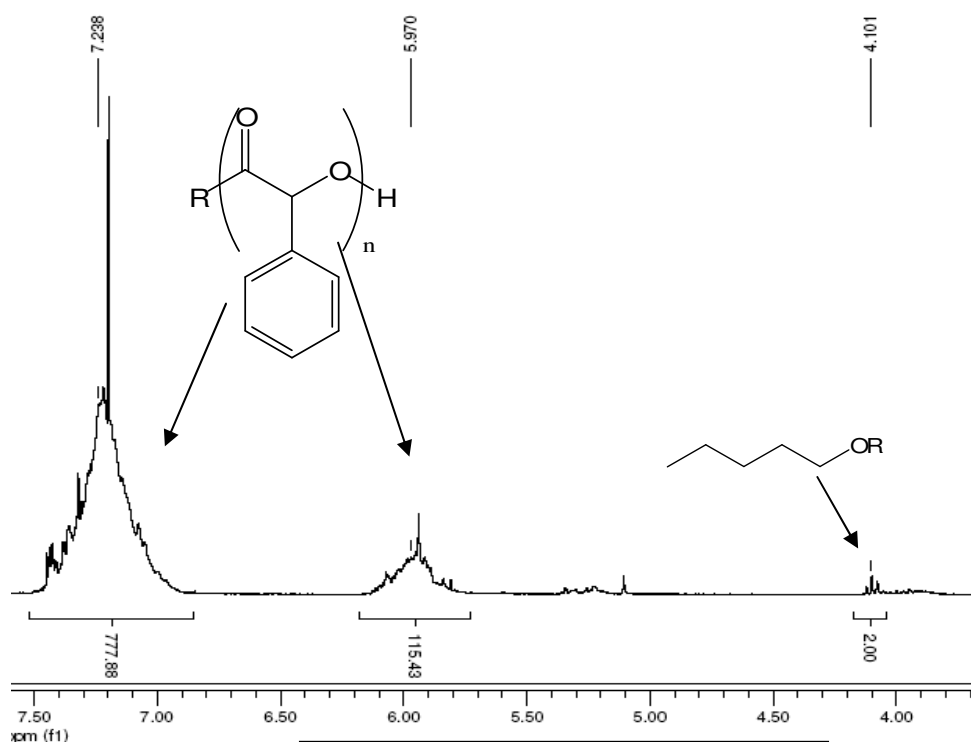
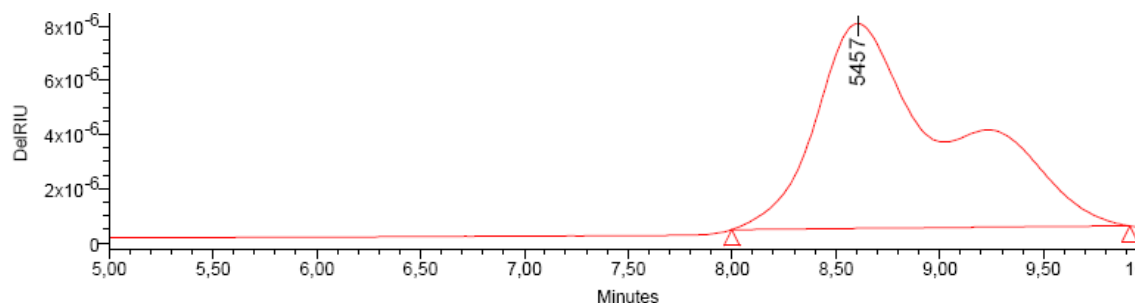


Figure 4.7 RMN ^1H après ROP à 0°C et 10% de DMAP

Avec ces nouvelles conditions expérimentales, il faut 2 h 30 de réaction pour arriver à conversion complète. Contrairement au test effectué à 25 °C, on n'observe pas de dégagement gazeux pendant la ROP. Le spectre RMN ^1H (figure 4.7) réalisé en fin de réaction nous indique que du pentanol a bien été incorporé dans le polymère : on voit un triplet à 4,2 ppm et aucun signal à 3,6 ppm. L'intégration de ce signal d'amorçage est très faible devant l'intégration des signaux correspondant au polymère. En effet, le degré de polymérisation obtenu par RMN ^1H (115) est très éloigné du degré de polymérisation théorique (Dp20) mis en jeu. Les signaux de la DMAP ne sont pas visibles sur ce spectre car il a été effectué après un lavage HCl (0,1 M) aqueux. Cette étape de purification permet d'éliminer les traces de catalyseur et d'éviter des réactions de transestérification (Le spectre RMN ^1H avant le lavage nous indique que deux singulets sont présents dans la zone à 3 ppm et nous révélait encore une fois la présence sous deux formes de la DMAP). Les analyses SEC (figure 4.8) de ce

dernier essai nous montrent la présence d'un pic à caractère bimodal qui possède une masse molaire en nombre (M_n) de 2855 et une polymolécularité relativement large de 1,51.



M/ROH	Temps	M_n	M_w/M_n	Conversion
20	2h30	2855	1,51	>90%

Figure 4.8 SEC du polymère obtenu à 0°C. La conversion est établie à partir de la RMN¹H

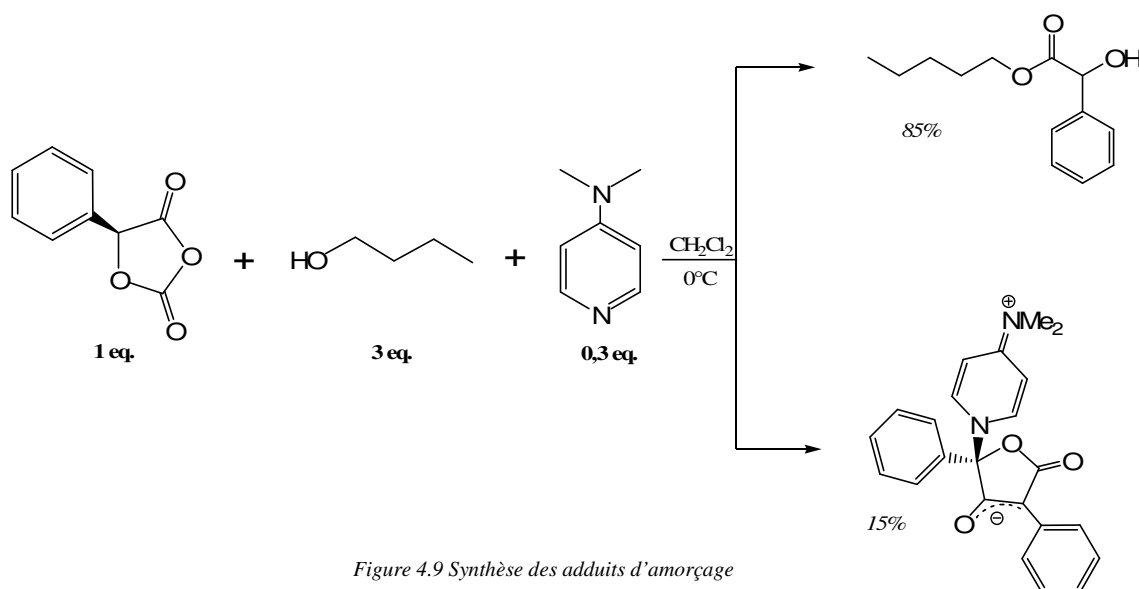
Le L-MOCA possède une réactivité bien différente des autres α -OCAs. Nous avons pu obtenir des polymères en modifiant les conditions expérimentales préalablement établies au laboratoire pour la ROP du lacOCA. Pour cela, il nous a fallu baisser la température de réaction et diminuer la quantité de catalyseur. Nous avons ainsi mené la ROP avec un rapport monomère/catalyseur à 10 % et réalisé la polymérisation à 0 °C. Le degré de polymérisation que nous avons obtenu en RMN ¹H est loin de celui que l'on attendait et la population de polymères est bimodale en SEC. Ces deux résultats suggèrent que la DMAP joue un rôle dans des réactions secondaires qui pourraient empêcher la formation du polymandélide attendu.

2. Synthèse des adduits d'amorçage

Pour approfondir la réactivité du système DMAP/pentanol, nous avons décidé de réaliser la synthèse des adduits d'amorçage (mandélate de pentyle) correspondant à la première étape de la ROP. Théoriquement, en utilisant un excès d'alcool amorceur, on peut favoriser cette étape par rapport à l'étape de propagation. Nous avons donc fait réagir un équivalent de L-MOCA avec 3 équivalents de pentanol en présence de 0,3 équivalent de DMAP à 0 °C. Le milieu réactionnel indique par un dégazage abondant qu'une élimination de CO₂ a lieu. Au bout de 5 minutes, le spectre RMN ¹H nous montre que la conversion est complète.

Après purification du milieu réactionnel (vide pour enlever l'alcool en excès et lavage HCl_{aq}. pour éliminer le catalyseur), la RMN ¹H du produit de réaction comporte un triplet à 4,2 ppm. Le pentanol a attaqué le motif OCA pour former des adduits. Un singulet

correspondant au proton porté par le carbone en alpha du phényle résonne à 5,18 ppm et il n'y a plus de signal à 6 ppm. En RMN ^{13}C , un seul carbonyl est présent sur le spectre à 174 ppm et prouve que la décarboxylation a bien eue lieu. Une analyse réalisée par spectrométrie de masse en impact électronique vérifie que le produit purifié possède une masse de 222. Nous avons synthétisé le produit d'attaque que l'on attendait (*figure 4.9*).



Un précipité se forme dans le solvant contenant les produits bruts quand il est laissé au frigo. Ce précipité a fourni des cristaux monoclinaux qui ont pu être caractérisés par rayons X (*figure 4.10*).

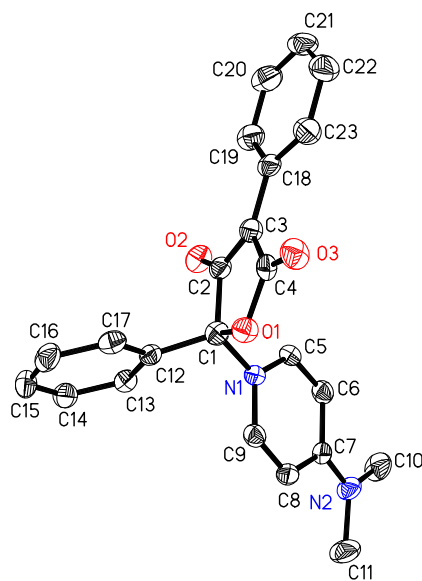


Figure 4.9 Structure RX du produit d'amorçage du pentanol sur le *L*-MOCA en présence de DMAP

La structure de ce produit ne correspond pas à l'adduit d'amorçage (mandélate de pentyle) que l'on a récupéré après purification. Notre réaction d'addition a formé un deuxième produit minoritaire. C'est une structure cyclique qui possède deux phényles, suggérant ainsi sa formation à partir de deux molécules de *L*-MOCA. L'un de ces substituants aromatiques est dans le plan de la lactone que l'on a formée. Une délocalisation des électrons de ce phényle sur l'insaturation d'un énoïl intracyclique explique sa géométrie particulière. On remarque également la présence d'un résidu DMAP qui a substitué le cycle lactone en α du deuxième substituant phényle.

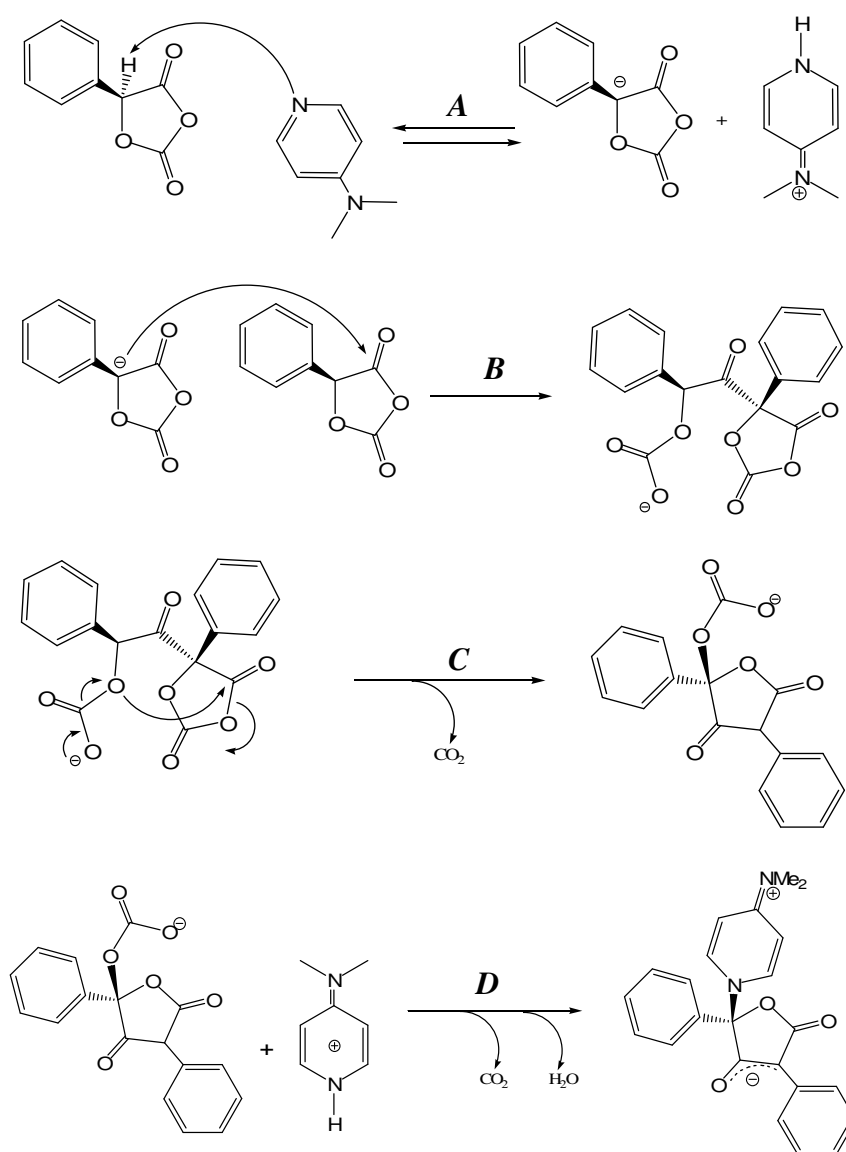


Figure 4.11 Mécanisme suggéré pour la formation du dérivé non attendu (4 étapes)

Nous avons postulé un mécanisme pour expliquer la formation de ce produit minoritaire. Ce mécanisme pourrait mettre en jeu la déprotonation du proton labile en α du motif OCA sur le monomère de départ^[15] (**A**, cf *figure 4.11*). Cette déprotonation serait suivie de la condensation sur un autre monomère du carbanion ainsi généré (**B**). On formerait de cette façon un produit d'addition qui pourrait se réorganiser par cyclisation et décarboxylation et qui ébaucherait le squelette carboné du cycle lactone (**C**). Ce squelette, après décarboxylation et déshydratation nous amènerait au produit qui précipite dans notre milieu réactionnel (**D**).

Le produit zwitterionique que nous avons obtenu minoritairement reflète la fragilité du H présent en α de la fonction *O*-carboxyanhydride en présence d'une base. Il révèle ainsi la compétition qui existe entre l'activation de l'alcool et la déprotonation du monomère pendant la ROP que nous désirons mettre en œuvre.

En conclusion, la DMAP qui catalyse très bien la polymérisation par ouverture de cycle du lacOCA pose un problème dans le cas du MOCA. Nous avons réussi à mettre en œuvre la ROP en utilisant moins de catalyseur et à 0 °C. Néanmoins, les produits de polymérisation que nous avons obtenus révèlent deux populations de polymères. Deux réactions sont certainement en compétition pendant l'étape d'amorçage. La synthèse des adduits d'amorçage nous a permis d'isoler le mandélate de pentyle attendu. Un produit secondaire mis en évidence lors de cette réaction révèle que la déprotonation du monomère peut avoir lieu. Devant ces résultats, nous avons décidé d'explorer le potentiel d'autres catalyseurs pour la ROP du MOCA.

C. ROP du MOCA : screening de catalyseurs

La ROP du MOCA peut être envisagée si les réactivités non désirées partiellement mises en évidence avec la DMAP peuvent être évitées. Pour cela, nous avons décidé d'évaluer en ROP le potentiel d'une série d'amines tertiaires qui possèdent des rapports nucléophilie/basicité différents. Ces différents catalyseurs sont présentés ci-dessous (*figure 4.12*). Pour un premier test expérimental, chacun de ces catalyseurs potentiels a été évalué à température ambiante avec un rapport MOCA/pentanol/catalyseur de 20/1/1.

La réaction avec les amines tertiaires provoque un dégazage du milieu réactionnel important. Cette élimination de CO₂ n'est pas visible avec les amines aromatiques sauf dans le cas du N-méthyl imidazole (NMI).

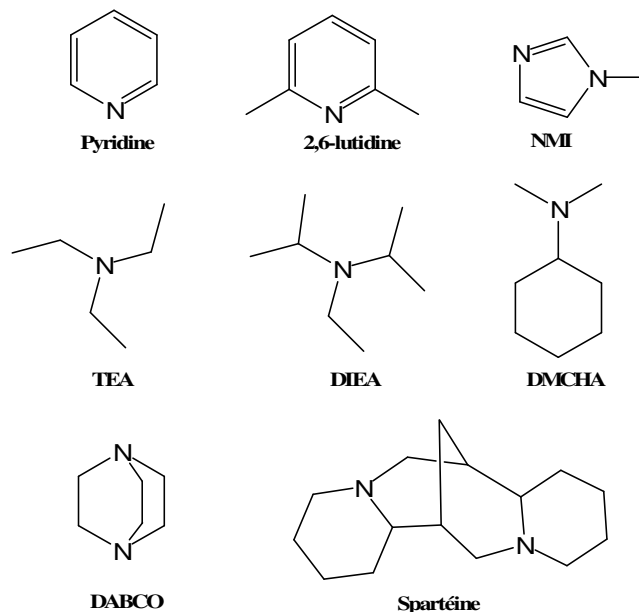


Figure 4.12 Catalyseurs utilisés pour la ROP du MOCA

1. Amines tertiaires non aromatiques

La ROP menée avec la DIEA, la TEA, la spartéine et la diméthylcyclohexylamine (DMCHA) dure quelques minutes. Quand il n'y a plus de dégagement gazeux, on constate sur le spectre RMN ¹H pour ces 4 catalyseurs, la disparition du signal à 6,02 ppm correspondant au CH labile du *L*-MOCA. Le monomère a donc été déprotoné. Pour chacun de ces tests, les analyses SEC ne mettent pas en évidence de population de polymères. La DIEA, la TEA, la spartéine et la DMCHA ont déprotoné le MOCA et conduisent à un mélange complexe de produits, sans former de polymère.

Contrairement aux autres amines tertiaires, la RMN ¹H de la réaction avec le DABCO nous montre que le signal du proton labile présent sur le monomère est conservé dans les produits de réactions. Après quelques minutes, quand la conversion est complète, ce signal est devenu un singulet très large correspondant au CH du polymandélide. Comme dans le cas de la DMAP, l'intégration correspondant à l'alcool amorceur est très faible et très éloignée du degré de polymérisation théorique (Dp₂₀). Sa faible proportion nous indique qu'un autre type d'amorçage a lieu en parallèle (comme avec la DMAP) : il est peut-être effectué par le

catalyseur. Le profil SEC nous indique qu'on a obtenu un polyester qui possède une masse molaire en nombre (M_n) de 1000 (polymolécularité 1,3). Quand le degré de polymérisation théorique est de 40, ce M_n n'évolue pas de façon significative (M_n à 1200). Nous n'avons pas mené d'investigations supplémentaires pour la ROP du MOCA avec ces 5 amines tertiaires.

La lutidine, le NMI et la pyridine nous ont permis d'obtenir des résultats plus intéressants. C'est grâce à ce type de catalyseur que Tighe et son équipe ont décrit pour la première fois la formation d'oligomères de polymandélide à partir du MOCA^[13]. Nos résultats sont décrits avec plus de précisions dans les paragraphes suivants.

2. Catalyse avec la 2,6-lutidine

En utilisant le pentanol comme amorceur, différents rapports monomère sur amorceur ont été testés avec la lutidine. Les polymères obtenus ont été caractérisés par RMN ^1H et par SEC. Nous avons réussi pour chaque essai à obtenir des conversions quantitatives. Le milieu réactionnel pendant la ROP ne nous montre pas de dégagement gazeux. En RMN ^1H , le signal à 6,02 ppm qui correspond au proton labile du L-MOCA évolue en signal large (5,9-6,1 ppm). Il correspond au CH labile porté par le polymandélide et indique qu'une racémisation du centre stéréogène a pu avoir lieu. Les analyses SEC font apparaître un pic de polymère à caractère monomodal qui possède une polymolécularité faible (tableau 4.3). La modification du ratio monomère/amorceur nous indique que le M_n de ce pic augmente quand le $Dp_{\text{théorique}}$ augmente mais pas dans les mêmes proportions.

M/ROH	Temps (min)	Conversion	M_n	M_w/M_n
20	30	>95%	2074	1,13
20	30	>95%	2091	1,16
40	40	>95%	2799	1,16
40	40	>95%	2980	1,20

Tableau 4.3 Tests de polymérisations effectués avec la lutidine. (Conditions : CH_2Cl_2 , $[\text{MOC}]=1\text{M}$ à T_{amb} .)

En examinant attentivement le spectre RMN ^1H après le lavage HCl 0,1 M aqueux, on observe vers 4 ppm dans la zone $\text{RCH}_2\text{-O-CO-R}$, 2 signaux correspondant à l'amorçage du pentanol. Ces deux signaux, comme dans le cas de la DMAP, possèdent des intégrations très faibles devant celles des signaux du polymère. Ce problème d'intégration indique qu'un autre mécanisme d'amorçage a lieu pendant la réaction.

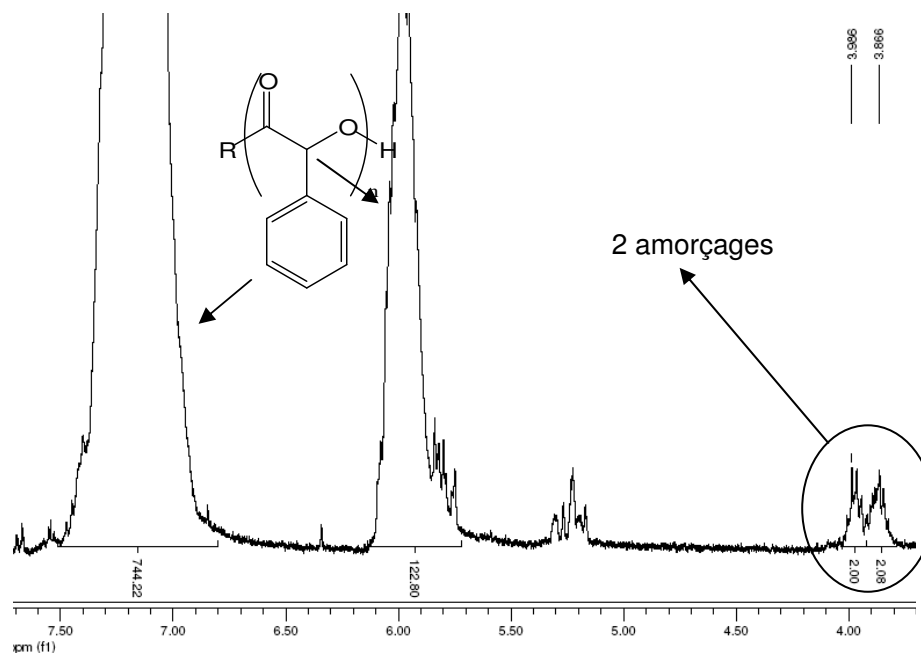


Figure 4.13 RMN1H de la ROP menée avec la 2,6-lutidine (Dp20)

Nous avons donc dans le cas de la lutidine, deux problèmes qui se superposent :

- le pentanol amorce de deux façons différentes.
- les amorçages à l'alcool sont en compétition avec un autre mécanisme d'amorçage.

Afin de mieux appréhender cette ROP, le polymère obtenu après la réaction avec un Dp20 a fait l'objet d'analyses de masse par électrospray (ESI) en mode positif. Les spectres obtenus de cette façon révèlent la présence d'au moins deux populations de polymères à la fin de la polymérisation.

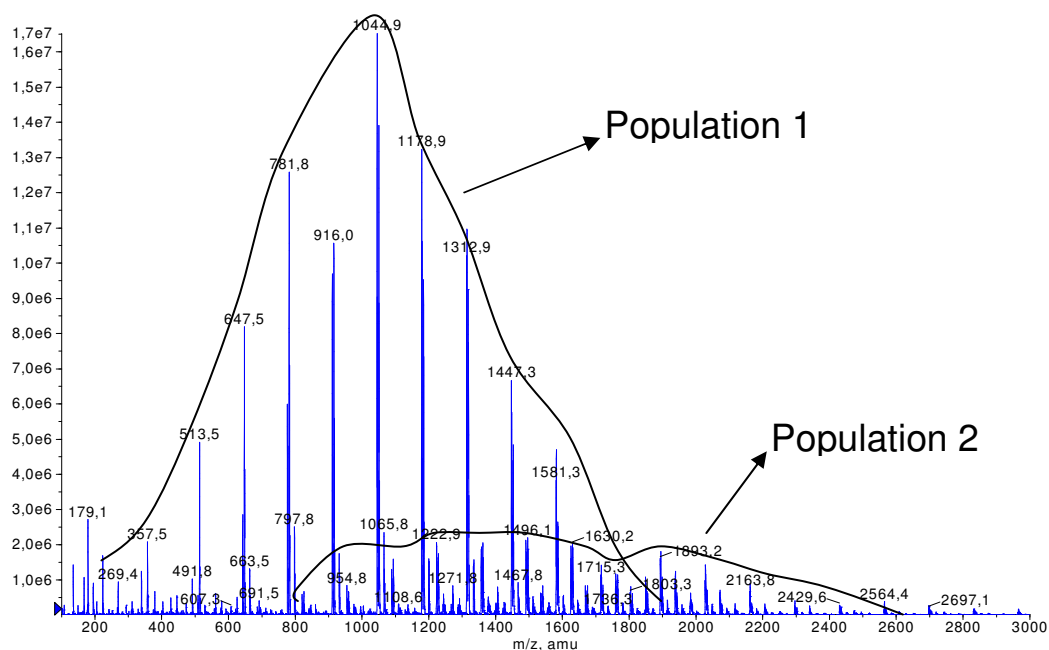
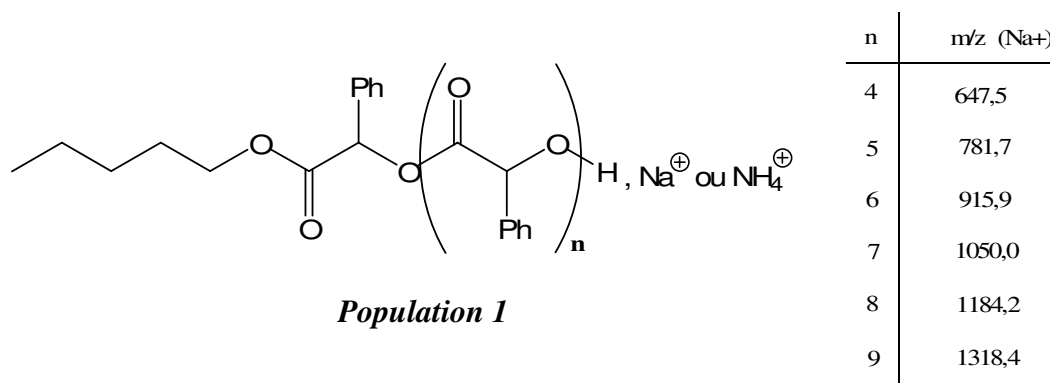


Figure 4.14 ESI de la ROP menée avec la 2,6-lutidine (Dp20)



La première population majoritaire (mise en évidence avec la spectrométrie de masse) correspond à un polymandélide amorcé au pentanol qui se termine par une extrémité alcool (*cf population 1 ci-dessus*). C'est le polymandélide attendu. La deuxième population (mise en évidence sur le spectre) possède un incrément en masse $m/z = +44$ (une molécule de CO_2) par rapport à la première population.

Cette différence de masse de +44 peut s'expliquer par la non décarboxylation d'un monomère pendant la ROP (*cf chapitre 3*). Deux hypothèses sont alors envisageables au niveau mécanistique pour introduire cet incrément de masse (*figure 4.15*).

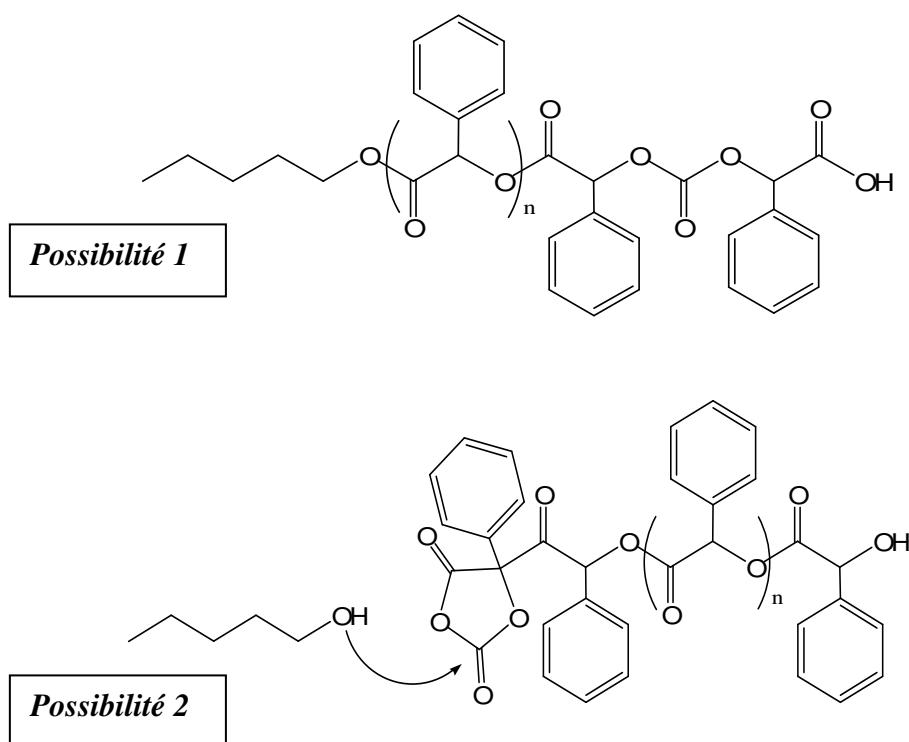


Figure 4.15 Population 2 : Origines possibles

Possibilité 1 : Une erreur se produit pendant la propagation et forme à une extrémité possédant une fonction acide carboxylique (*cf chapitre 3*).

Possibilité 2 : Une partie de l'amorçage a été effectuée par le monomère déprotoné, qui a été réattaqué par l'alcool amorceur sur le CO assimilé à un carbonate en fin de réaction. Cette hypothèse écartée pour les β -OCAs est plus probable dans le cas du MOCA à cause de son proton très acide (*figure 4.15*).

Ces deux hypothèses ne peuvent pas être tranchées par la spectrométrie de masse. Malgré la faible proportion du signal d'amorçage de l'alcool en RMN ^1H , les deux populations révélées par ESI nous montrent que l'amorceur est présent dans la structure du polymandélide. Sur ce spectre, le bruit de fond est très important et ne favorise pas la caractérisation des populations à partir de $m/z = 1500$. En SEC, la masse molaire en nombre (M_n) de notre échantillon est supérieure à 2000. Il faut noter que cette masse molaire est relative : elle est établie à partir d'une calibration effectuée avec des standards de polystyrène. Un facteur de correction doit normalement être appliquée pour obtenir la masse molaire en nombre réelle d'un polymère. Pour nos échantillons, des mesures physiques directes réalisées avec la diffusion de la lumière suggèrent que les masses obtenues en SEC sont sous-estimées d'un facteur 2. Ces considérations rejoignent les mesures physiques effectuées par *Baker* qui mesure ce même facteur de 2 entre la masse des standards de polystyrène et son polymandélide^[7].

Pour conclure, il est probable qu'une autre population de polymère n'ait pas été caractérisée par la spectrométrie de masse. Cette population serait à l'origine des problèmes d'intégration que nous avons rencontrés en RMN ^1H . Une modification plus importante du rapport monomère/amorceur n'a pas permis d'obtenir des polymères possédant des masses moléculaires supérieures à celles obtenues avec le $Dp_{\text{théorique}}$ de 40. A cause de ce résultat, nous n'avons pas approfondi d'avantage la ROP du L-MOCA avec la lutidine.

3. Catalyse avec le N-Méthyl-Imidazole (NMI)

La ROP du L-MOCA avec le système NMI/alcool a été menée avec différents rapports monomère/amorceur (Dp_{20} et Dp_{40}). Comme dans le cas de la DMAP, nous avons modifié la quantité de catalyseur par rapport à l'amorceur (1 ou 0,1) et la température de réaction (température ambiante ou 0 °C) pour évaluer l'influence de ces facteurs sur la polymérisation. Les produits bruts de réaction ont été caractérisés par RMN ^1H et par SEC. Les résultats que

nous avons obtenus sont indiqués dans le tableau ci-dessous. Dans chaque cas, nous avons atteint des conversions quantitatives d'après les analyses RMN ^1H .

En utilisant le pentanol comme amorceur à température ambiante, pour un degré de polymérisation théorique égal à 20 (*tableau 4.4*), on observe sur le spectre RMN ^1H après réaction un signal d'amorçage unique à 3,95 ppm. Les problèmes d'intégration qui ont été relevés dans le cas de la DMAP ou de la lutidine ne sont pas rencontrés avec le NMI. La totalité du pentanol présent au début de la polymérisation a été incorporé dans les produits de réaction : le Dp_{RMN} est similaire au $Dp_{\text{théorique}}$ (*Cf colonne Dp_{RMN}*). Comme dans le cas de la lutidine, le signal large (5,9-6,1 ppm) correspondant au CH du polymandélide indique qu'une racémisation du centre stéréogène a pu avoir lieu.

Amorceur	Temps	Température	Conversion	Dp_{RMN}	M_n	PDI
PentOH (Dp_{20}) (1 eq. NMI)	10 min.	TA	>95%	24	1500	1,24
PentOH (Dp_{20}) (1 eq. NMI)	10 min	0°C	>95%	29	1700	1,37
PentOH (Dp_{40}) (1 eq. NMI)	20 min.	TA	>95%	46	2200	1,25
PentOH (Dp_{20}) (0,1 eq. NMI)	15 min	TA	>95%	31	1900 (bimodal)	1,72

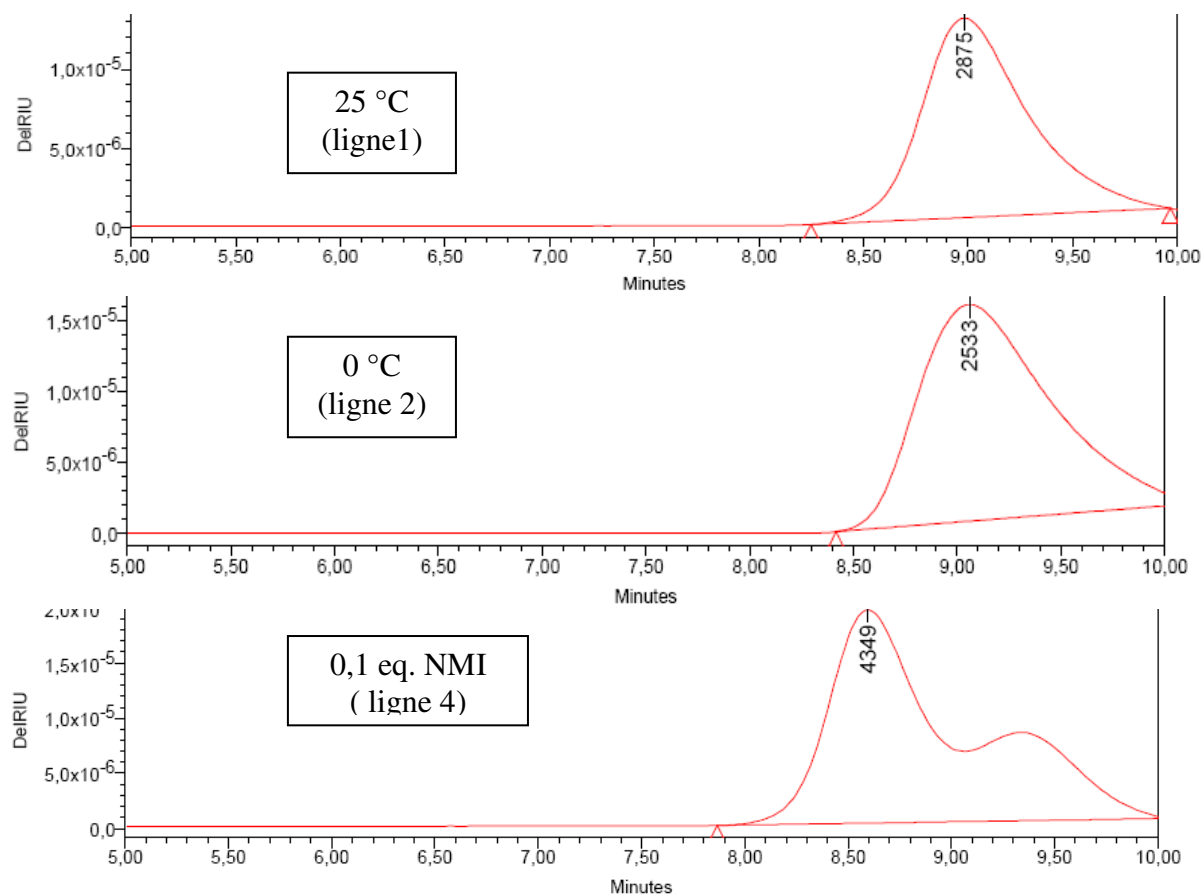
Tableau 4.4 Tests de polymérisations effectués avec le NMI (Conditions : CH_2Cl_2 , $[\text{MOC}]=1\text{M}$ à T_{amb} .)

Les analyses SEC de ce Dp_{20} nous montrent une population possédant une masse molaire en nombre (M_n) de 1500 et une polymolécularité de 1,24. L'augmentation du degré de polymérisation théorique à 40 (*cf ligne 3 tableau 4.4*) provoque une augmentation de la masse molaire en nombre qui passe alors à 2200. Cette augmentation n'est pas proportionnelle au degré de polymérisation calculé en RMN ^1H .

La diminution du rapport NMI/pentanol (*cf ligne 4 tableau 4.4*) à une valeur de 0,1 amène à la formation quantitative d'un polymandélide possédant un M_n de 1900 dans un temps de réaction qui reste identique à la ROP contenant 10 fois plus de catalyseur (*cf 1^{ère} ligne tableau 4.4*). Le pic de polymère dans ce cas a un caractère bimodal (*figure 4.16*) et une polymolécularité élevée à 1,72. Ce résultat nous indique que l'un des mécanismes d'amorçage met en jeu de manière directe ou indirecte le NMI.

Le fait de baisser la température pendant la réaction nous conduit à un polymandélide qui possède une polymolécularité plus élevée (1,37) par rapport au test réalisé à température ambiante (*figure 4.16*).

Figure 4.16 Chromatogramme correspondant au tableau 4.4



Pour approfondir le mécanisme de cette ROP, nous avons mené des expériences de spectrométrie de masse avec la technique de MALDI-TOF. Pour cela, plusieurs matrices et plusieurs sources de cations ont été comparées. Nous avons obtenu les meilleurs résultats en utilisant le dithranol (matrice) en association avec du NaI (source de cation). Pour étudier les polyesters, le MALDI est souvent plus adéquat que l'électrospray (ESI) que nous avons préalablement utilisé pour l'étude de la lutidine. Les analyses d'ESI réalisées après la catalyse au NMI ne nous ont pas permis de sortir 'proprement' du bruit de fond et ne nous ont pas donné de résultats intéressants.

Le spectre de masse réalisé avec la technique MALDI (détection TOF) sur le test de ROP mené à température ambiante nous montre la superposition de deux populations différentes (*figure 4.17*). La population majoritaire sur ce spectre de masse nous permet de caractériser un polymandélide amorcé avec du pentanol. Cette première population nous montre qu'à chaque étape, il y a décarboxylation du monomère et que l'extrémité du polyester correspond à une fonction alcool. C'est le polymère que l'on désirait synthétiser. Cette population n'est

pas associée à une population possédant un incrément de masse de +44 comme dans le cas de la 2,6-lutidine.

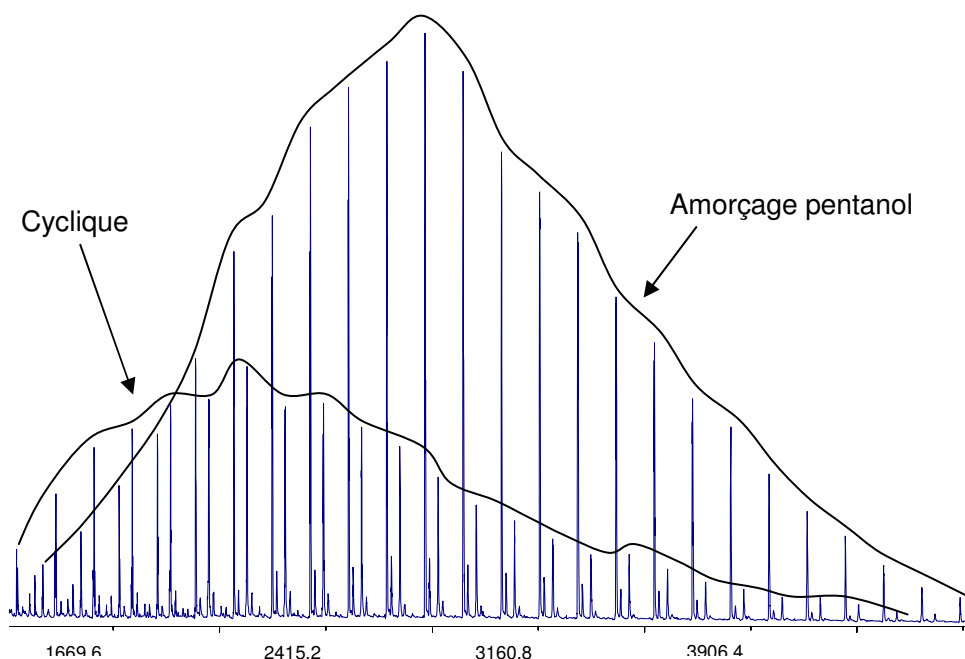


Figure 4.17 Spectre de masse réalisé sur les produits bruts d'une ROP catalysée avec le NMI (Dp20 à Tamb.)

La deuxième population qui a pu être caractérisée correspond à des polymandélides cycliques. Leur présence est révélée de $m/z = 1000$ à $m/z = 4000$ dans nos conditions d'analyse. L'origine de cette population n'est pas identifiable à partir du spectre de masse. Un travail récent mené par *Hedrick* et *Waymouth* sur la ROP du lactide catalysée par les carbènes décrit la formation contrôlée de polyesters cycliques^[16]. Pour ces auteurs, le mécanisme est de type nucléophile (*cf* chapitre 1). Il met en jeu l'attaque directe du catalyseur sur le monomère puis une propagation de type anionique. En absence d'alcool amorceur, une cyclisation a lieu. Elle est favorisée par une interaction entre le carbène et l'extrémité du polymère. En s'inspirant de ce travail, nous pouvons imaginer une stabilisation effectuée par un imidazolium sur l'extrémité d'un polymandélide amorcé par le NMI. Ce zwitterion grâce à un équilibre thermodynamique pourrait donner naissance à des polymandélides cycliques (*figure 4.18*)

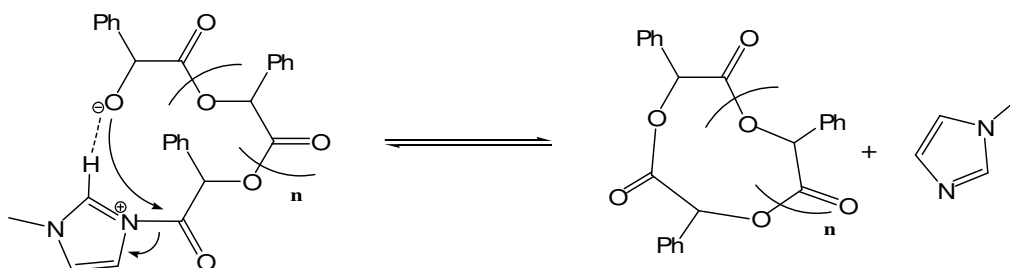


Figure 4.18 Hypothèse de formation des polymandélides cycliques

La présence de deux populations sur le spectre MALDI-TOF corrèle avec le pic à caractère bimodal qui apparaît en SEC quand on diminue le rapport NMI/Pentanol (*figure 4.16*). L'une de ces populations pourrait mettre en jeu un mécanisme où le NMI jouerait le rôle d'amorceur pendant la première étape de ROP. Pour voir si la population de polymère cyclique peut se former sélectivement, nous avons effectué une série de tests en utilisant le NMI sans alcool. Nous avons défini trois rapports monomère/NMI (Dp20, Dp40, Dp60) que nous avons mis en œuvre de façon similaire à la ROP avec alcool amorceur. A 1 M dans le CH_2Cl_2 et à température ambiante, la réaction est lancée quand on ajoute le catalyseur. Au bout de 30 secondes, un dégagement gazeux léger se produit dans le milieu réactionnel. Il y a élimination de CO_2 . La RMN ^1H nous a permis de vérifier que les conversions sont quantitatives après quelques minutes de réaction. Les polymères que nous avons obtenus ont ensuite été caractérisés par analyses SEC. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (*tableau 4.5*).

M/NMI	Temps	Conversion	M_n	PDI
20	10 min.	>95%	1600	1,23
40	15 min.	>95%	1900	1,25
60	20 min.	>95%	2200	1,35

Tableau 4.5 Tests de polymérisations effectués avec le NMI seul (Conditions : CH_2Cl_2 , $[\text{MOC}]=1\text{M}$ à T_{amb} .)

Les chromatogrammes nous révèlent des pics monomodaux symétriques (*figure 4.19*). Leur masse molaire en nombre (M_n) évolue quand la quantité de catalyseur est moins importante mais pas de façon proportionnelle au rapport L-MOCA/NMI. La polymolécularité des polymères que l'on a formés varie entre 1,23 et 1,35. Elle est plus faible pour les essais contenant plus de NMI (1,23 et 1,25).

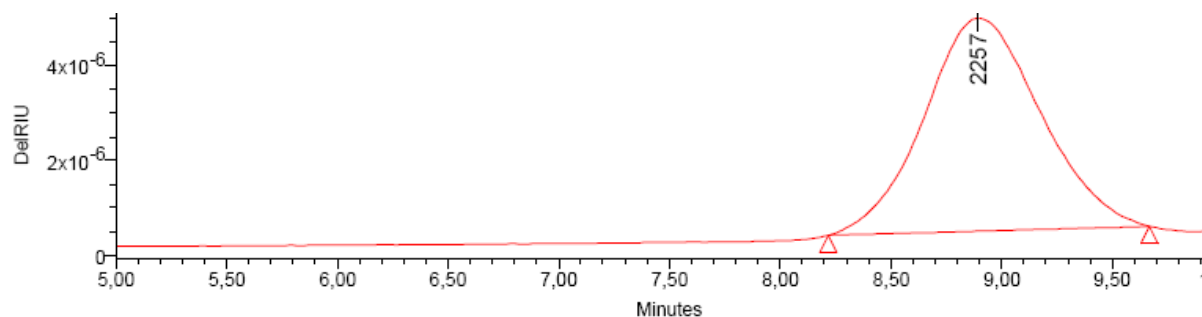


Figure 4.19 Chromatogramme correspondant à la ligne 2 du tableau 4.5

Afin d'approfondir la structure des polyesters que l'on a formés, nous avons réalisé des analyses avec la technique MALDI-TOF. Pour effectuer ces analyses, nous avons utilisé le

dithranol comme matrice et le NaI comme source de cation (*cf partie expérimentale*). Sur les spectres correspondant à la ROP menée avec le NMI seul, nous avons aussi mis en évidence la présence d'une population de polymères cycliques (*figure 4.20*). La détection de ces polymandélides couvre en m/z la totalité des masses molaires identifiées en SEC. Aucune autre population n'a été identifiée par spectrométrie de masse.

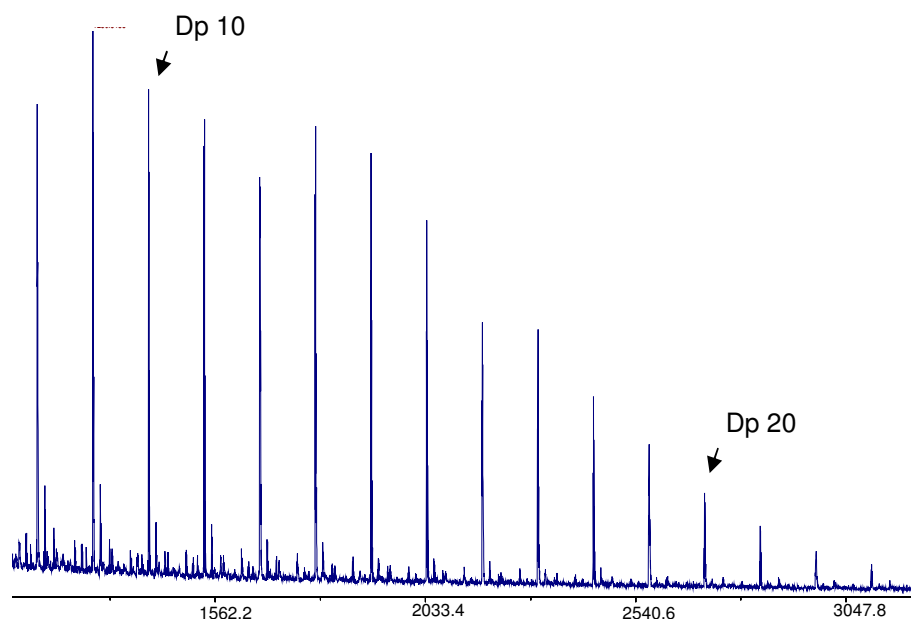


Figure 4.20 MALDI TOF du test réalisé avec 1,6% de NMI (Dp60)

En conclusion, le NMI est le premier catalyseur qui nous a permis d'obtenir du polymandélide qui a intégré la totalité de l'alcool amorceur présent en début de réaction. Le polymandélide que l'on cherchait à synthétiser a pu être obtenu par ROP du *L*-MOCA en quelques minutes. Les produits bruts de polymérisation contiennent une deuxième population de polymère : des polyesters cycliques. Leur formation pourrait mettre en jeu un mécanisme de type nucléophile parfois en compétition avec le mécanisme basique (*chapitre 1*). En réalisant la ROP sans alcool nous avons pu former quantitativement du polymandélide cyclique. Néanmoins, les tests menés avec le NMI seul ne nous ont pas permis d'arriver à des polymandélides de haute masse molaire (*tableau 4.5*).

4. Catalyse avec la pyridine

La ROP du *L*-MOCA avec le système pyridine/pentanol a été étudiée en effectuant des tests contenant différents rapports monomères sur amorceur (Dp10, Dp20 et Dp40). Le *L*-MOCA polymérise avec la pyridine beaucoup plus lentement qu'avec la DMAP ou le NMI et

un peu plus lentement qu'avec la lutidine. Il faut plus d'une heure à un degré de polymérisation théorique de 20 pour atteindre une conversion quantitative en polymère (*quantification par RMN 1H*). Etrangement, le milieu réactionnel au cours de la polymérisation se colore petit à petit jusqu'à devenir jaune orangé. Les résultats que nous avons obtenus sont indiqués dans le tableau ci-dessous (*tableau 4.6*). Pour chacun des essais menés, et contrairement au NMI, nous n'observons pas de dégagement gazeux pendant la réaction, sans doute à cause du temps de réaction qui est beaucoup plus long.

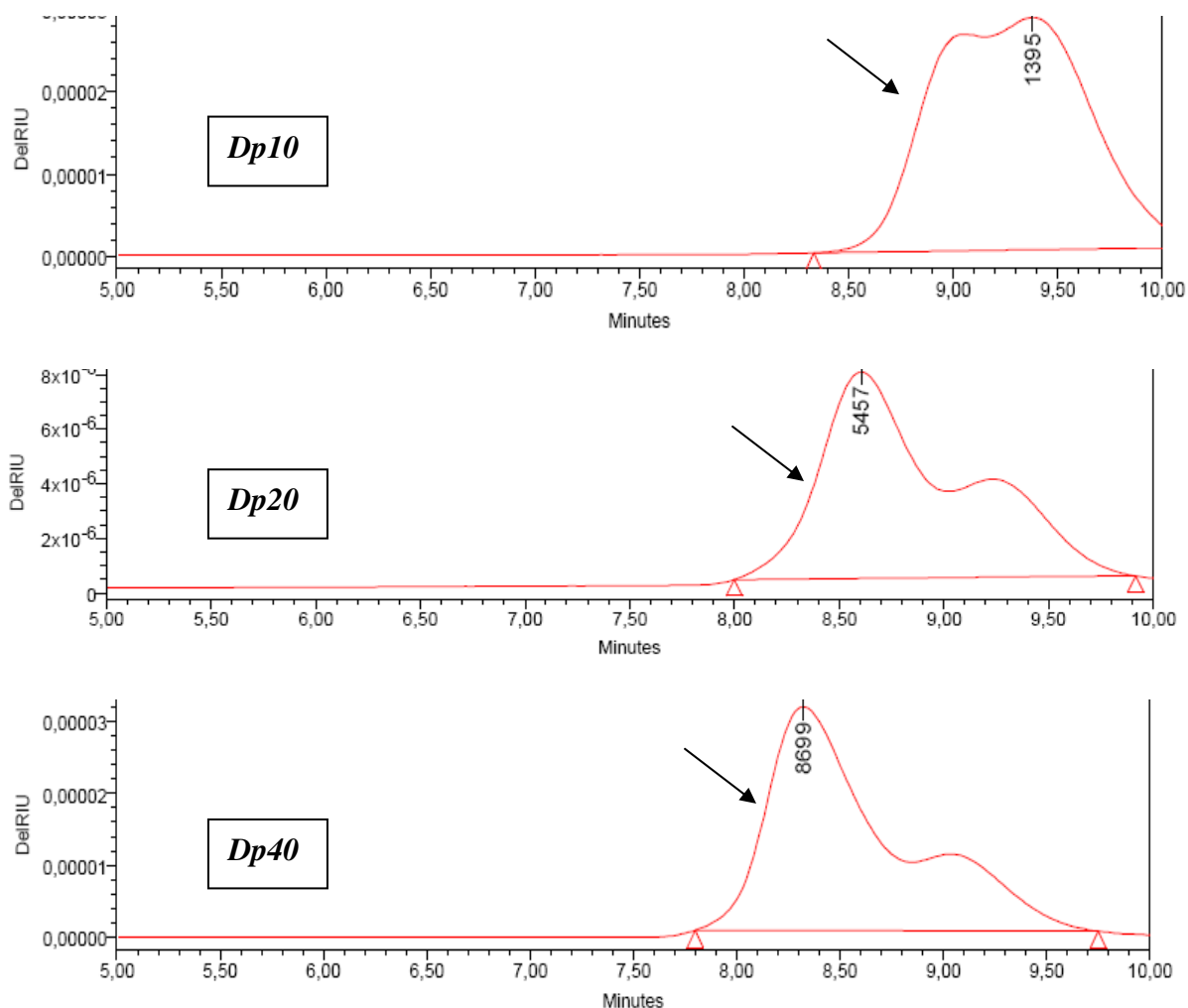
Amorceur	Temps	Température	Conversion	Dp_{RMN}	M_n	PDI
PentOH (Dp_{10})	30 min.	TA	>95%	8	1400 (bimodal)	1,4
PentOH (Dp_{20})	1h30	TA	>95%	22	2900 (bimodal)	1,5
PentOH (Dp_{40})	2h	TA	>95%	56	4500 (bimodal)	1,49

Tableau 4.6 Tests de polymérisations effectués avec la pyridine (Conditions : CH_2Cl_2 , $[MOC]=1M$ à $T_{amb.}$)

Les spectres RMN 1H nous révèlent un signal d'amorçage unique à 3,95 ppm. Son intégration si elle est comparée à celles des signaux du polymère reste en accord avec le degré de polymérisation théorique mis en jeu (*tableau 4.5*, Dp_{RMN}). Comme dans le cas du NMI, nous avons formé un polymère contenant la totalité du pentanol présent dans le milieu réactionnel au début de la polymérisation.

Les analyses SEC nous révèlent un pic à caractère bimodal (*figure 4.21*) pour chacun des essais réalisé. Deux mécanismes d'amorçage ont lieu pendant la ROP : ils donnent naissance à des polymères de masses molaires différentes. En particulier, la population correspondant aux masses les plus élevées (*cf flèche noire sur les chromatogrammes*) contient des polymères de plus en plus longs au fur et à mesure que le rapport monomère/amorceur diminue. Le lavage HCl 0,1 M aqueux utilisé pour éliminer le catalyseur fait disparaître la coloration du milieu réactionnel en quelques minutes. Ce lavage n'entraîne pas de modification du degré de polymérisation (Dp_{RMN}) ni de modification des profils SEC.

Figure 4.21 Chromatogramme correspondant au tableau 4.5



Pour éclairer le mécanisme de cette ROP, nous avons mené des expériences de spectrométrie de masse avec la technique de MALDI-TOF (*cf partie expérimentale*) sur les échantillons à Dp10 et à Dp20 (*tableau 4.6*). Nous avons obtenu les meilleurs spectres en utilisant le dithranol comme matrice et le NaI comme source de cation.

Comme dans le cas du NMI, la population majoritaire sur ces deux spectres correspond à un polymandélide amorcé avec du pentanol (*figure 4.22 et 4.23*). Cette première population nous confirme qu'à chaque étape, il y a eu décarboxylation du monomère et que la seconde extrémité du polyester est une fonction alcool. C'est le polymère que l'on voulait synthétiser.

Une deuxième population manifestement très minoritaire est mise en évidence sur l'échantillon correspondant au Dp10 (*Figure 4.22*). Comme dans le cas de la lutidine, cette population possède un incrément de masse $\Delta m = +44$ correspondant à une molécule de CO_2 .

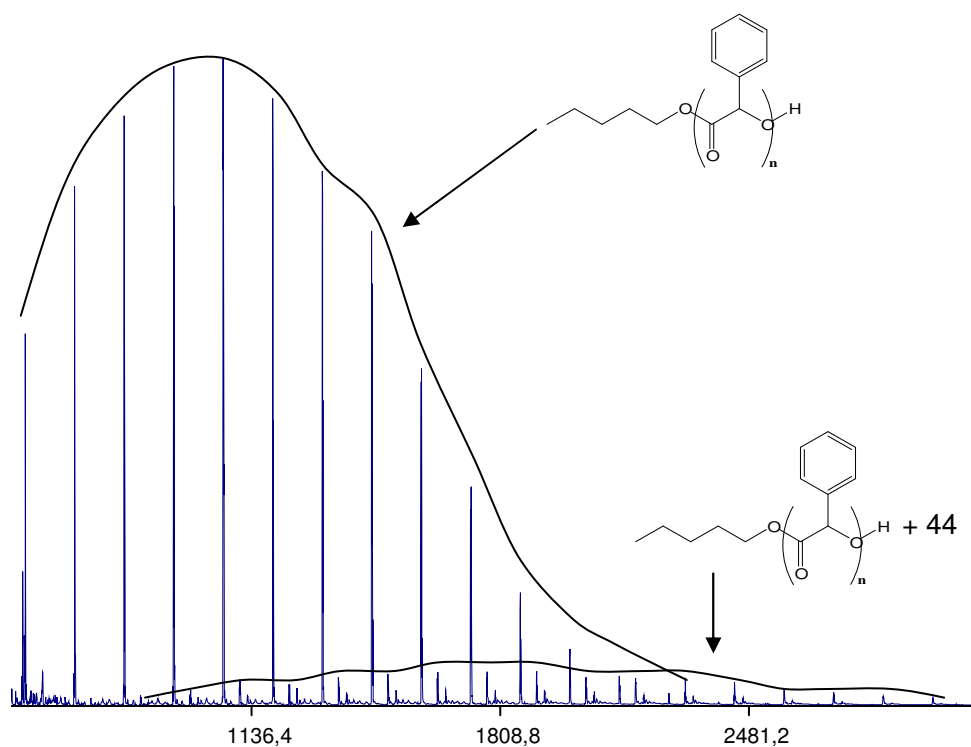


Figure 4.22 MALDI-TOF réalisé sur le Dp10

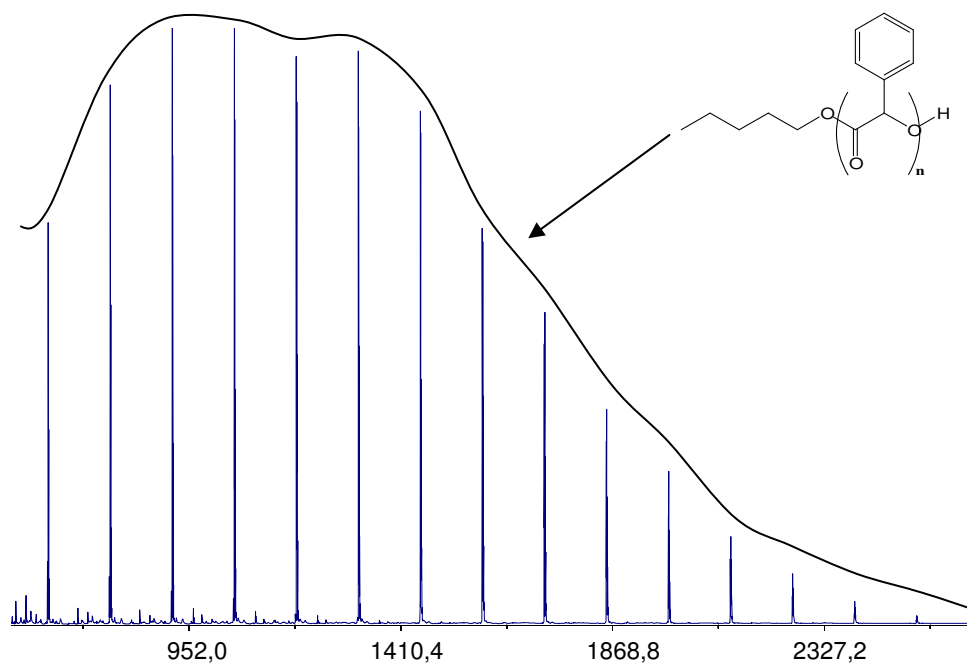


Figure 4.23 MALDI-TOF réalisé sur le Dp20

Deux mécanismes peuvent logiquement conduire à une population possédant cet incrément de masse de +44. Chacun de ces mécanismes met en jeu une attaque nucléophile sur le carbonate de la fonction *O*-carboxyanhydride. Cette attaque non voulue peut se produire

pendant la propagation (*possibilité 1*, *figure 4.15*) ou après la polymérisation (*possibilité 2*, *figure 4.15*).

Dans le cas de la catalyse à la pyridine, la population +44 disparaît des spectres MALDI pour des $Dp_{théoriques}$ plus élevés que 10 (Dp20, Dp40). D'un autre côté, les analyses SEC ont révélé, pour chacun de ces $Dp_{théoriques}$, un pic à caractère bimodal. Si les chromatogrammes (*figure 4.21*) corroborent l'analyse de spectrométrie de masse du Dp10 (*figure 4.22*), la population de haute masse molaire (*flèche noire*, *figure 4.21*) pourrait correspondre à la population possédant un incrément de masse +44. Sa disparition sur le spectre de masse du Dp20 (*figure 4.23*) serait liée à l'augmentation de sa masse molaire en SEC (*flèche noire*, *figure 4.21*). La population +44 est alors sûrement issue d'un amorçage en compétition avec l'attaque du pentanol. Ce mécanisme pourrait être l'amorçage effectué par un monomère déprotoné. Il permettrait d'expliquer la formation de l'incrément de masse par une attaque du pentanol qui aurait lieu après la ROP (*figure 4.24*).

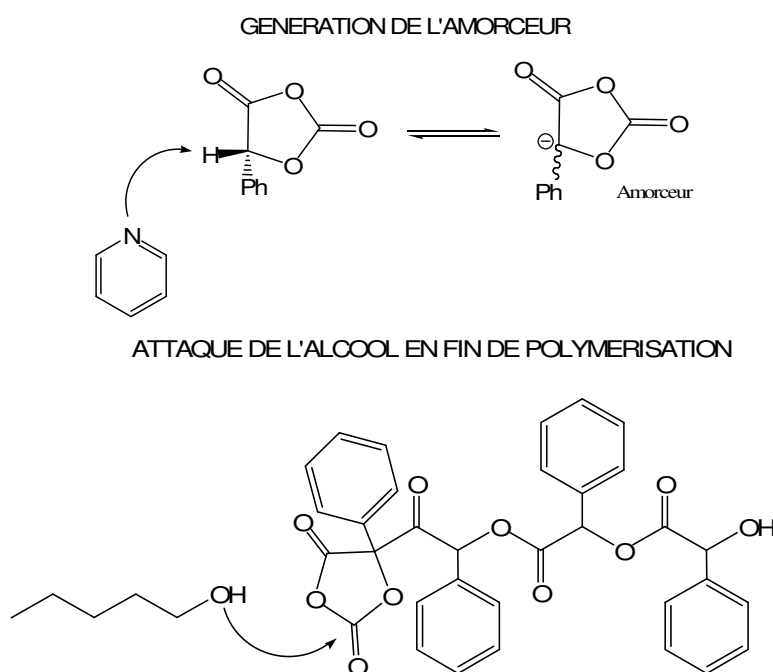


Figure 4.24 Hypothèse sur l'origine de la population + 44 de haute masse molaire : amorçage par le MOCA déprotonné

La possibilité que le caractère bimodal des pics observés en SEC (*figure 4.21*) ne corrobore pas l'analyse de spectrométrie de masse du Dp10 (*figure 4.22*) ouvre une autre perspective. La population +44 pourrait n'être qu'une population minoritaire et sa distribution en taille serait liée comme dans le cas du lacOCA à la population que l'on attend (*cf chapitre 3*). Le pic majoritaire observé en SEC (*flèche noire*, *figure 4.21*) serait dans ce cas formé par

un autre amorçage compétitif. Cet amorçage pourrait mettre en jeu l'autre nucléophile présent dans le milieu réactionnel, la pyridine.

Comme dans le cas du NMI, nous avons donc exploré la ROP sans alcool catalysée par la pyridine. Nous avons défini quatre rapports monomère/pyridine (Dp10, Dp20, Dp30, Dp60) que nous avons mis en œuvre de la même façon que pour la ROP amorcée avec le pentanol. Les résultats que nous avons obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous (*tableau 4.7*).

M/Pyridine	Temps	Conversion	M_n	PDI
10	60 min.	>95%	2600	1,24
20	120 min.	>95%	4900	1,19
30	180 min.	>95%	7900	1,4
60	360 min.	>95%	10500	1,31

Tableau 4.7 Polymérisation avec la pyridine seule. Conditions $[MOCA]=1M$, CH_2Cl_2 à T_{amb} .

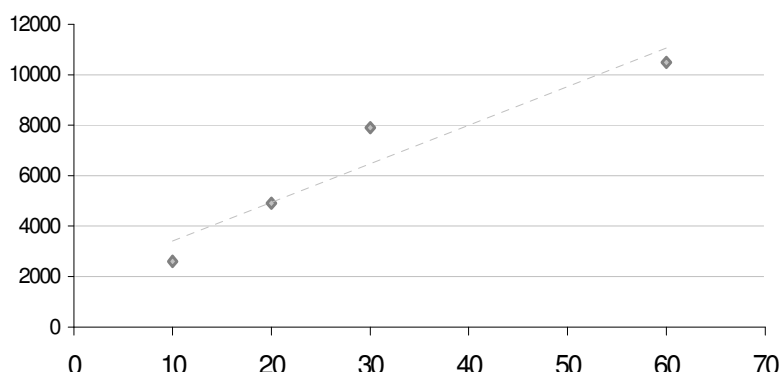


Figure 4.25 Corrélation $M_n=f(M/Pyridine)$

Les spectres RMN 1H nous ont permis de contrôler les conversions de réaction : il faut par exemple 6 h pour que l'essai réalisé avec le Dp60 arrive à conversion totale. Comme quand nous avons utilisé un alcool amorceur, la pyridine est moins réactive que le NMI. Pendant la réaction, on ne voit pas de dégagement gazeux sans doute à cause du temps de réaction qui est beaucoup plus long, et le milieu réactionnel se colore petit à petit. Cette coloration disparaît au lavage HCl 0,1M aqueux sans modifier les résultats d'analyse de RMN 1H ou de SEC. Les chromatogrammes que nous avons obtenus en injectant les produits de réaction nous indiquent que l'on arrive à former du polymandélide de masse molaire élevée (*tableau 4.7*, M_n jusqu'à 10500). Pour chacun de nos tests, le pic sur le chromatogramme est monomodal (*figure 4.26*).

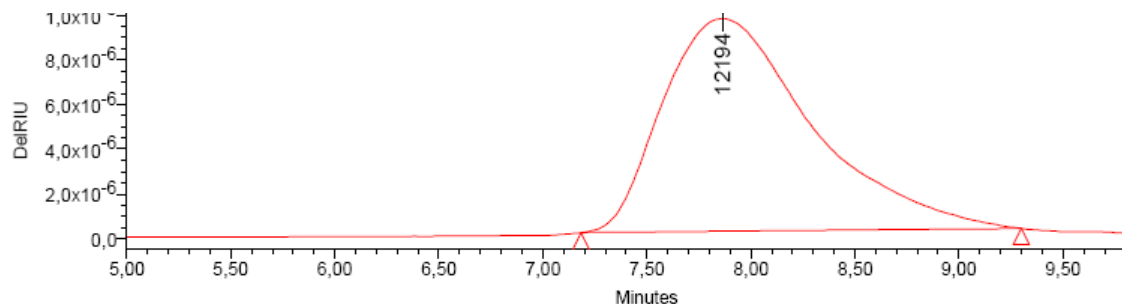


Figure 4.26 Chromatogramme correspondant à la ligne 3 du tableau 4.7

Les polymolécularités sont relativement étroites et comprises entre 1,2 et 1,4. La masse molaire en nombre (M_n) évolue progressivement quand on diminue la quantité de pyridine. Jusqu'à un M_n de 10000, la ROP du L-MOCA est contrôlée.

Afin d'approfondir ces résultats prometteurs, nous avons réalisé des études MALDI-TOF comme dans le cas du NMI, sur le test de polymérisation correspondant à la première ligne du tableau (Dp10). Il nous a été difficile d'obtenir un signal avec cette technique d'analyse en utilisant le dithranol comme matrice, même avec du NaI. Le spectre que nous avons obtenu est présenté ci-dessous. Comme dans le cas du NMI, les masses correspondant aux pics présents sur ce spectre de masse nous indiquent que l'on a formé proprement une population de polymandélides cycliques (figure 4.27). Des tests sont en cours avec le Dp60 pour voir si cette population de cycle est également présente à des masses plus élevées.

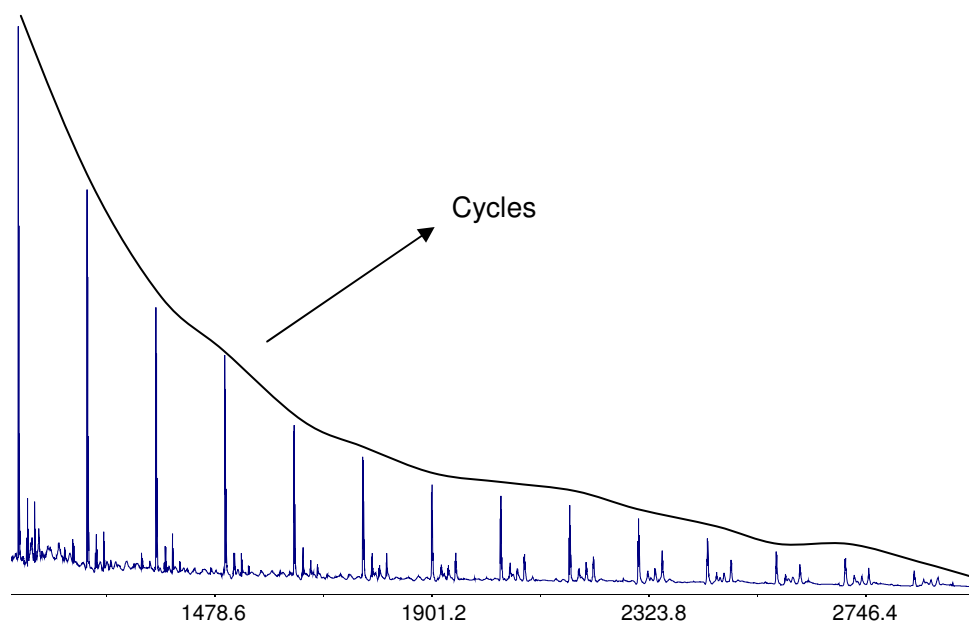


Figure 4.27 MALDI-TOF réalisé sur le Dp10 (tableau 4.7)

En conclusion, ces tests de polymérisation sans amorceur apportent un éclairage à l'étude publiée par Tighe^[13] que nous avons résumé au début de ce chapitre. En utilisant la pyridine comme catalyseur, nous avons amélioré ses résultats. En 6 h, nous avons réussi à obtenir un polymère de masse supérieure à 10.000 g.mol⁻¹ qui possède une polymolécularité faible (tableau 4.7). Dans le cas du polymandélide, de telles masses n'ont été atteintes que très récemment en utilisant du *méso*-mandélide qui est un monomère difficile d'accès^[7]. Les différents degrés de polymérisation que nous avons testé montrent une évolution graduelle de la masse molaire en nombre (M_n) en fonction de la quantité de pyridine utilisée. Etant donnée l'acidité résiduelle présente après la synthèse du MOCA, nous pensons que sa purification est essentielle dans un processus de polymérisation qui met en jeu la pyridine. C'est peut-être ce point qui est à l'origine des différences observées entre nos résultats et ceux obtenus par Tighe et son groupe. Ces derniers n'avaient pas à disposition une technique comme le MALDI-TOF pour caractériser les produits de polymérisation. Les caractérisations que nous avons menées à faible masse par spectrométrie de masse nous ont permis d'identifier une population de polymandélide cyclique. Il est probable que ce soit cette population qui se forme à des masses plus élevées et des tests sont en cours pour le prouver.

D. Conclusion

La ROP du L-MOCA catalysée par les amines tertiaires nous a permis de synthétiser le polymandélide que l'on attendait dans le cas de trois catalyseurs : la 2,6-lutidine, le NMI et la pyridine. Des problèmes quantitatifs d'amorçage sont néanmoins relevés dans le cas de la 2,6-lutidine. Tous les autres catalyseurs que nous avons testés ne nous ont pas permis de réaliser la ROP proprement. La fragilité du proton présent en α du motif OCA peut provoquer des réactions secondaires de dégradation.

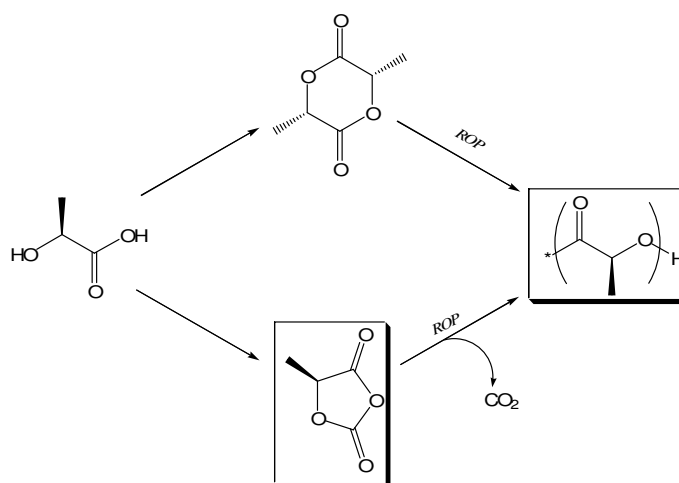
Dans le cas de la pyridine et du NMI et quand on utilise un alcool amorceur, plusieurs mécanismes d'amorçage sont en compétition pendant la réaction. Ils induisent la formation d'une autre population de polymères que l'on peut mettre en évidence par SEC ou dans le cas du NMI par spectrométrie de masse. Cette population correspond à du polymandélide cyclique. Avec le NMI, la ROP sans alcool amorceur conduit proprement à la synthèse de cette population non attendue. Dans le cas de la pyridine, la formation de polyesters est contrôlée jusqu'à une masse molaire de 10000 g.mol⁻¹ mais la nature des macromolécules formées reste à vérifier.

BIBLIOGRAPHIE

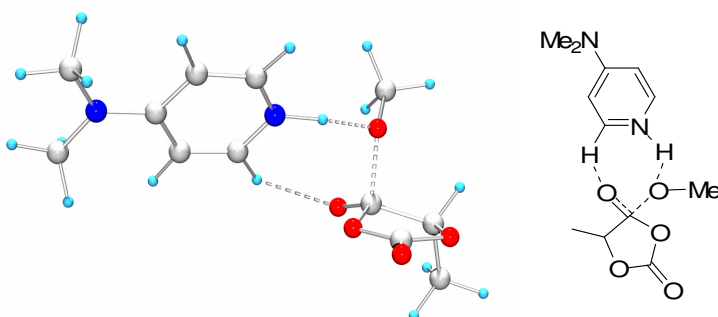
- [1] a) Jin S., Gonsalves K.E., *J. Mater. Sci. : Mater. Med.*, **1999**, 10, 363. b) Simmons T.L., Baker J.L., *Biomacromolecules*, **2001**, 2, 658. c) Holy C.E., Fialkov J.A., Davies J.E., Shoichet M.S., *J. Biomed. Mater. Res. Part. A*, **2003**, 65A, 447.
- [2] a) Kimura Y., Shirotani K., Yamane H., Kitao T., *Polymer*, **1993**, 34, 1741. b) Thayer A., *Chem. Eng. News*, **1997**, 75, 14. c) Leemhuis M., van Steenis J.H., van Uxem M.J., van Nostrum C.F., Hennink W.E., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3344. d) Trimaille T., Möller M., Gurny R., *J. Polym. Sci. Part. A Polym. Chem.*, **2004**, 42, 4379. e) Gerhardt W.W., Noga D.E., Hardcastle K.I., Garcia A.J., Collard D.M., Weck M., *Biomacromolecules*, **2006**, 7, 1735.
- [3] a) Leemhuis M., van Nostrum C.F., Kruijtz J.A.W., Zhong Z.Y., Ten Breteler M.R., Dijkstra P.J., Feijen J., Hennink W.E., *Macromolecules*, **2006**, 39, 3500.
- [4] a) Y. Ikada, Tsuji H., *Macromol. Rapid. Commun.*, **2000**, 21, 117.
- [5] a) Auras R., PhD Thesis, *Michigan State University*, **2004**, 268. b) Auras R., Harte B., Selke S., *Macromol. Biosci.*, **2004**, 4, 835.
- [6] Simmons, T. L. ; Baker, G. L., *Biomacromolecules*, **2001**, 2, 658.
- [7] Liu, T. ; Simmons, T. L. ; Bohnsack, D. A ; Mackay, M. E., Smith M. R. and Baker G. L., *Macromolecules*, **2007**, 40, 6040.
- [8] a) Okada T., Okawara R., *J. Organomet. Chem.*, **1973**, 54, 149. b) Kobayashi S., Yokoyama T., Kawabe K., Saegusa T., *Polym. Bull. (Berlin)*, **1980**, 585. c) Pinkus A.G., Subramanyam R., Clough S.L., Lairmore T.C., *J. Polym. Sci., Part. A : Polym. Chem.*, **1989**, 27, 4291. d) Domb A.J., *J. Polym. Sci., Part. A : Polym. Chem.*, **1993**, 31, 1973.
- [9] Whitesell, J.K. ; Reynolds, D., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3548.
- [10] a) Duda A., Penczek S., *Macromolecules*, **1990**, 23, 1636. b) Witzke D.R. ; Narayan R., Kolstad J.J., *Macromolecules* **1997**, 30, 7075.
- [11] a) Tighe B.J., *Chem. Ind.*, **1969**, 1857. b) Blackburn G.P., Tighe B.J., *J. Polym. Sci. : Part. A*, **1970**, 3591. c) Smith I.J., Tighe B.J., *Chem. Ind.*, **1973**, 695. d) Smith I.J., Tighe B.J., *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **1976**, 949. e) Smith I.J., Tighe B.J., *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **1976**, 2293. f) Smith I.J., Tighe B.J., *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **1976**, 949.
- [12] Marchal E., *Synthèse et polymérisation d'hétérocycles oxygénés*, **2004**, Mémoire CNAM soutenu le 10/02/04.
- [13] Smith, I.J., Tighe, B.J., *Macromol. Chem. Phys.*, **1981**, 182, 313.
- [14] a) Bourissou D., Thillaye du Boullay O., Marchal E., Martin-Vaca B., *Int. Pat.*, WO2006037812, April 13, **2006**. b) Thillaye du Boullay O., Marchal E., Martin-Vaca B., Cossio F.P., Bourissou D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 16442.
- [15] Tang L., Deng L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 2870.
- [16] Culkin D.A., Jeong W., Csihony S., Gomez E.D., Balsara N.P., Hedrick J.L., Waymouth R.M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 2627.

CONCLUSION

Les lactones donnent accès par ROP aux polyesters, des polymères biodégradables de plus en plus recherchés dans le monde d'aujourd'hui. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la ROP des 1,3-dioxane-2,4 diones. Ce sont des analogues activés potentiels aux lactones. Ils pourraient permettre dans certains cas de résoudre des problèmes de réactivité rencontrés avec la ROP de ces monomères. Le lacOCA est ainsi l'analogue activé du lactide. Il permet d'accéder à du polylactide de haut poids moléculaire dans des conditions très douces et de façon contrôlée.

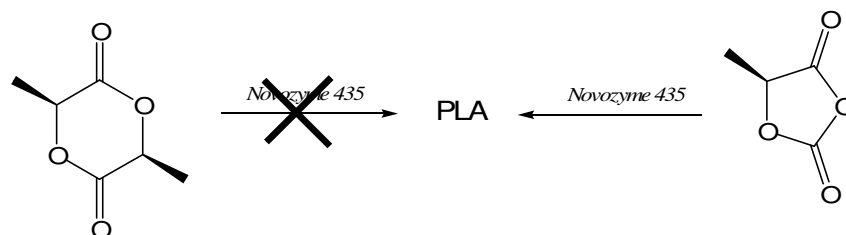


Ce travail commence par une étude théorique de la ROP du lacOCA et du lactide. Dans le cas d'une polymérisation catalysée par la DMAP, le mécanisme mis en jeu a pu être déterminé. Il consiste en une activation basique de l'alcool amorceur par la DMAP. Pour ce catalyseur, c'est la première fois qu'un mode d'action bifonctionnel est proposé. Il met en jeu une liaison hydrogène non usuelle de faible énergie.

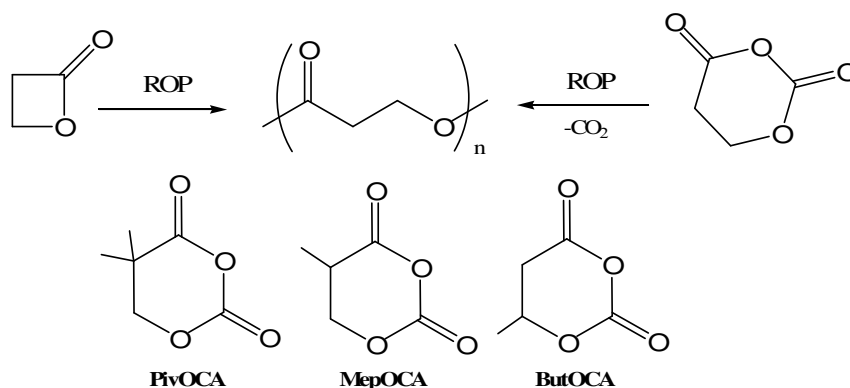


L'utilisation des polyesters dans le domaine médical ou pour l'électronique rend généralement indésirables les traces de métaux. Usuellement catalysée par des systèmes organométalliques, la ROP du lactide fait depuis quelques années l'objet de recherches

croissantes en organocatalyse. Il existe un troisième type de catalyse alternatif et écoresponsable : la catalyse enzymatique. Jusqu'à maintenant, les enzymes réalisent difficilement la ROP du lactide. Avec deux lipases, la Novozyme 435 et la lipase PS, nous avons montré que son analogue activé, le lacOCA permet l'accès à du PLA de haut poids moléculaire. Dans le cas de la Novozyme 435, c'est la première fois que du PLA est obtenu par voie enzymatique. Avec cette lipase, la polymérisation est contrôlée et possède un caractère vivant.

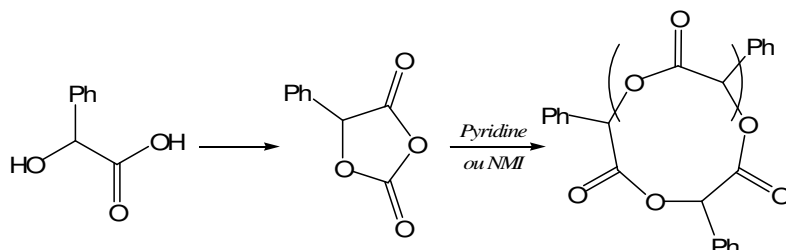


Encouragés par les résultats obtenus avec les α -OCAs, nous avons essayé d'étendre le principe d'activation du motif OCA aux β -OCAs, les *O*-carboxyanhydrides à 6 chaînons. Ces analogues activés des β -lactones donnent théoriquement accès aux PHAs dont certains sont des polyesters naturels. Nous avons synthétisé trois β -OCAs, le PivOCA, le MepOCA et le ButOCA. A cause de réactions secondaires, les essais de ROP ont montré qu'il était impossible d'accéder proprement à des polyesters. La réactivité des β -OCAs a donc été étudiée. Un problème de sélectivité entre les deux carbonyles du motif OCA a été mis en évidence lors d'une attaque nucléophile. Ce problème de chimiosélectivité est aussi présent dans le cas des α -OCAs mais se produit moins souvent.



D'un autre côté, la synthèse de PLA substitué à partir des dilactones est difficile à mettre en œuvre. La synthèse de ces monomères présente des difficultés et leur réactivité en ROP est beaucoup plus faible que celle du lactide. Les analogues activés représentent une alternative intéressante à ces limitations. Le gluOCA a ainsi permis en ROP d'accéder à du PLA substitué par des fonctions acides carboxyliques. Le MOCA de la même façon pourrait

donner accès au polymandélide, un polyester aux propriétés proches du polystyrène. Sa synthèse aisée à partir de l'acide mandélique a été réalisée avec succès. Les essais de ROP avec ce monomère nous ont permis d'accéder à des polymandélides de haute masse molaire ($M_n=10000$) probablement cycliques. Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes pour les 1,3-dioxane-2,4 diones.



Avec les NCAs, les travaux de ROP avant 2005 considèrent que les produits de réactions sont toujours linéaires. La spectrométrie de masse qui permet une caractérisation directe des polymères permet depuis peu de revenir sur ces considérations. La réinvestigation de certaines polymérisations a récemment permis de mettre en évidence la formation quantitative de polypeptides cycliques^[1] notamment dans le cas d'une ROP catalysée par la pyridine^[2]. Les OCAs ont une réactivité proche des NCAs. La formation de polyesters cycliques pourrait permettre d'accéder à de nouvelles architectures.

D'un autre côté, les NCAs, comme les OCAs, sont normalement produits à partir d'une réaction de phosgénation cyclisante. Le phosgène et ses dérivés sont très réactifs mais aussi très toxiques. Leur élimination est réalisée efficacement en fin de réaction et permet aux peptides produits à partir des NCAs d'être utilisés en biologie. Néanmoins, le développement de synthèses alternatives pourrait permettre de valoriser encore plus les NCAs. Le réarrangement par oxydation de Bayer-Villiger a permis la synthèse de NCAs à partir de β -lactames^[3]. Il serait peut-être intéressant d'évaluer l'accès aux OCAs de cette façon à partir des β -lactones.

Références :

- [1] Kricheldorf H.R., von Lossow C., Schwarz G., *J. Polym. Sci. Part A, Polym. Chem.*, **2005**, 43, 5690.
- [2] Kricheldorf H.R., von Lossow C., Schwarz G., *J. Polym. Sci. Part A, Polym. Chem.*, **2006**, 44, 4680.
- [3] a) Palomo C., Aizpura M., Ganoba I., Maneiro E., Odriozola B., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1994**, 1505.
b) Palomo C., Oiárbide M., Mikel G., Ganoba I., Miranda J.I., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 8955.

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre 1 : Etude théorique du mécanisme de la polymérisation du lactide **et du lacOCA catalysée par la DMAP**

Les calculs théoriques inclus dans ce chapitre ont été réalisés à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de densité^[1] en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP. Les calculs ont été mis en œuvre avec le logiciel Gaussian 03^[2]. Toutes les géométries ont été optimisées au niveau B3LYP/6-31G(d). Seuls les conformères les plus stables sont considérés dans la discussion du mécanisme. La nature de toutes les géométries obtenues a été vérifiée à l'aide d'un calcul de fréquence vibrationnelle. Une optimisation des coordonnées de réaction intrinsèques (IRC)^[3] a servi à connecter les différents états de transition du mécanisme. L'effet de solvant (CH₂Cl₂, $\epsilon = 8.93$) a été pris en compte à l'aide de la théorie PCM/SCRF en réalisant des calculs d'énergies sur les géométries obtenues en phase gaz^[4].

[1] a) Parr R. G., Yang W., *Functional Theory of Atoms and Molecules*, R. Breslow, J. B. Goodenough, Eds., Oxford University Press: New York, **1989**. b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648. c) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev.*, **1988**, B37, 785.

[2] *Gaussian 03*, Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery J.A., Vreven Jr.T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M.X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A., *Gaussian 03*, Revision B.05, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **2003**.

[3] a) Gonzalez C., Schlegel H.B., *J. Chem. Phys.*, **1989**, 90, 2154. b) Gonzalez C., Schlegel H.B., *J. Phys. Chem.*, **1990**, 94, 5523.

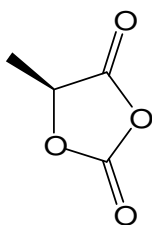
[4] Cossi M., Scalmani G., Rega N., Barone V., *J. Chem. Phys.*, **2002**, 117, 43.

Chapitre 2 : Polymérisation enzymatique du *L*-lacOCA

A. ETUDES DE POLYMERISATION

Synthèse du (*S*)-lacOCA (*L*-lacOCA)*

Du *L*-lactate de lithium (3.9 g, 40 mmol) est mis en suspension dans 60 mL de THF anhydre sous argon. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis du diphosgène (4.8 mL, 40 mmol) est ajouté goutte à goutte pendant 20 minutes. Le milieu réactionnel devient homogène quand la moitié du diphosgène a été ajoutée. La solution est agitée 120 minutes à température ambiante puis contrôlée par RMN ^1H (apparition d'un doublet à 1.72 ppm). Le solvant est alors évaporé. L'huile récupérée est dissoute dans 30 mL d'Et₂O. Les sels de lithium insolubles sont éliminés par filtration sous atmosphère inerte et rincés par 20 mL d'Et₂O. Le milieu est ensuite concentré jusqu'à précipitation du lacOCA (environ 15 mL). Le solide obtenu est lavé au pentane puis recristallisé dans Et₂O au moins quatre fois de suite. Une poudre contenant des monocristaux est obtenue (880 mg, 19 %).



RMN ^1H (δ_{ppm} , 300 MHz, CDCl₃): 5.15 (q, $^3J = 7$ Hz, 1H, CH),
1.72 (d, $^3J = 7$ Hz, 3H, CH₃).

Point de fusion : 65-67 °C.

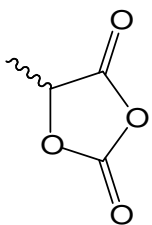
* Thillaye du Boullay O., Marchal E., Martin-Vaca B., Cossio F.P., Bourissou D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 16442.

Synthèse du (*R*)-lacOCA (*D*-lacOCA)

On met en oeuvre le même protocole que pour le (*S*)-lacOCA en prenant 5g (51 mmol) de *D*-lactate de lithium. Après quatre recristallisation dans Et₂O, on récupère 1120 mg de *D*-lacOCA (9,6 mmol, 19%).

Synthèse du *rac*-lacOCA

Du *rac*-lactate de lithium (3 g, 33 mmol) est mis en solution dans 50 mL de THF anhydre sous argon. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis du diphosgène (4 mL, 33 mmol) est ajouté goutte à goutte pendant 20 minutes. La solution est agitée 120 minutes à température ambiante puis contrôlée par RMN ^1H (apparition d'un doublet à 1.72 ppm). Le milieu réactionnel est alors évaporé. L'huile récupérée est dissoute dans 30 mL d'Et₂O. Les sels de lithium insolubles sont éliminés par filtration sous atmosphère inerte et rincés par 20 mL d'Et₂O. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à 10 mL d'Et₂O. Le monomère est précipité à -78°C et le surnageant est éliminé par filtration. Une poudre blanche est ainsi obtenue. Cette poudre nécessite trois autres recristallisations qui sont effectuées en refroidissant le milieu réactionnel à -20°C dans Et₂O (850 mg, 24 %).



RMN ^1H (δ_{ppm} , 300 MHz, CDCl₃): 5.15 (q, $^3J = 7$ Hz, 1H, CH),
1.72 (d, $^3J = 7$ Hz, 3H, CH₃).

Point de fusion : 28-30 °C.

Lipase PS : eROP sans alcool amorceur

Avec la lipase PS, toutes les réactions de polymérisation enzymatique sont mises en œuvre selon le même protocole. Ce dernier est ici présenté pour la ROP du *L*-lacOCA catalysée par 6% de lipase PS. La lipase PS est la Lipase Amano PS-C II (immobilized on ceramic) achetée chez Aldrich. Elle est utilisée sans traitement préalable. Le lacOCA est recristallisé juste avant d'être utilisé.

Dans un tube de schlenk préalablement séché sous vide, le *L*-lacOCA (440 mg, 3.8 mmol) est mis en suspension dans 1 mL de toluène (3,8 M). Le milieu réactionnel est agité à 80°C. A cette température, il devient homogène. 28 mg de lipase PS sont alors ajoutés sous argon à l'aide d'une ampoule à solide. Les billes se retrouvent très bien dispersées dans le milieu réactionnel. La solution est alors agitée à 80°C jusqu'à disparition du monomère. La conversion du monomère en polymère est suivie par prélèvements réguliers d'un échantillon de solution (quelques μL de milieu réactionnel) qui est concentré puis redissout dans du CDCl_3 et contrôlé par RMN ^1H (disparition du doublet à 1.72 ppm). Après 4 heures d'agitation, la conversion est totale. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu brut obtenu est dilué dans 5 mL de CH_2Cl_2 . Les billes de catalyseur sont éliminées par filtration. Le polymère est récupéré après reprécipitation dans le méthanol à froid, suivie d'une centrifugation (10 minutes à 10.000 g), avec un rendement massique de 92 % ($m_{\text{pol.}} = 251 \text{ mg}$).

RMN ^1H (δ_{ppm} , 300 MHz, CDCl_3): 5.16 (m, CH), 1.57 (m, CH_3 polymère).

RMN ^{13}C (δ_{ppm} , 75 MHz, CDCl_3): 169.7 (CO), 69.4 (CH), 16.8 (CH_3).

SEC (standard polystyrène): $M_n=22400$ et $M_w/M_n = 1.28$.

Lipase PS : eROP du *L*-lacOCA amorcée avec le *L*-lactate d'éthyle

Le *L*-lactate d'éthyle est distillé avant la réaction et la lipase PS utilisée sans traitement. Dans un tube de schlenk préalablement séché sous vide, le *L*-lacOCA (140 mg, 1.2 mmol) est mis en suspension dans un mélange de 320 μL de toluène (3.8 M) et 7 μL (0.12 mmol) de *L*-lactate d'éthyle. Le milieu réactionnel est agité à 80°C. A cette température, il devient homogène. 9 mg de lipase PS sont alors ajoutés sous argon à l'aide d'une ampoule à solide. Les billes se retrouvent très bien dispersées dans le milieu réactionnel. La solution est agitée à 80°C jusqu'à disparition du monomère. Les conversions sont vérifiées par RMN ^1H en prélevant sous argon quelques μL de milieu réactionnel (disparition du doublet à 1.72 ppm). Après 2 heures d'agitation, la conversion est totale. Le solvant est alors évaporé sous vide et le brut obtenu est dilué dans 5 mL de CH_2Cl_2 . A ce stade, les billes de catalyseur sont éliminées par filtration. Le polymère est obtenu après reprécipitation à froid dans le méthanol suivie d'une centrifugation (10 minutes à 10000 g), avec un rendement de 59% ($m_{\text{pol.}} = 51 \text{ mg}$).

Brut RMN ^1H (δ_{ppm} , 300 MHz, CDCl_3): 5.16 (m, 8H, CH PLA), 4.36 (q, 0.7H, extrémité RCHOH du PLA), 4.21 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO-}$), 1.57 (d, 24H, CH_3 PLA), 1.28 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO-}$).

SEC (standard polystyrène): $M_n=3180$ et $M_w/M_n = 1.33$.

Précipité RMN ^1H (δ_{ppm} , 300 MHz, CDCl_3): 5.16 (m, 24H, CH PLA), 4.36 (q, 0,9H, extrémité RCHOH du PLA), 4.21 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}-$), 1.57 (d, 75H, CH_3 PLA), 1.28 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}-$).

SEC (standard polystyrène): $M_n=4010$ et $M_w/M_n = 1.29$.

Préparation des dépôts MALDI

L'échantillon à analyser est dissout dans du CH_2Cl_2 à une concentration de 1 mM (*on prend la masse molaire en nombre (M_n) pour calculer la concentration*). L'agent ionisant utilisé, le NaI, est dissout dans du méthanol à une concentration de 10 mg.mL^{-1} . La matrice utilisée, le dithranol, est dissoute dans du CH_2Cl_2 à une concentration de 10 mg.mL^{-1} . Une solution contenant la matrice, le sel ionisant et le polymère est obtenue en mélangeant ces 3 produits à un volume 3:1:1 respectivement. 1 μL de cette solution est déposé manuellement sur une plaque d'acier.

Conditions d'acquisition (Mode positif) : Intensité laser : 2200 (25 kV)

GRID : 68

DT : 350.

Préparation des injections ESI :

L'échantillon à analyser est dissout dans du CH_2Cl_2 à une concentration de 0,1 mM (*on prend la masse molaire en nombre (M_n) pour calculer la concentration*). L'agent ionisant utilisé, le NH_4OH , est dissout dans de l'eau (solution à 30%). La solution à injecter est préparée en mélangeant à 200 μL d'acétonitrile, 50 μL de la solution d'ammoniaque et 50 μL de la solution d'échantillon. L'acquisition est réalisée en mode positif.

Novozyme 435 : préparation du catalyseur

Avec la Novozyme 435, toutes les réactions de polymérisation enzymatique sont mises en oeuvre selon le même protocole expérimental. Ce dernier est ici présenté pour la ROP du *L*-lacOCA catalysée par 6% de ce catalyseur. La Novozyme 435 est la lipase *Candida antarctica* supportée sur des billes de résines acryliques (SIGMA, activité 10.000 uie/g). Avant utilisation, le catalyseur est séché selon le protocole établi par *de Geus* et son groupe* : les billes sont placées sous vide statique (1 mbar) pendant 16h à 50°C en présence de P_2O_5 .

* M. de Geus, J. Peeters and al, *Macromolecules*, **2005**, 38, 4220.

Novozyme 435 : eROP sans alcool amorceur

Dans un tube de schlenk préalablement séché sous vide, le *L*-lacOCA (85 mg, 0.7 mmol) est mis en suspension dans 200 μL de toluène (3.7 M). Le milieu réactionnel est agité à 80°C. A cette température, il devient homogène. 5 mg de Novozyme 435 séchée sont alors ajoutés sous argon à l'aide d'une ampoule à solide. La solution est laissée à 80°C sous agitation. La conversion du monomère en polymère est suivie par prélèvements réguliers d'un échantillon de solution (quelques μL de milieu réactionnel) qui est concentré puis redissout dans du CDCl_3 et contrôlé par RMN ^1H (disparition du doublet à 1.72 ppm). Après 2h30 d'agitation, la conversion est totale. Le solvant est évaporé sous vide. Le brut obtenu est dilué dans 5 mL de CH_2Cl_2 . Les billes

de catalyseur sont difficilement éliminées par filtration. Le polymère est récupéré par reprecipitation à froid dans le méthanol, suivie d'une centrifugation (10 minutes à 10.000 g) avec un rendement de 93% ($m_{\text{pol.}} = 49 \text{ mg}$).

RMN ^1H (δ_{ppm} , 300 MHz, CDCl_3): 5.16 (m, **CH** PLA), 1.57 (m, **CH₃** PLA).

RMN ^{13}C (δ_{ppm} , 75 MHz, CDCl_3): 169.7 (**CO**), 69.4 (**CH**), 16.8 (**CH₃**).

SEC (standard polystyrène): $M_n=23300$ et $M_w/M_n = 1.25$.

Novozyme 435 : eROP du *L*-lacOCA amorcée avec le *L*-lactate d'éthyle

Dans un tube de schlenk préalablement séché sous vide, le *L*-lacOCA (100 mg, 0.85 mmol) est mis en suspension dans un mélange de 230 μL de toluène (3.8 M) et de 5 μL (0.04 mmol) de *L*-lactate d'éthyle. Le milieu réactionnel est agité à 80°C. A cette température, il devient homogène. 6 mg de Novozyme 435 séchée sont alors ajoutés sous argon à l'aide d'une ampoule à solide. La solution est laissée à 80°C sous agitation. La conversion du monomère en polymère est suivie par prélèvements réguliers d'un échantillon de solution (quelques μL de milieu réactionnel) qui est concentré puis redissout dans du CDCl_3 et contrôlé par RMN ^1H (disparition du doublet à 1,72 ppm). Après 2h30 d'agitation, la conversion est totale. Le solvant est évaporé sous vide. Le brut obtenu est dilué dans 5 mL de CH_2Cl_2 . Les billes de catalyseur sont difficilement éliminées par filtration. Le polymère est récupéré par reprecipitation à froid dans le méthanol, suivie d'une centrifugation (10 minutes à 10.000 g) avec un rendement de 65% ($m_{\text{pol.}} = 40 \text{ mg}$).

Brut RMN ^1H (δ_{ppm} , 300 MHz, CDCl_3): 5.16 (m, 19H, **CH** PLA), 4.37 (q, 0,7H, extrémité **RCHOH** du PLA), 4.19 (m, 2H, **CH₃CH₂OCO-**), 1.58 (d, 53H, **CH₃** PLA), 1.28 (t, 3H, **CH₃CH₂OCO-**).

SEC (standard polystyrène): $M_n=5370$ et $M_w/M_n = 1.36$.

Précipité RMN ^1H (δ_{ppm} , 300 MHz, CDCl_3): 5.16 (m, 56H, **CH** du PLA), 4.36 (q, 0,2H, extrémité **RCHOH** du PLA), 4.19 (m, 2H, **CH₃CH₂OCO-**), 1.57 (d, 173H, **CH₃** du PLA), 1.28 (t, 3H, **CH₃CH₂OCO-**).

SEC (standard polystyrène): $M_n=6050$ et $M_w/M_n = 1.33$

Préparation des dépôts MALDI et préparation des injections ESI

Cf lipase PS

Expérience de 2^{ème} ajout de monomère

Dans un tube de schlenk préalablement séché sous vide, le *L*-lacOCA (118 mg, 1 mmol) est mis en suspension dans 270 μ L de toluène (3.8 M). Le milieu réactionnel est agité à 80°C. A cette température, il devient homogène. 14 mg de Novozyme 435 sont alors ajoutés sous argon à l'aide d'une ampoule à solide. La réaction est agitée à 80°C. La conversion du monomère en polymère est suivie par prélèvements d'un échantillon de solution (quelques μ L de milieu réactionnel) qui est concentré puis redissout dans du CDCl_3 et contrôlé par RMN ^1H (disparition du doublet à 1,72 ppm). Après 2h30 d'agitation, la conversion est totale. On préleve alors un aliquot (20 μ L) pour la chromatographie d'exclusion de taille (SEC) puis on ajoute de nouveau du *L*-lacOCA (120 mg, 1 mmol) ainsi que 270 μ L de toluène dans le milieu réactionnel. La réaction est de nouveau agitée à 80°C. 4h30 après le deuxième ajout, la conversion calculée par RMN ^1H est de 92% et un deuxième aliquot est prélevé pour la SEC.

SEC (1^{er} ajout) : $M_n = 13900$ et $M_w/M_n = 1.27$

SEC (2^{ème} ajout) : $M_n = 25300$ et $M_w/M_n = 1.28$

B. ETUDES DU MECANISME

1. Modélisation par Docking

Toutes les modélisations moléculaires ont été réalisées à l'aide du logiciel Autodock 4.0. La structure cristalline de *Candida antarctica* Lipase B (Novozyme 435) a été extraite de la Protein Data Bank (PDB codes 1TCA, 1TCB, 1TCC). La déviation r^2 de ces structures est inférieure à 0,4 Å. Seule la structure 1TCB a été utilisée. Les hydrogènes ont été ajoutés sur la protéine avec le logiciel Autodock. La structure a ensuite été préparée pour le docking en enlevant les molécules d'eau présentes dans le site actif et en créant un pont de liaisons hydrogène entre les 3 acides aminés de la triade catalytique (Ser₁₀₅, Asp₁₈₇, His₂₂₄). Les structures du *L*-lacOCA, du *D*-lacOCA et du *L*-lactide ont été récupérées des études DFT effectuées dans le chapitre 1 (*optimisation B3LYP/6-31g**). Le docking de ces monomères a été réalisé avec Autodock 4.0. Les paramètres par défaut (de Autodock) ont été utilisés pour l'algorithme génétique. Le docking a été lancé en figeant la structure tridimensionnelle de la protéine. Pour chaque modélisation, une seule orientation est obtenue dans le site actif.

Energies d'association au site actif : *L*-lacOCA (4.18 kcal.mol⁻¹), *D*-lacOCA (3.56 kcal.mol⁻¹), *L*-Lactide (5.10 kcal.mol⁻¹).

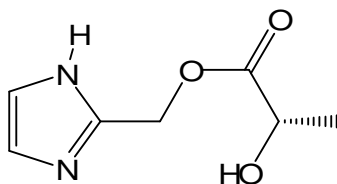
2. Alcools activés

La synthèse des 2-alkyl imidazoles ImC₁OH et ImC₂OH a été réalisé au Laboratoire de Synthèse Asymétrique de l'ISM2 de Marseille par l'équipe de Julien Leclaire et Frédéric Fotiadu.

Synthèse du (S)-(1H-imidazol-2-yl)-methyl 2-hydroxypropanoate

Dans un tube de schlenk préalablement séché sous vide, 28 mg de (1H-imidazol-2-yl) méthanol (**ImC₁OH**, 0.28 mmol) sont dissouts dans 110 μ L de méthanol à température ambiante. Une solution de *L*-lacOCA (22 mg, 0.19 mmol) dans de l'acétonitrile (1.7 mL) est ajoutée au milieu réactionnel. Le mélange est agité 15 minutes à

température ambiante, puis le solvant de réaction et le lactate de méthyle sont évaporés sous vide. On récupère alors les produits bruts (37 mg) contenant l'adduit d'addition et ImC₁OH (Par RMN¹H, 55% d'adduit). Ces produits bruts sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/ MeOH 97.5:2.5 à 95:5) afin d'isoler le (S)-(1H-imidazol-2-yl)-methyl 2-hydroxypropanoate (8 mg, 0.05 mmol, 26 %) sous forme d'huile.



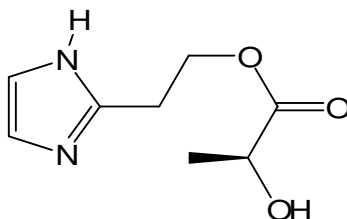
RMN ¹H (δ_{ppm} , 300 MHz, CD₃CN/MeOD): 7.04 (ar, 2H, CH_{im}.), 5.14 (s, 2H, ImCH₂OCO-), 4.25 (q, ³J = 7 Hz, 1H, COCHCH₃OH), 1.34 (d, ³J = 7 Hz, 3H, COCHCH₃OH).

RMN ¹³C (δ_{ppm} , 75 MHz, CD₃CN/MeOD) : 174.9 (CO), 142.5 (C_{im}), 117.8 (C=C), 66.5 (CH), 57.1 (CH₂), 19.6 (CH₃).

HRMS : C₇H₁₁O₃N₂ (Calculée : 171.0770, Trouvée : 171.0774)

Synthèse du (S)-2-(1H-imidazol-2-yl)ethyl-2-hydroxypropanoate

Dans un tube de schlenk préalablement séché sous vide, 28 mg de (1H-imidazol-2-yl) éthanol (**ImC₂OH**, 0.25 mmol) sont dissouts dans 100 μ L de méthanol à température ambiante. Une solution de L-lacOCA (20 mg, 0.17 mmol) dans de l'acétonitrile (1.5 mL) est ajoutée au milieu réactionnel. Le mélange est agité 15 minutes à température ambiante, puis le solvant de réaction et le lactate de méthyle sont évaporés sous vide. On récupère alors les produits bruts (34 mg) contenant l'adduit d'addition et ImC₂OH (Par RMN¹H, 66% d'adduit). Par addition de pentane, le (S)-2-(1H-imidazol-2-yl)ethyl-2-hydroxypropanoate est cristallisé avec un rendement de 17% (5 mg, 0.03 mmol).

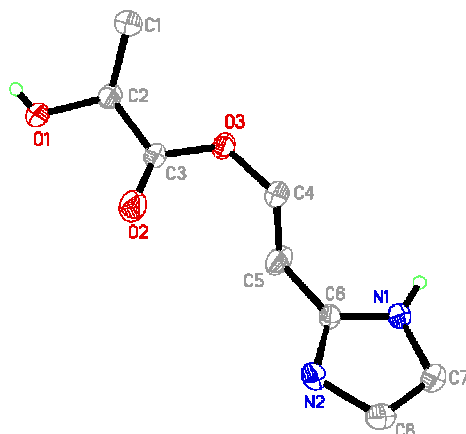


RMN ¹H (δ_{ppm} , 300 MHz, CD₃CN/MeOD): 6.95 (ar, 2H, CH_{im}.), 4.39 (t, ³J = 7 Hz, 2H, ImCH₂CH₂OCO-), 4.19 ppm (q, ³J = 7 Hz, 1H, COCHCH₃OH), 3.04 ppm (t, ³J = 7 Hz, 2H, ImCH₂CH₂OCO-), 1.28 ppm (d, ³J = 7 Hz, 3H, COCHCH₃OH).

RMN ¹³C (δ_{ppm} , 75 MHz, CD₃CN/MeOD) : 175.4 (CO), 144.5 (C_{im}.), 121.8 (C=C), 67.1 (CH), 63.2 (CH₂), 28.2 (CH₂), 19.6 (CH₃).

Pf : 58°C

HRMS : C₈H₁₃O₃N₂ (Calculée : 185.0926, Trouvée : 185.0913)



Empirical formula	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₃	
Formula weight	184.20	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Trigonal	
Space group	P3(2)	
Unit cell dimensions	a = 8.02360(10) Å	α = 90°.
	b = 8.02360(10) Å	β = 90°.
	c = 12.3713(3) Å	γ = 120°.
Volume	689.74(2) Å ³	
Z	3	
Density (calculated)	1.330 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.103 mm ⁻¹	
F(000)	294	
Crystal size	0.6 x 0.4 x 0.3 mm ³	
Theta range for data collection	5.34 to 33.13°	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 12, -12 ≤ k ≤ 11, -19 ≤ l ≤ 18	
Reflections collected	14181	
Independent reflections	3409 [R(int) = 0.0205]	
Completeness to theta = 33.13°	99.4 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.000000 and 0.836870	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3409 / 1 / 125	
Goodness-of-fit on F ²	1.057	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0350, wR2 = 0.0886	
R indices (all data)	R1 = 0.0388, wR2 = 0.0916	
Absolute structure parameter	-0.3(6)	
Largest diff. peak and hole	0.342 and -0.185 e.Å ⁻³	

3. Inhibition à la paraoxone*

Dans un tube de schlenk préalablement séché sous vide, 12 mg de Novozyme 435 séchée sont mélangés à 600 µL de toluène-d₈ anhydre. 18 mg de Novozyme 435 préalablement séchée contiennent 3.6 mg de lipase. Comme la masse molaire de CALB est de 33 kDa, ces 18 mg contiennent 10.9 x 10⁻⁵ mmol de lipase. Une solution de paraoxone (pour 1 équivalent : 38 µL, 11 x 10⁻⁵ mmol) dans du toluène-d₈ est ajoutée au milieu réactionnel sous argon. La réaction entre la Novozyme 435 et son inhibiteur est agitée 1h à température ambiante. Après filtration et évaporation des billes, le catalyseur est utilisé dans une réaction de ROP (*cf plus haut*).

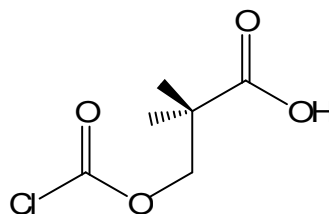
* Gross R.A et al, *Macromolecules*, **2003**, 36, 5530.

Chapitre 3 : Les β -OCA, synthèse et réactivité en ROP

Synthèse du PivOCA :

A une solution d'acide 2,2-diméthyl-3-hydroxypropionique (2.1 g, 17.8 mmol) dans 20 mL de THF anhydre, une « pointe de spatule » de charbon actif est ajoutée puis un équivalent de diphosgène (3.55 g, 17.8 mmol). Le milieu réactionnel est agité à 60°C pendant 2h. Après filtration du charbon actif, le solvant est évaporé. L'intermédiaire chloroformiate obtenu est lavé au pentane puis est remis en solution dans 20 mL de THF anhydre. Un équivalent de TEA (2.5 mL, 17.8 mmol) est additionné à 0°C sous forte agitation (addition exothermique). Un précipité blanc (sels d'ammonium) est formé après cyclisation. Après 15 minutes à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré. Le PivOCA est obtenu après évaporation sous vide du solvant. Après lavages au pentane, le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche électrostatique avec un rendement de 88% (2.25g, 15,6 mmol)). Le PivOCA se purifie par recristallisations dans THF/Pentane (1 :1).

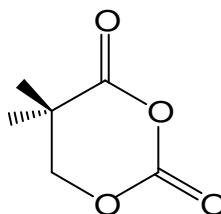
Intermédiaire



RMN ^1H (δ_{ppm} , 300 MHz, CDCl_3): 4.36 (s, 2H, CH_2), 1.30 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (δ_{ppm} , 75 MHz, CDCl_3): 180.3 (COOH), 150.6 (OCOC), 74.5 ppm (CH_2), 42.4 (C), 21.9 (CH_3).

PivOCA



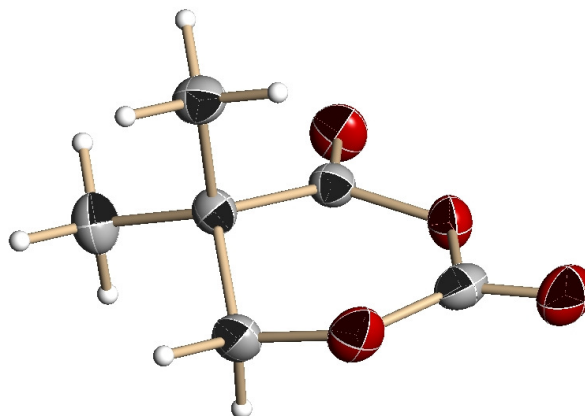
RMN ^1H (δ_{ppm} , 300 MHz, CDCl_3): 4.15 (s, 2H, CH_2), 1.38 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (δ_{ppm} , 75 MHz, CDCl_3): 167.9 (COOH), 145.3 (OCOC), 72.8 (CH_2), 37.3 (C), 20.6 (CH_3).

Point de fusion : 91-93 °C.

IR (ν_{CO}) : 1827 cm^{-1} , 1807 cm^{-1} et 1788 cm^{-1}

MS (DCI(CH_4)) : $[\text{M}+\text{CH}_5]^+$: m/z = 161.



Empirical formula	C ₆ H ₈ O ₄	
Formula weight	144.12	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)/c	
Unit cell dimensions	a = 6.1674(6) Å	α = 90°.
	b = 6.2432(6) Å	β = 92.631(2)°.
	c = 17.1148(17) Å	γ = 90°.
Volume	658.30(11) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.454 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.124 mm ⁻¹	
F(000)	304	
Crystal size	0.3 x 0.3 x 0.4 mm ³	
Theta range for data collection	2.38 to 26.38°.	
Index ranges	-5 ≤ h ≤ 7, -7 ≤ k ≤ 7, -21 ≤ l ≤ 21	
Reflections collected	3628	
Independent reflections	1343 [R(int) = 0.0255]	
Completeness to theta = 26.38°	99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical	
Max. and min. transmission	1.000000 and 0.784512	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	1343 / 0 / 93	
Goodness-of-fit on F ²	1.038	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0349, wR2 = 0.0885	
R indices (all data)	R1 = 0.0449, wR2 = 0.0959	
Largest diff. peak and hole	0.212 and -0.270 e.Å ⁻³	

ROP du PivOCA :

Pour chaque test de ROP mené avec le PivOCA, le protocole suivant est utilisé. Il est décrit ci-dessous dans le cas de la ROP amorcée à l'alcool benzylique et catalysée par la DMAP (Dp = 20). L'alcool benzylique est distillé sur CaH₂. La DMAP est recristallisée dans le toluène. Le PivOCA est recristallisé dans CH₂Cl₂/Pentane au moins deux fois et lavé plusieurs fois au pentane.

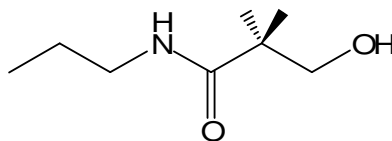
Dans un tube de schlenk préalablement séché sous vide, le PivOCA (288 mg, 2 mmol) est mis en solution dans 2 mL de CH₂Cl₂. L'alcool benzylique (0.1 mmol, 11 µl) puis la DMAP (0.1 mmol, 12 mg) sont ajoutés à

température ambiante. Après quelques secondes d'agitation, un dégagement gazeux important est observé dans le milieu réactionnel. Après 15 minutes (fin de dégagement de CO₂ à 5 minutes), la consommation totale du monomère est confirmée par RMN ¹H (disparition du singulet à 1.38 ppm). 5 mL de CH₂Cl₂ sont ajoutés. Le milieu réactionnel est lavé 2 fois avec 10 mL d'une solution d'HCl 2N et une fois avec 10 mL de saumure. La phase organique est enfin séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée à sec pour obtenir les produits de réaction.

RMN ¹H (δ_{ppm}, 300 MHz, CDCl₃) : 7.34 (m, 5H, **CH_{ar}**), 5.15 (m, 2H, PhCH₂O-), 4.20-4.05 (m, 31H, **CH₂** oligomère), 1.32-1.22 (m, 98H, **CH₃** oligomère).

Synthèse du 3-hydroxy-2,2-diméthyl-N-propylpropanamide :

Dans un tube de schlenk préalablement séché sous vide, le PivOCA (130 mg, 0.9 mmol) est mis en solution dans 1 mL de CH₂Cl₂. Sous agitation, 80 µL de propylamine fraîchement distillée (0.9 mmol) sont ajoutés à température ambiante. Après quelques secondes, un dégagement gazeux important est observé dans le milieu réactionnel. Ce dernier est agité 15 minutes (arrêt du dégagement gazeux après 2-3 minutes) puis le solvant est évaporé sous vide. Après lavage au pentane, 140 mg d'une huile sont obtenus avec un rendement de 88%.



RMN ¹H (δ_{ppm}, 300 MHz, CDCl₃): 6.8 (s, 1H, **NH**), 3.44 (s, 2H, HOCH₂C(CH₃)₂R), 3.09 (m, 2H, R-CH₂NHCO), 1.43 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.05 (s, 6H, HOCH₂C(CH₃)₂R), 0.81 (t, 3H, ³J = 7 Hz, CH₃CH₂CH₂).

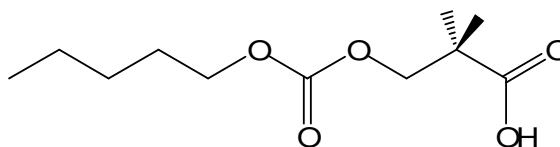
RMN ¹³C (δ_{ppm}, 75 MHz, CDCl₃): 178.7 (**CO**), 69.8 (**CH₂**), 40.9 (HNCH₂), 22.9 (**CH₂**), 22.8 (**CH₃**), 13.3 (**CH₃**).

MS (DCI(NH₃)) : [M+NH₄]⁺ : m/z = 177.

PivOCA : Synthèse des adduits d'amorçage avec DMAP/Pentanol

Dans un tube de schlenk préalablement séché sous vide, le PivOCA (715 mg, 4.9 mmol) est mis en solution dans 6 mL de CH₂Cl₂. Sous agitation, 1530 µL de pentanol fraîchement distillé (14.1 mmol) puis 180 mg de DMAP (1.5 mmol) sont ajoutés à température ambiante. Après quelques secondes, un dégagement gazeux important est observé dans le milieu réactionnel. Ce dernier est agité 15 minutes à température ambiante (arrêt du dégagement gazeux après 2-3 minutes) puis le solvant est évaporé sous vide. Le milieu réactionnel est ensuite lavé avec 10 mL d'une solution d'HCl 0,1 N. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée à sec pour obtenir les produits de réaction sous forme d'une huile (528 mg). Cette dernière correspond à un mélange de produits dont deux majoritaires ont pu être isolés (isolement par chromatographie

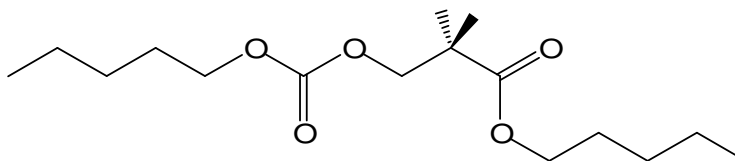
sur colonne de silice acétate d'éthyle/ether de pétrole 1:9 à 1,5:8,5). L'adduit 1 représente 52% de la masse récupérée (278 mg) et l'adduit 2 représente 13% de cette masse (67 mg).

Adduit 1

RMN ^1H (δ_{ppm} , 300 MHz, CDCl_3): 4.13 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), 4.08 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.6 (m, 2H, CH_2), 1.28 (m, 4H, CH_2), 1.21 (s, 6H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), 0.86 (t, 3H, $^3J = 7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$).

RMN ^{13}C (δ_{ppm} , 75 MHz, CDCl_3): 180.5 (COOH), 155.1 (OCO), 72.8 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 69.5 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 42.7 (C), 29.0 (CH_2), 28.2 (CH_2), 22.3 (CH_2), 21.6 ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), 14.0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$).

MS (DCI(NH_3)) : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: $m/z = 250$.

Adduit 2

RMN ^1H (δ_{ppm} , 300 MHz, CDCl_3): 4.16 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), 4.08 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.65 (m, 4H, CH_2), 1.33 (m, 8H, CH_2), 1.23 (s, 6H, CH_3), 0.86 (t, 6H, $^3J = 7 \text{ Hz}$, CH_3).

RMN ^{13}C (δ_{ppm} , 75 MHz, CDCl_3): 175.3 (COO-), 155.4 (OCO), 73.1 (CH_2), 67.9 (CH_2), 42.8 (C), 29.6 (CH_2), 27.9 (CH_2), 22.3 (CH_2), 22.1 (CH_3), 13.9 (CH_3).

MS (DCI(NH_3)) : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: $m/z = 320$.

Préparation des injections ESI :

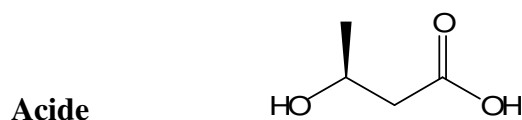
L'échantillon à analyser est dissout dans du CH_2Cl_2 à une concentration de $0,1 \text{ mg.mL}^{-1}$. L'agent ionisant utilisé, le NH_4OH , est dissout dans de l'eau (solution à 30%). La solution à injecter est préparée en mélangeant à 200 μL d'acétonitrile, 50 μL de la solution d'ammoniaque et 50 μL de la solution d'échantillon. L'acquisition est réalisée en mode positif.

Synthèse du (S)-ButOCA

La première étape de synthèse correspond à l'acidification du (S)-Hydroxybutyrate de sodium. 2 g de ce sel (15.9 mmol) sont dilués dans 3 mL d'eau distillée (5.3 M). Le milieu réactionnel est chauffé pour solubiliser le

réactif puis refroidi (le milieu réactionnel doit rester homogène). 2 mL d'HCl 12N sont alors ajoutés goutte à goutte jusqu'à pH = 1. L'eau est évaporée au rotavapor puis le résidu solide obtenu est lavé avec 3x10 mL d'Et₂O anhydre. Après évaporation, 1.42 g d'acide 3-hydroxybutyrique (13.7 mmol) sont obtenus avec un rendement de 86%.

La deuxième étape correspond à la synthèse du ButOCA à partir de l'hydroxyacide. A une solution d'acide 3-hydroxybutyrique (860 mg, 8.3 mmol) dans 20 mL de THF est ajoutée une « pointe de spatule » de charbon actif et 1.1 équivalent de diphosgène (1.8 g, 9.2 mmol). Le milieu réactionnel est agité à 60°C pendant 3h. Après filtration du charbon actif, le solvant est évaporé. L'intermédiaire obtenu est lavé au pentane puis est remis en solution dans 20 mL de THF. A cette solution est additionnée de la PSDIEA (3 g, 9 mmol de base) sous forte agitation. Après 180 minutes, le milieu réactionnel est filtré. Le ButOCA est récupéré après évaporation du solvant. Le produit est purifié par recristallisation dans de l'Et₂O anhydre. Il est obtenu sous la forme d'une poudre blanche très fine (927 mg) avec un rendement de 86%.



RMN ¹H (δ_{ppm}, 300 MHz, CDCl₃): 4.16 (m, 1H, CH), 2.51 (dd, 1H, ²J = 24 Hz et ³J = 6 Hz, CH₂), 2.41 (dd, 1H, ²J = 24 Hz et ³J = 12 Hz, CH₂), 1.20 (d, ³J = 7 Hz, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (δ_{ppm}, 75 MHz, CDCl₃): 176.6 (COOH), 64.5 (CH), 42.6 (CH₂), 22.3 (CH₃).



RMN ¹H (δ_{ppm}, 300 MHz, CDCl₃): 5.27 (m, 1H, CH), 2.77 (dd, 1H, ²J = 20 Hz et ³J = 8 Hz, CH₂), 2.59 (dd, 1H, ²J = 20 Hz et ³J = 4 Hz, CH₂), 1.39 (d, ³J = 7 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (δ_{ppm}, 75 MHz, CDCl₃): 175.2 (COOH), 149.0 (OC(=O)Cl), 75.5 (CH), 39.9 (CH₂), 19.5 (CH₃).



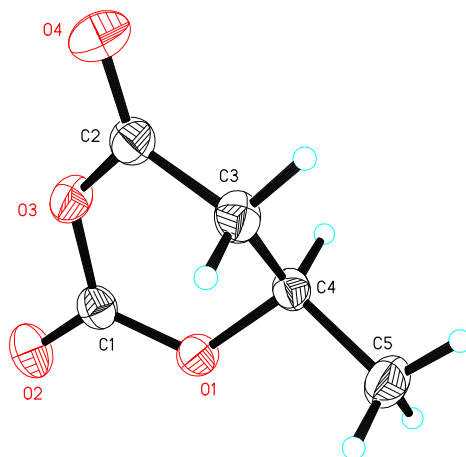
RMN ¹H (δ_{ppm}, 300 MHz, CDCl₃): 4.73 (m, 1H, CH), 2.97 (dd, 1H, ²J = 24 Hz et ³J = 4 Hz, CH₂), 2.70 (dd, 1H, ²J = 24 Hz et ³J = 8 Hz, CH₂), 1.53 (d, ³J = 7 Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (δ_{ppm} , 75 MHz, CDCl_3): 161.6 (COO), 144.6 (OCO), 71.9 (CH), 35.8 (CH_2), 20.1 (CH_3).

Point de fusion : 79-81°C

IR(ν_{CO}) : 1833 et 1770 cm^{-1}

MS ($\text{DCI}(\text{CH}_4)$) : $[\text{M}+\text{CH}_5]^+$: $m/z = 147$.



Empirical formula	$\text{C}_5 \text{H}_6 \text{O}_4$	
Formula weight	130.10	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	$P2(1)2(1)2(1)$	
Unit cell dimensions	$a = 5.3327(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 8.1636(3)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 13.1734(4)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	$573.49(3)$ Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.507 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.133 mm ⁻¹	
F(000)	272	
Crystal size	0.60 x 0.50 x 0.10 mm ³	
Theta range for data collection	5.23 to 33.13°	
Index ranges	$-5 \leq h \leq 8$, $-12 \leq k \leq 11$, $-15 \leq l \leq 20$	
Reflections collected	5594	
Independent reflections	2170 [$R(\text{int}) = 0.0263$]	
Completeness to $\theta = 33.13^\circ$	99.3 %	
Absorption correction	Semi-empirical	
Max. and min. transmission	0.9868 and 0.9242	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	2170 / 0 / 83	
Goodness-of-fit on F^2	1.019	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0390$, $wR2 = 0.0876$	
R indices (all data)	$R1 = 0.0614$, $wR2 = 0.0985$	
Absolute structure parameter	-0.6(11)	
Largest diff. peak and hole	0.293 and -0.187 e.Å ⁻³	

ROP du (S)-ButOCA :

Deux tests de ROP ont été menés avec le (S)-ButOCA. Il est ici décrit dans le cas de la ROP amorcée à l'alcool benzylique pour un rapport monomère/amorceur égal à 20. L'alcool benzylique est distillé sur CaH₂. La DMAP est recristallisée dans le toluène. Le (S)-ButOCA est recristallisé dans l'éther éthylique au moins deux fois juste avant d'être utilisé.

Dans un tube de schlenk préalablement séché sous vide, le (S)-ButOCA (0.4 mmol, 53 mg) est mis en solution dans 800 µL de CH₂Cl₂. L'alcool benzylique (0.02 mmol, 2.1 µl) puis la DMAP (0.02 mmol, 2.5 mg) sont ajoutés sous agitation à température ambiante. Après quelques secondes, un dégagement gazeux est observé dans le milieu réactionnel. Après 15 minutes (fin de dégagement de CO₂ à 5 minutes), la consommation totale du monomère est confirmée par RMN ¹H (disparition du doublet à 1.53 ppm).

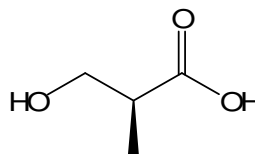
RMN ¹H (δ_{ppm}, 300 MHz, CDCl₃): 7.34 (m, 5H, **Ph**), 7.12 (m, 1.7H, CH₃CH=CHCOOH), 5.9 (m, 1.7H, CH₃CH=CHCOOH), 5.2-5.4 (m, 10H, **CH** 'oligomère'), 5.13 (2 singulets (2 amorçages), PhCH₂O-), 2.70-2.35 (m, 22H, **CH**₂ 'oligomère'), 1.94 (d, 6H, CH₃CH=CHCOOH), 1.40-1.15 (m, 38H, **CH**₃ 'oligomère').

Synthèse du (S)-MepOCA

La première étape de synthèse correspond à l'hydrolyse du (S)-3-hydroxy-2-méthyl propanoate de méthyle. 5.2 g de l'ester (43.5 mmol) sont dilués dans 50 mL d'une solution de THF/H₂O (v:v 7,5:1). Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis sont ajoutés, sous forte agitation, 8.2 g (340 mmol) de LiOH anhydre. La réaction est ensuite agitée une nuit à température ambiante. Le résidu pâteux obtenu est séché sous vide pour éliminer le THF puis il est acidifié (à froid) avec HCl 12N jusqu'à pH=1 (solubilisation des sels). L'eau est évaporée au rotavapor. Après distillation, 2.8 g d'acide (S)-3-hydroxy-2-méthyl propanoïque (27 mmol) sont obtenus avec un rendement de 62%.

La deuxième étape correspond à la synthèse du (S)-MepOCA à partir de l'hydroxyacide. A une solution d'acide (S)-3-hydroxy-2-méthyl propanoïque (2.1 g, 20 mmol) dans 60 mL de THF sont ajoutés une « pointe de spatule » de charbon actif et 1.1 équivalent de diphosgène (4.6 g, 23 mmol). Le milieu réactionnel est agité à 60°C pendant 2h. Après filtration du charbon actif, le solvant est évaporé. L'intermédiaire récupéré est dilué dans 60 mL de THF. A cette solution est additionnée de la PSDIEA (13 g, 39 mmol de base) sous forte agitation. Après 180 minutes d'agitation, le milieu réactionnel est filtré. Le (S)-MepOCA est récupéré après évaporation du solvant. Le produit ainsi obtenu est une poudre blanche très cristalline (1.8 g : rendement de 69%) purifiée par recristallisation dans CH₂Cl₂.

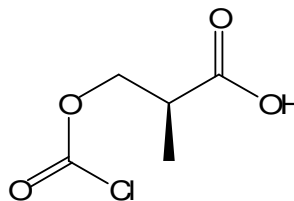
Acide



RMN ¹H (δ_{ppm}, 300 MHz, CDCl₃): 3.76 (d, 2H, **CH**₂), 2.74 (m, 1H, **CH**), 1.23 (d, 3H, ³J = 7 Hz, **CH**₃)

RMN ^{13}C (δ_{ppm} , 75 MHz, CDCl_3): 179.9 (COOH), 64.2 (CH_2), 41.8 (CH), 13.5 (CH_3).

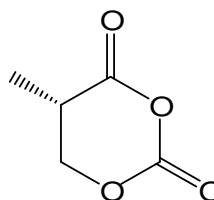
Chloroformiate



RMN ^1H (δ_{ppm} , 300 MHz, CDCl_3): 4.52 (dd, 1H, $^2J = 10$ Hz et $^3J = 10$ Hz, CH_2), 4.38 (dd, 1H, $^2J = 10$ Hz et $^3J = 6$ Hz, CH_2), 2.92 (m, 1H, CH), 1.29 (d, 3H, $^3J = 7$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (δ_{ppm} , 75 MHz, CDCl_3): 178.8 (COOH), 150.6 (OCOC), 71.7 (CH_2), 38.7 (CH), 13.5 (CH_3).

(S)-MepOCA



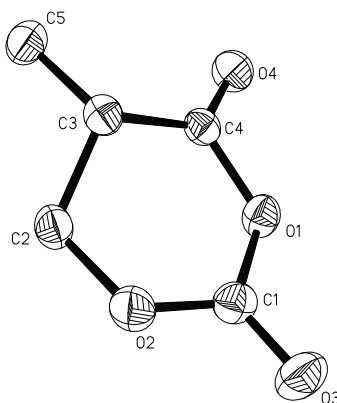
RMN ^1H (δ_{ppm} , 300 MHz, CDCl_3): 4.43 (dd, 1H, $^2J = 10$ Hz et $^3J = 6$ Hz, CH_2), 4.16 (dd, 1H, $^2J = 10$ Hz et $^3J = 10$ Hz, CH_2), 3.00 (m, 1H, CH), 1.36 (d, 3H, $^3J = 7$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (δ_{ppm} , 75 MHz, CDCl_3): 165.3 (COO), 145.2 (OCO), 68.1 (CH_2), 34.0 (CH), 10.1 (CH_3).

Point de fusion : 87-89°C

IR(ν_{CO}) : 1834 cm^{-1} et 1783 cm^{-1}

MS (DCI(CH_4)) : $[\text{M}+\text{CH}_5]^+$: $m/z = 147$.



Empirical formula	C ₅ H ₆ O ₄	
Formula weight	130.10	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	a = 5.8541(5) Å	α = 90°.
	b = 8.1397(7) Å	β = 90°.
	c = 11.6845(10) Å	γ = 90°.
Volume	556.77(8) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.552 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.137 mm ⁻¹	
F(000)	272	
Crystal size	0.1 x 0.4 x 0.7 mm ³	
Theta range for data collection	3.05 to 26.40°.	
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -7 ≤ k ≤ 10, -13 ≤ l ≤ 14	
Reflections collected	3245	
Independent reflections	1144 [R(int) = 0.0171]	
Completeness to theta = 26.40°	100.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical	
Max. and min. transmission	1.000000 and 0.773352	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	1144 / 0 / 83	
Goodness-of-fit on F ²	1.080	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0261, wR2 = 0.0659	
R indices (all data)	R1 = 0.0286, wR2 = 0.0676	
Absolute structure parameter	-0.1(10)	
Largest diff. peak and hole	0.183 and -0.164 e.Å ⁻³	

ROP du (S)-MepOCA

Pour chaque test de ROP mené avec le (S)-MepOCA, le même protocole est suivi. Il est décrit ci-dessous dans le cas de la ROP amorcée à l'alcool benzylique et catalysée par la DMAP (Dp = 20). L'alcool benzylique est distillé sur CaH₂. La DMAP est recristallisée dans le toluène. Le (S)-MepOCA est lavé au pentane puis recristallisé dans le CH₂Cl₂ (ou mélange Et₂O/CH₂Cl₂ 5/1) au moins deux fois avant d'être utilisé.

Dans un tube de schlenk préalablement séché sous vide, le (S)-MepOCA (0.65 mmol, 85 mg) est mis en solution dans 1.3 mL de CH₂Cl₂. L'alcool benzylique (0.03 mmol, 3.5 µl) puis la DMAP (0.03 mmol, 4 mg) sont ajoutés sous agitation à température ambiante. Après quelques secondes, un dégagement gazeux important est observé dans le milieu réactionnel. Après 15 minutes (fin de dégagement de CO₂ à 2-3 minutes), la consommation totale du monomère est confirmée par RMN ¹H (disparition du doublet à 1.35 ppm). 5 mL de CH₂Cl₂ sont ensuite ajoutés au milieu réactionnel. Ce dernier est lavé 2 fois avec 10 mL d'HCl 2N et une fois avec 10 mL de saumure. La phase organique est enfin séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée à sec pour obtenir le polymère.

RMN ¹H (δ_{ppm}, 300 MHz, CDCl₃) : 7.34 (m, 5H, **Ph**CH₂O-), 5.14 (s, 2H, **Ph**CH₂O-), 4.35-4.10 (m, 37H, **CH**₂ 'polymère'), 2.90-2.70 (m, 18H, **CH** 'polymère'), 1.30-1.10 (m, 56H, **CH**₃ 'polymère').

Préparation des dépôts MALDI pour le *PMPL*

L'échantillon à analyser est dissout dans du CH_2Cl_2 à une concentration de 1 mM (*on prend la masse molaire en nombre (Mn) pour calculer la concentration*). L'agent ionisant utilisé, le NaI, est dissout dans du méthanol à une concentration de 10 mg.mL^{-1} . La matrice utilisée, le dithranol, est dissoute dans du CH_2Cl_2 à une concentration de 10 mg.mL^{-1} . Une solution contenant la matrice, le sel ionisant et le polymère est obtenue en mélangeant ces 3 produits à un volume 8:1:1 respectivement. 1 μL de cette solution est déposé à la main sur une plaque d'acier.

Conditions d'acquisition : Intensité laser : 2200 (20 kV)

GRID : 64

DT : 350.

Synthèse de (L)-lacOCA

cf partie expérimentale du chapitre 2. Qualité utilisée, 2 recristallisations

Synthèse de PLA (Dp=30)

Le néopentanol est sublimé. La DMAP est recristallisée dans le toluène. Le (L)-lacOCA est recristallisé dans Et_2O au moins deux fois avant d'être utilisé.

Dans un tube de schlenk préalablement séché sous vide, le (L)-lacOCA (1.6 mmol, 187 mg) est mis en solution dans 1.6 mL de CH_2Cl_2 . Le néopentanol (0.05 mmol, 4.7 mg) puis la DMAP (0.05 mmol, 6.5 mg) sont ajoutés sous agitation à température ambiante. Après quelques secondes d'agitation, un dégagement gazeux important est observé dans le milieu réactionnel. Après 20 minutes (fin de dégagement de CO_2 à 3-4 minutes), la consommation totale du monomère est confirmée par RMN ^1H (disparition du doublet à 1.72 ppm). 5 mL de CH_2Cl_2 sont ensuite ajoutés au milieu réactionnel. Celui-ci est lavé 2 fois avec 10 mL d'HCl 2N et une fois avec 10 mL de saumure. La phase organique est enfin séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée à sec pour obtenir le polylactide.

SEC (standard polystyrène) : $M_n = 4400$ et $M_w/M_n = 1,11$.

Diazométhanation du PLA

Le PLA de Dp = 30 préparé par amorçage au néopentanol (23 mg) est solubilisé dans 6 mL de toluène anhydre. 0.6 mL de méthanol sont ajoutés à ce milieu réactionnel puis 18 μL d'une solution de trimethylsilyldiazomethane (2 mol.L^{-1} dans l'hexane). La réaction est agitée à température ambiante. Après une heure de réaction, une coloration jaune claire est apparue. Quelques gouttes d'une solution d'acide acétique à 0.1 mol.L^{-1} dans CH_2Cl_2 sont alors ajoutées jusqu'à disparition de cette coloration. Cette addition est accompagnée d'un dégagement gazeux très vif (élimination de N_2). Le solvant est ensuite évaporé et les produits de réactions sont lavés avec du pentane.

SEC (standard polystyrène) : $M_n = 4100$ et $M_w/M_n = 1,12$.

Préparation des dépôts MALDI pour la diazométhanation

L'échantillon à analyser est dissout dans du CH_2Cl_2 à une concentration de 4 mg.mL^{-1} . L'agent ionisant utilisé, le NaI, est dissout dans du méthanol à une concentration de 10 mg.mL^{-1} . La matrice utilisée, le dithranol, est dissoute dans du CH_2Cl_2 à une concentration de 10 mg.mL^{-1} . Une solution contenant la matrice, le sel ionisant et le polymère est obtenue en mélangeant ces 3 produits à un volume 3:1:1 respectivement. $1 \mu\text{L}$ de cette solution est déposé à la main sur une plaque d'acier.

Conditions d'acquisition : Intensité laser : 2200 (20 kV)

GRID : 68

DT : 350.

Calculs théoriques

Les calculs théoriques inclus dans ce chapitre ont été réalisés à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de densité en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP. Les calculs ont été mis en œuvre avec le logiciel Gaussian 03 (*cf partie expérimentale du chapitre 1*). Tous les monomères ont d'abord été optimisés au niveau B3LYP/6-31G(d).

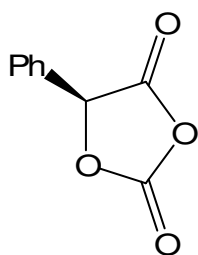
Dans un premier temps, ces géométries ont servi à lancer un calcul NBO avec B3LYP/6-311+g(d,p) pour obtenir les énergies associées aux orbitales frontières LUMO (Basse vacante) et LUMO +1 (Basse vacante +1).

Dans un second temps, les états de transitions du mécanisme d'addition du méthanol ont été localisés au niveau B3LYP/6-311+g(d,p). Seuls les conformères les plus stables sont considérés pour le calcul de l'énergie d'activation. La nature de ces états de transitions a été vérifiée à l'aide d'un calcul de fréquence vibrationnelle et d'une optimisation des coordonnées de réaction intrinsèques.

Chapitre 4 : Polymérisation de l'OCA dérivé de l'acide mandélique : le MOCA

Synthèse du L-MOCA :

A une solution de (*L*)-acide mandélique (2.5 g, 16.43 mmol) dans 40 mL de diméthoxyéthane sont ajoutés une « pointe de spatule » de charbon actif puis deux équivalents de diphosgène (6.5 g, 32.8 mmol). Le milieu réactionnel est agité 24 heures à température ambiante. Après filtration du charbon actif, le solvant est évaporé. Le *L*-MOCA est purifié par recristallisation dans Et₂O après un lavage au pentane. Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche électrostatique avec un rendement de 64% (1.89 g).



RMN ¹H (δ_{ppm}, 300 MHz, CDCl₃): 7.46 (m, 5H, **Ph**), 6.02 (s, 1H, **CH**).

Point de fusion : 75-77°C

IR(ν_{CO}) : 1897 cm⁻¹ et 1820 cm⁻¹

MS (DCI(CH₄)) : [M+CH₅]⁺ : m/z = 195.

ROP du L-MOCA :

Pour chaque test de ROP mené avec le *L*-MOCA, le même protocole est suivi. Il est décrit ci-dessous dans le cas de la ROP amorcée au pentanol et catalysé par la DMAP (Dp = 20). Le n-pentanol est distillé sur sodium. La DMAP est recristallisée dans le toluène. Le *L*-MOCA est recristallisé dans l'éther éthylique au moins deux fois.

Dans un tube de schlenk préalablement séché sous vide, le *L*-MOCA (1.58 mmol, 282 mg) est mis en solution dans 1.5 mL de CH₂Cl₂. Le n-pentanol (0.08 mmol, 8.5 µl) puis la DMAP (0.08 mmol, 10 mg) sont ajoutés sous agitation à température ambiante. Après 5 minutes (fin de dégagement de CO₂) la consommation totale du monomère est confirmée par RMN ¹H. 5 mL de CH₂Cl₂ sont ajoutés et le milieu réactionnel est lavé par 2 fois avec 10 mL d'HCl 2N et une fois avec 10 mL de saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée à sec pour obtenir les produits de ROP.

RMN ¹H (δ_{ppm}, 300 MHz, CDCl₃): 7.30-7.10 (m, 5H, **Ph**), 6.20-5.95 (m, 1H, **CHPh**).

ROP du L-MOCA sans alcool :

Pour chaque test de ROP mené avec le *L*-MOCA, le même protocole est suivi. Il est décrit ci-dessous dans le cas de la ROP amorcée à la pyridine (Dp = 20). La pyridine est distillée sur CaH₂ et le *L*-MOCA est recristallisé dans l'Et₂O au moins deux fois.

Dans un tube de schlenk préalablement séché sous vide, le *L*-MOCA (1.85 mmol, 330 mg) est mis en solution dans 1.8 mL de CH₂Cl₂. La pyridine (0.09 mmol, 7.5 µl) est ajoutée sous agitation à température ambiante. Il n'y a pas de dégagement gazeux observable, mais le milieu réactionnel se colore petit à petit. Après

2h de réaction la consommation totale du monomère est confirmée par RMN ^1H . 5 mL de CH_2Cl_2 sont ajoutés et le milieu réactionnel est lavé 2 fois avec 10 mL d'HCl 2N et une fois avec 10 mL de saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée à sec pour obtenir les polymères.

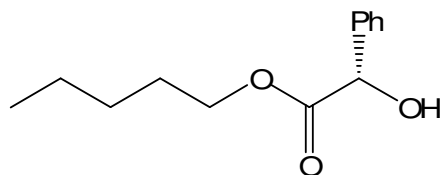
RMN ^1H (δ_{ppm} , 300 MHz, CDCl_3): 7.30-7.10 (m, 5H, **Ph**), 6.2-5.95 (m, 1H, **CHPh**).

SEC (standard polystyrène): $M_n = 4900$ et $M_w/M_n = 1.19$.

Synthèse du mandélate de pentyle :

Le n-pentanol est distillé sur sodium. La DMAP est recristallisée dans le toluène. Le *L*-MOCA est recristallisé dans l'éther éthylique au moins deux fois.

Dans un tube de schlenk préalablement séché sous vide, le *L*-MOCA (2.2 mmol, 390 mg) est mis en solution dans 2.2 mL de CH_2Cl_2 . Le n-pentanol (6.5 mmol, 715 μl) puis la DMAP (0.66 mmol, 81 mg) sont ajoutés sous agitation à 0°C. Après 5 minutes (fin de dégagement de CO_2) la consommation totale du monomère est confirmée par RMN ^1H (disparition du singulet à 6.02 ppm). Le milieu réactionnel est ensuite lavé par 2 fois avec 5 mL d'HCl 2N puis séché sur sulfate de sodium anhydre. Après filtration et évaporation, l'huile obtenue contient l'adduit d'amorçage avec un rendement de 85% par rapport au monomère engagé.

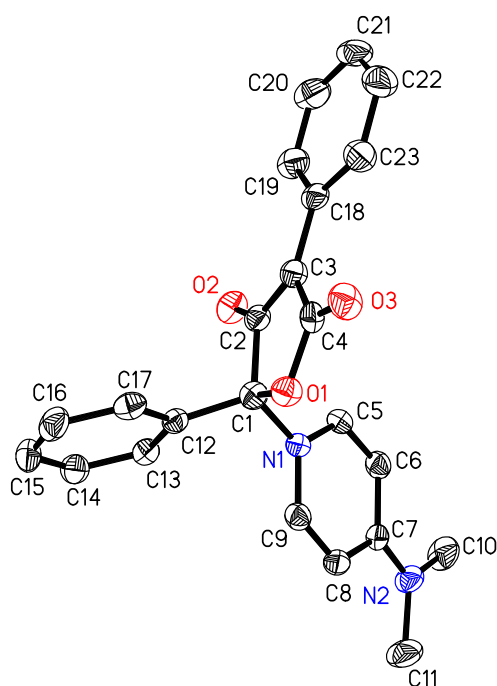


RMN ^1H (δ_{ppm} , 300 MHz, CDCl_3): 7.34 (m, 5H, **CHPh**), 5.18 (s, 1H, **COCHO**), 4.15 (m, 2 H, **CH₂O-**), 1.55 (m, 2H, **CH₂CH₂O-**), 1.3 (m, 2H, **CH₂(CH₂)₂O-**), 1.2 (m, 2H **CH₂(CH₂)₃O-**), 0.85 (t, 3H, $^3J = 7$ Hz, **CH₃(CH₂)₄O-**).

RMN ^{13}C (δ_{ppm} , 75 MHz, CDCl_3): 173.6 (**CO**), 138.6 (**C_{arom.}**), 128.7 (**CH_{arom.}**), 128.2 (**CH_{arom.}**), 126.5 (**CH_{arom.}**), 72.9 (**CHPh**), 65.9 (**CH₂O-**), 32.2 (**CH₂**), 28.1 (**CH₂**), 22.3 (**CH₂**), 14.0 (**CH₃**).

MS (IE): $[\text{M}]^+ : m/z = 222$, $[\text{PhCHOH}]^+ : m/z = 107$, $[\text{Ph}]^+ : m/z = 77$.

Dans le prélèvement RMN ^1H réalisé avant purification, un produit cristallise (il représente 15% des intégrations Phe en RMN ^1H). La structure de ce produit minoritaire a été résolue par diffraction des rayons X.



Empirical formula	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₃	
Formula weight	372.41	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	Pna2(1)	
Unit cell dimensions	a = 11.9016(8) Å	α = 90°.
	b = 8.9612(6) Å	β = 90°.
	c = 17.4283(11) Å	γ = 90°.
Volume	1858.8(2) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.331 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.089 mm ⁻¹	
F(000)	784	
Crystal size	0.40 x 0.30 x 0.30 mm ³	
Theta range for data collection	5.12 to 26.36°.	
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 11, -11 ≤ k ≤ 11, -21 ≤ l ≤ 21	
Reflections collected	23845	
Independent reflections	3749 [R(int) = 0.0488]	
Completeness to theta = 26.36°	99.1 %	
Absorption correction	semi-empirical	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3749 / 1 / 255	
Goodness-of-fit on F ²	1.045	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0374, wR2 = 0.0930	
R indices (all data)	R1 = 0.0456, wR2 = 0.0980	
Absolute structure parameter	-0.8(11)	
Largest diff. peak and hole	0.253 and -0.141 e.Å ⁻³	

Préparation des dépôts MALDI-TOF :

L'échantillon à analyser est dissout dans du CH_2Cl_2 à une concentration de 1 mM (*on prend la masse molaire en nombre (Mn) pour calculer la concentration*). L'agent ionisant utilisé, le NaI, est dissout dans du méthanol à une concentration de 10 mg.mL^{-1} . La matrice utilisée, le dithranol ou le DCTB, est dissoute dans du CH_2Cl_2 à une concentration de 10 mg.mL^{-1} . Une solution contenant la matrice, le sel ionisant et le polymère est obtenue en mélangeant ces 3 produits à un volume 6:1:1 respectivement. 1 μL de cette solution est déposé à la main sur une plaque d'acier.

Conditions d'acquisition : Intensité laser : 2400 (25 kV)

GRID : 67

DT : 300.

Publications de l'équipe LBPB sur la ROP
des *O*-carboxyanhydrides

An Activated Equivalent of Lactide toward Organocatalytic Ring-Opening Polymerization

Olivier Thillaye du Boullay,[†] Emmanuel Marchal,[†] Blanca Martin-Vaca,[†] Fernando P. Cossío,[§] and Didier Bourissou*,[†]

Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée du CNRS (UMR 5069), Université Paul Sabatier, 118, route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex 09, France, and Departamento de Química Orgánica I/Kimika Organikoa I Saila, Facultad de Química/Kimika Fakultatea P. K. 1072, 20080 San Sebastián/Donostia, Universidad del País, Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Spain

Received October 2, 2006; E-mail: dbouriss@chimie.ups-tlse.fr

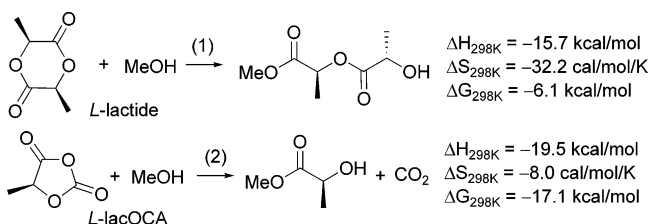
In the last three decades, biodegradable polymers have received increasing attention as resorbable biomaterials as well as commodity thermoplastics. Thanks to their biodegradability, biocompatibility, and ready availability from inexpensive renewable resources, polylactides (PLAs) occupy a forefront position.¹ PLAs can be directly prepared from lactic acid by polycondensation under azeotropic distillation conditions, but ring-opening polymerization (ROP) of lactide is usually preferred since it gives access to higher molecular weights and lower polydispersities and allows for the preparation of block copolymers. In this context, numerous metallic and organic derivatives have been investigated over the last 15 years as promoters for the ROP of lactide, and spectacular improvements have thereby been achieved in terms of activity, productivity, and stereocontrol.²

Due to the presence of two planar ester moieties within a skew-boat conformation,³ lactide is among the rare examples of polymerizable six-membered rings. However, the relief of ring strain, which provides the driving force for the ROP, remains modest so that highly active promoters are required if the ROP of lactide is to be proceeded under mild conditions.⁴ Associated drawbacks are the typically high sensitivity of the promoters and significant amounts of undesirable transesterification reactions. In order to circumvent these limitations, activated equivalents of lactide would be highly desirable.⁵ Since α -lactones themselves are far too reactive to be used practically as monomers,⁶ we turned our attention to synthetic equivalents thereof. In this regard, the readily available⁷ 1,3-dioxolane-2,4-diones, so-called *O*-carboxyanhydrides (OCAs), that proved to be rather reactive for the derivatization of alcohols^{7e,8} were considered as promising candidates.⁹ Here we report that the organocatalyzed ROP of lacOCA is indeed a competitive route, giving access to PLAs of controlled molecular weights and narrow polydispersities under particularly mild conditions.¹⁰

As a preliminary assessment of the relative reactivity of lactide and lacOCA, the reactions 1 and 2 modeling the propagation step of the ROP were computationally investigated. The polymerization of lacOCA was predicted to be thermodynamically much more favorable than that of lactide, the liberation of a CO₂ molecule being a considerable driving force for both enthalpic and entropic reasons (Scheme 1).

Taking into account the biomedical interest of PLAs, special interest has been devoted over the last 5 years to metal-free synthetic methods using nucleophilic,¹¹ cationic,¹² or even, more recently, bifunctional¹³ organocatalysts as well as enzymatic approaches.¹⁴ In this context, we turned our attention to nucleophilic monomer activation and chose DMAP as a readily available organocatalyst

Scheme 1



that proved to be only moderately active toward lactide.^{11a} As a control experiment, polymerization of L-lactide in 0.75 M dichloromethane solution required heating at 35 °C for 4 days to reach 93% monomer conversion for a monomer/initiator(*neo*-pentanol)/catalyst ratio of 10/1/1. In comparison, L-lacOCA^{7c} was found to be extremely rapidly polymerized in the presence of *neo*-PentOH/DMAP, complete conversion being achieved in 5 min at room temperature for a related M/I/catalyst ratio of 20/1/1. Having established the much higher polymerizability of L-lacOCA relative to that of L-lactide, we then investigated the controlled character of the polymerization.

The quantitative incorporation of the protic initiator in the resulting PLAs was first demonstrated by ¹H NMR spectroscopy and electrospray-ionization mass spectrometry (Figures S1 and S2). Variation of the monomer/initiator ratio from 10 to 600 led to PLAs with molecular weights up to 60 000 g/mol, the degree of polymerization (DP_{NMR} determined by ¹H NMR) closely matching the monomer feed (Table 1). The controlled character of these nucleophilic polymerizations was clearly evidenced by the plots of DP_{NMR} versus monomer conversion and monomer to initiator ratio (Figure 1). The polydispersities are fairly low (<1.3) up to high monomer conversion, and even after prolonged reaction time, they demonstrate that undesirable transesterification reactions did not occur to a significant extent.

The living character of the polymerization was further supported by a second-feed experiment. A PLA with $M_n = 5125$ g/mol and $M_w/M_n = 1.13$ was first prepared by complete polymerization of 50 equiv of L-lacOCA with *neo*-PentOH/DMAP (1/1). Polymerization was then restarted by subsequent addition of 50 equiv of L-lacOCA to afford a PLA with $M_n = 10\,400$ g/mol and $M_w/M_n = 1.14$ (Figure S4).

From a mechanistic viewpoint, the rather acidic character of the α -proton of OCAs^{7e} suggests that DMAP may act as a base rather than a nucleophile. However, no detectable amount of epimerization of the stereogenic carbon atom could be observed by homonuclear decoupled ¹H NMR spectroscopy (Figure S5). We therefore postulate that the polymerization of lacOCA proceeds via monomer activation by nucleophilic attack of DMAP at the more electrophilic

[†] Université Paul Sabatier.

[§] Universidad del País.

Table 1. DMAP-Catalyzed Polymerization of L-lacOCA^a

run	initiator	[M] ₀ /[I] ₀	time ^b	DP _{NMR} ^c	M _{nSEC} ^d	M _w /M _n ^d
1	neo-PentOH	11	<5	10	1220	1.22
2	neo-PentOH	20	5	20	2110	1.20
3	neo-PentOH	100	90	97	11980	1.16
4	neo-PentOH	600	1140	592	62290	1.18
5	i-PrOH	20	5	21	2510	1.34
6	cholesterol	20	5	20	2610	1.21
7	2-BrEtOH	20	5	18	1870	1.17

^a Polymerizations carried out with [L-lacOCA] = 0.9 M in CH₂Cl₂ at 25 °C with I/Cat = 1/1. Conversion >96% in all cases. ^b In minutes. ^c Measured by ¹H NMR. ^d Measured by GPC in THF using polystyrene standards.

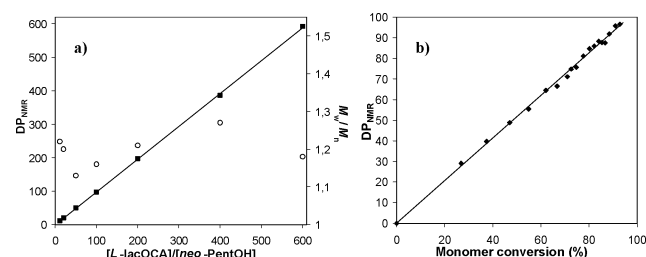
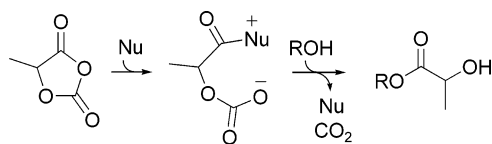


Figure 1. (a) DP_{NMR} (■) and M_w/M_n (○) versus [L-lacOCA]₀/[neo-PentOH]₀ ratio (CH₂Cl₂, 25 °C, [I]₀/[Cat]₀ = 1, [M]₀ = 0.9 M). (b) DP_{NMR} versus L-lacOCA conversion (measured by ¹H NMR) (CDCl₃, 25 °C, [M]₀/[I]₀/[Cat]₀ 100/1/1, [M]₀ = 0.9 M).

Scheme 2



carbonyl group of lacOCA, followed by an exchange reaction with either the initiating alcohol or the growing polymer chain, and decarboxylation (Scheme 2).^{15,16}

Notably, primary as well as secondary alcohols were shown to be convenient initiators without noticeable variations in the polymerization time and control (Table 1). The much higher reactivity of L-lacOCA compared to that of L-lactide and the ensuing milder polymerization conditions should broaden the scope of compatible initiators to include functionalized ones. As a representative example, a PLA oligomer featuring a β-brominated ester end group was efficiently prepared initiating the polymerization of 20 equiv of L-lacOCA with 2-bromoethanol (entry 7). In marked contrast, the related DMAP-catalyzed polymerization of L-lactide required 5 days at 35 °C to reach 93% monomer conversion and was contaminated with a significant amount of pyridinium salt formation (up to 30%) (Figure S6).

In conclusion, the α-lactone equivalent lacOCA exhibits remarkable reactivity compared with lactide in nucleophile-catalyzed ROP. PLAs of controlled molecular weights and narrow polydispersities are typically obtained under mild conditions using DMAP and various protic initiators.¹⁷ Due to their readily availability and high polymerizability, O-carboxyanhydrides are promising monomers for the preparation of tailored architectures derived from well-defined polyhydroxyacids.

Acknowledgment. Thanks are due to the CNRS, UPS, and ISO-CHEM for financial support of this work. J. P. Senet and Y. Robin are warmly acknowledged for helpful discussions, as well as C. Claparols and E. Leroy for their assistance in MS analyses.

Supporting Information Available: Full computational and experimental details, Figures S1–S6, and Tables S1–S2. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

References

- (1) (a) Uhrich, K. E.; Cannizzaro, S. M.; Langer, R. S.; Shakesheff, K. M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3181–3198. (b) Drumright, R. E.; Gruber, P. R.; Henton, D. E. *Adv. Mater.* **2000**, 12, 1841–1846. (c) Okada, M. *Prog. Polym. Sci.* **2002**, 27, 87–133. (d) Mecking, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1078–1085.
- (2) For general reviews, see: (a) O’Keefe, B. J.; Hillmyer, M. A.; Tolman, W. B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2215–2224. (b) Dechy-Cabaret, O.; Martin-Vaca, B.; Bourissou, D. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6147–6176. (c) Wu, J.; Yu, T.-L.; Chen, C.-T.; Lin, C.-C. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 602–626.
- (3) Duda, A.; Penczek, S. *Macromolecules* **1990**, 23, 1636–1639.
- (4) For selected examples of highly active metal complexes, see: (a) Chamberlain, B. M.; Cheng, M.; Moore, D. R.; Oviatt, T. M.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3229–3238. (b) Ko, B.-T.; Lin, C.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7973–7977. (c) Gibson, V. C.; Marshall, E. L.; Navarro-Llobet, D.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 4321–4322. (d) Williams, C. K.; Brooks, N. R.; Hillmyer, M. A.; Tolman, W. B. *Chem. Commun.* **2002**, 2132–2133. (e) Williams, C. K.; Breyfogle, L. E.; Choi, S. K.; Nam, W.; Young, V. G.; Hillmyer, M. A.; Tolman, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11350–11359. (f) Chisholm, M. H.; Gallucci, J.; Phomphrai, K. *Chem. Commun.* **2003**, 48–49. (g) Jensen, T. R.; Breyfogle, L. E.; Hillmyer, M. A.; Tolman, W. B. *Chem. Commun.* **2004**, 2504–2505. (h) Amgoune, A.; Thomas, C. M.; Roisnel, T.; Carpentier, J.-F. *Chem.-Eur. J.* **2006**, 12, 169–179.
- (5) Despite the lack of ring strain, macrocyclic esters also proved to be efficient albeit not activated monomers for entropically driven ROP: (a) Zhang, D.; Xu, J.; Alcazar-Roman, L.; Greenman, L.; Cramer, C. J.; Hillmyer, M. A.; Tolman, W. B. *Macromolecules* **2004**, 37, 5274–5281. (b) Zhang, D.; Hillmyer, M. A.; Tolman, W. B. *Macromolecules* **2004**, 37, 8198–8200.
- (6) (a) L’Abbé, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 276–289. (b) Buchanan, J. G.; Charlton, M. H.; Mahon, M. F.; Robinson, J. J.; Ruggiero, G. D.; Williams, I. H. *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, 15, 642–646.
- (7) (a) Davies, W. H. *J. Chem. Soc.* **1951**, 1357–1359. (b) Smith, I. J.; Tighe, B. J. *Makromol. Chem.* **1981**, 182, 313–324. (c) Kricheldorf, H. R.; Jonté, J. M. *Polym. Bull.* **1983**, 9, 276–281. (d) Toyooka, K.; Takeuchi, Y.; Kubota, S. *Heterocycles* **1989**, 29, 975–978. (e) Tang, L.; Deng, L. J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2870–2871.
- (8) Grieco, P. A.; Collins, J. L.; Moher, E. D.; Fleck, T. J.; Gross, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6078–6093.
- (9) Prior investigations using tertiary amines or alkoxides^{7b,c} led to uncontrolled polymerizations, and only oligomers (M_n < 4000) could be obtained whatever the monomer feed.
- (10) The related α-amino acid N-carboxyanhydrides (NCA) proved to be convenient precursors for polypeptides: (a) Deming, T. J. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2000**, 38, 3011–3018. (b) Kricheldorf, H. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 5752–5784.
- (11) (a) Nederberg, F.; Connor, E. F.; Möller, M.; Glauser, T.; Hedrick, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 2712–2715. (b) Connor, E. F.; Nyce, G. W.; Myers, M.; Möck, A.; Hedrick, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 914–915. (c) Nyce, G. W.; Glauser, T.; Connor, E. F.; Möck, A.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3046–3056. (d) Nyce, G. W.; Csihony, S.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *Chem.-Eur. J.* **2004**, 10, 4073–4079. (e) Csihony, S.; Culkin, D. A.; Sentman, A. C.; Dove, A. P.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9079–9085. (f) Coulembier, O.; Dove, A. P.; Pratt, R. C.; Sentman, A. C.; Culkin, D. A.; Mespouille, L.; Dubois, P.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4964–4968. (g) Coulembier, O.; Mespouille, L.; Hedrick, J. L.; Waymouth, R. M.; Dubois, P. *Macromolecules* **2006**, 39, 4001–4008. (h) Dove, A. P.; Li, H.; Pratt, R. C.; Lohmeijer, B. G. G.; Culkin, D. A.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *Chem. Commun.* **2006**, 2881–2883.
- (12) Bourissou, D.; Martin-Vaca, B.; Dumitrescu, A.; Graullier, M.; Lacombe, F. *Macromolecules* **2005**, 38, 9993–9998.
- (13) (a) Dove, A. P.; Pratt, R. C.; Lohmeijer, B. G. G.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13798–13799. (b) Pratt, R. C.; Lohmeijer, B. G. G.; Long, D. A.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4556–4557.
- (14) (a) Gross, R. A.; Kumar, A.; Kalra, B. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2097–2124. (b) Kobayashi, S.; Uyama, H.; Kimura, S. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3793–3818. (c) Varma, I. K.; Albertsson, A.-C.; Rajkhowa, R.; Srivastava, R. K. *Prog. Polym. Sci.* **2005**, 30, 949–981. (d) Curnow, P.; Kisailus, D.; Morse, D. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 613–616.
- (15) Monoesters of carbonic acids are known to be highly unstable with respect to decarboxylation. See: Dibenedetto, A.; Aresta, M.; Giannoccaro, P.; Pastore, C.; Pápai, I.; Schubert, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 908–913.
- (16) The exclusive presence of signals associated with RO(COCHMeO)_nH oligomers in ESI-MS indicates that complete decarboxylation occurs during the polymerization (Figure S2).
- (17) Bourissou, D.; Thillaye du Boulay, O.; Marchal, E.; Martin-Vaca, B. WO2006037812, April 13, 2006.

JA067046Y

Functionalized polyesters from organocatalyzed ROP of gluOCA, the *O*-carboxyanhydride derived from glutamic acid†

Olivier Thillaye du Boullay, Colin Bonduelle, Blanca Martin-Vaca* and Didier Bourissou*

Received (in Cambridge, UK) 16th January 2008, Accepted 19th February 2008

First published as an Advance Article on the web 17th March 2008

DOI: 10.1039/b800852c

Well-controlled poly(α -hydroxyacids) featuring pendant carboxylic acid groups were prepared under mild conditions via DMAP-catalyzed ROP of the *O*-carboxyanhydrides derived from glutamic and lactic acids.

Over the last three decades, biodegradable synthetic polyesters, and especially poly(lactic acid) (PLA), have received increasing attention as resorbable biomaterials as well as commodity thermoplastics derived from renewable resources.¹ Concomitantly, various systems, including well-defined metal complexes and organocatalysts, have been developed to promote the efficient ring-opening polymerization (ROP) of lactide (the cyclic dimer of lactic acid) under mild conditions and in a highly controlled fashion.² Current efforts in this area are also devoted to the introduction of various pendant groups on the polymer backbone. Indeed, it is necessary to vary and finely tune the physico-chemical properties of poly(α -hydroxyacids) in order to extend their application further. In this regard, *n*-alkyl and phenyl substituents were shown to affect strongly the glass transition temperature (T_g ranging from -40 to 90 °C vs. ~ 45 °C for PLA) and degradation rate of poly(α -hydroxyacids).³ The introduction of pendant functional groups is also highly desirable in order to impart hydrophilicity and to allow post-polymerization derivatization with biologically relevant compounds.^{4–11} However, such modulations are so far complicated by the moderate accessibility¹² and poor reactivity of the required 1,4-dioxane-2,5-diones. Indeed, the homo- and co-polymerization of 1,4-dioxane-2,5-diones **1–3**^{5–7} derived from aspartic and glutamic acids (Fig. 1) do not systematically proceed to high monomer conversion even under harsh conditions, and the density of pendant carboxyl groups in the resulting polymers does not exceed 50% (so far, **2**, but neither **1** nor **3**, could be efficiently homopolymerized).

In this context, we have recently reported that the ROP of L-lacOCA (the *O*-carboxyanhydride derived from lactic acid) catalyzed by DMAP (4-dimethylaminopyridine) proceeds

much faster than that of lactide (typically within a few minutes at room temperature vs. a few days at 35 °C), and affords PLA of controlled molecular weights and narrow polydispersities.¹³ These promising results prompted us to investigate further the use of *O*-carboxyanhydrides as activated equivalents of 1,4-dioxane-2,5-diones, and we report here the synthesis, characterization and polymerization of L-gluOCA, the *O*-carboxyanhydride derived from glutamic acid. Well-controlled homo- and co-polymers featuring pendant carboxylic acid groups are shown to be accessible under mild conditions *via* DMAP-catalyzed ROP.

The functionalized monomer L-gluOCA was prepared in two steps from γ -benzyl L-glutamic acid (Scheme 1). Diazotization with sodium nitrite in aqueous acetic acid¹⁴ first led to the corresponding α -hydroxy acid, namely γ -benzyl 2-hydroxyglutaric acid. Subsequent treatment with dicyclohexylamine (DCHA) and diphosgene in the presence of polystyrene-supported diisopropylethylamine (PS-DIEA) afforded L-gluOCA in 45% overall yield with an optical purity $>95\%$ (as determined by HPLC after derivatization with (+)- α -methylbenzyl amine).¹⁵ L-gluOCA was characterized by elemental analysis, mass spectrometry, NMR spectroscopy and X-ray diffraction analysis.† Notably, its five-membered ring adopts a perfectly planar conformation, whereas more or less flattened boat arrangements were found for 1,4-dioxane-2,5-diones.^{7,16}

The homopolymerization of L-gluOCA was then investigated with the same organocatalytic system (ROH/DMAP) than that used previously for the ROP of L-lacOCA.¹³ Poly-(L-glu) with degree of polymerization (DP) up to 100 were prepared under mild conditions (room temperature in dichloromethane) using *n*- or *neo*-pentanol as initiator (Scheme 2, Table 1). The reaction times required to achieve complete conversion of L-gluOCA are similar to those observed for L-lacOCA,¹³ meaning that, in marked contrast with that reported for dioxane-diones,^{5–7} the lateral functional group does not significantly affect the reactivity of OCAs. Notably, the molecular weights (M_n) of the poly(L-glu) samples increase linearly with the monomer to initiator ratio, and their

Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée du CNRS (UMR 5069), Equipe «Ligands Bifonctionnels et Polymères Biodégradables», Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex 09, France. E-mail: dbouriss@chimie-ups-tlse.fr; Fax: 33 (0)561558204; Tel: 33(0)561557737

† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental details and characterization data, including crystallographic data for L-gluOCA. CCDC 674939. For crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/b800852c

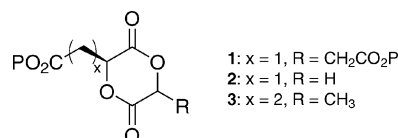
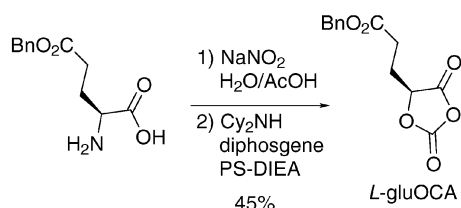


Fig. 1 1,4-Dioxane-2,5-diones featuring pendant carboxyl groups (P = protecting group).



Scheme 1 Synthesis of L-gluOCA from γ -benzyl L-glutamic acid.

Table 1 Polymerization of L-gluOCA with the ROH/DMAP system^a

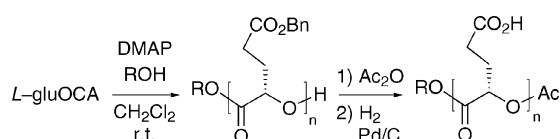
Initiator	M_0/I_0	t/min	DP^b	M_n^c	M_w/M_n^c
Neo-PentOH	15	< 5	15	3000	1.16
Neo-PentOH	20	< 5	20	3500	1.19
Neo-PentOH	50	5	52	6300	1.18
Neo-PentOH	75	20	74	14 900	1.14
Neo-PentOH	100	90	103	18 300	1.18
n-PentOH	10	< 5	9	2260	1.24
n-PentOH	20	< 5	21	3290	1.25
n-PentOH	50	5	50	6290	1.18

^a Polymerizations in CH_2Cl_2 at 25 °C with an initiator to catalyst ratio of 1. In all experiments, conversions were higher than 96%. ^b Calculated by relative integration of the corresponding ^1H NMR signals (polymer and ester chain end). ^c Obtained from Size Exclusion Chromatography (in THF) using polystyrene standards.

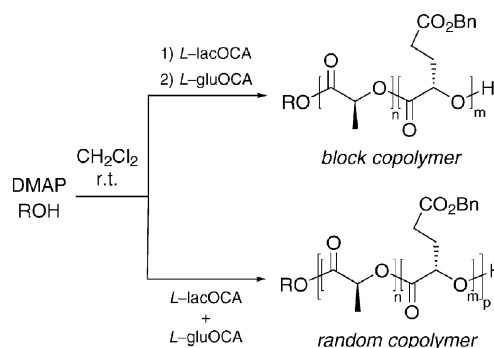
polydispersities are fairly low (M_w/M_n 1.14–1.25) up to high monomer conversion. In addition, quantitative incorporation of the initiator as an ester chain end was demonstrated by ^1H NMR spectroscopy and MALDI-MS spectrometry, and the formation of perfectly isotactic polymers was indicated by ^{13}C NMR spectroscopy.¹⁵

After acetylation of the terminal hydroxyl group with acetic anhydride, the pendant carboxyl groups of poly(L-glu) were deprotected by hydrogenolysis. The complete removal of the benzyl protecting groups was deduced from the disappearance of all of the aromatic signals from the ^1H NMR spectrum. In addition, SEC analyses showed that neither the acetylation reaction nor the deprotection step affected the polymer backbone.¹⁵

The copolymerization of L-gluOCA and L-lacOCA was then investigated (Scheme 3). The access to block copolymers was first studied by successive ROP of both monomers. A PLA macroinitiator with $M_n = 1140 \text{ g mol}^{-1}$ and $M_w/M_n = 1.24$ was prepared by the ROP of 20 equiv. of L-lacOCA initiated with *n*-pentanol. Polymerization was then restarted by addition of 10 equiv. of L-gluOCA to afford a copolymer with $M_n = 2540 \text{ g mol}^{-1}$ and $M_w/M_n = 1.23$ (Table 2). The formation of the diblock copolymer upon addition of L-gluOCA is accompanied by the disappearance of the quartet signal at 4.34 ppm associated with the terminal PLA-CHOH proton in the ^1H NMR spectrum.¹⁵



Scheme 2 ROP of L-gluOCA and deprotection of the pendant carboxyl groups.



Scheme 3 Block and random copolymerization of L-gluOCA and L-lacOCA.

Table 2 Block and random copolymerization of L-gluOCA (M) and L-lacOCA (M') with the ROH/DMAP system^a

Initiator	$M_0 : M'_0 : I_0$	$M : M'^b$	M_n^c	M_w/M_n^c
n-PentOH ^d	0 : 20 : 1	—	1140	1.24
	10 : 0 : 1	1 : 1.9	2540	1.23
n-PentOH	1 : 10 : 1	1 : 10.9	1130	1.38
n-PentOH	2 : 10 : 1	1 : 5.1	1560	1.33
n-PentOH	10 : 10 : 1	1 : 1	2800	1.38
Neo-PentOH	45 : 55 : 1	1 : 1.1	11 600	1.30

^a Polymerizations in CH_2Cl_2 at 25 °C with an initiator to catalyst ratio of 1 : 1. In all experiments, conversions were higher than 96%. ^b Calculated by relative integration of the corresponding ^1H NMR signals. ^c Obtained from size exclusion chromatography (in THF) using polystyrene standards. ^d Block copolymerisation.

Given their similar reactivities toward homopolymerization, the random copolymerization of L-gluOCA and L-lacOCA was then considered as a promising route to PLA functionalized with pendant carboxyl groups all along the polymer backbone. Accordingly, various random copolymers were synthesised with L-gluOCA : L-lacOCA ratios ranging from 1 : 10 to 1 : 1. In all cases, the monomer composition in the copolymer was in close agreement with the initial feed (Table 2). The random character of the polymer was supported by ^{13}C NMR spectroscopy¹⁵ and the conditions used for the deprotection of the pendant carboxyl groups of the homopolymer also proved effective for the copolymers. In

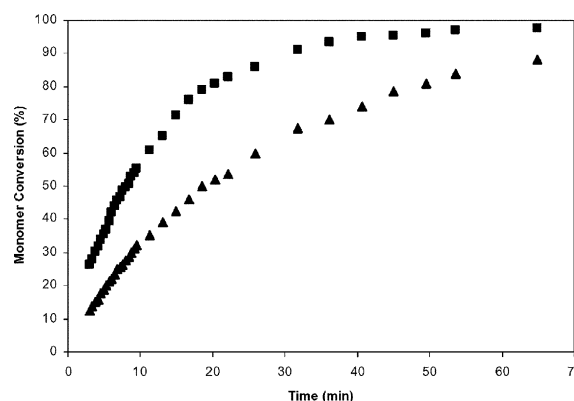


Fig. 2 Conversion of L-gluOCA and L-lacOCA vs. time during random copolymerization.

addition, the co-polymerisation of L-gluOCA (45 equiv. relative to *neo*-pentanol used as initiator) and L-lacOCA (55 equiv.) was monitored *in situ* by ^1H NMR in order to compare the polymerization rate of both monomers (Fig. 2). Accordingly, the functionalized monomer L-gluOCA proved slightly more reactive than L-lacOCA (50% conversion being reached in approximately 8 and 19 min, respectively). This behavior markedly contrasts with the pronounced deactivation induced by the introduction of pendant functional groups to the 1,4-dioxane-2,5-dione core. Indeed, only moderate monomer conversions (<30%), resulting in low molecular weight polymers ($M_n < 3000 \text{ g mol}^{-1}$), have been reported for the ROP of the malic acid dimer **1**.⁵ Similar limitations were encountered with the unsymmetrical monomer **3** derived from glutamic acid: homopolymerization proceeds with only 29% conversion, and no more than 14% of the functional monomer is incorporated upon copolymerization with lactide.⁷

In conclusion, the functionalized *O*-carboxyanhydride L-gluOCA exhibits remarkable reactivity compared with related 1,4-dioxane-2,5-diones. Its DMAP-catalyzed ROP proceeds under mild conditions and with a high level of control, giving access to homopolymers as well as block and random copolymers featuring pendant carboxyl groups.¹⁷

We are grateful for the financial support of this work by Isochem, the CNRS and the Université Paul Sabatier. C. B. acknowledges the French Ministry of Higher Education and Research for his PhD grant. We thank H. Gornitzka for his assistance in the X-ray diffraction analysis of L-gluOCA. Helpful discussions with J. P. Senet and Y. Robin have been particularly appreciated.

Notes and references

† Crystal data for L-gluOCA. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_6$, $M = 264.23$, orthorhombic, space group $P2_12_12_1$, $a = 5.6733(14)$, $b = 7.7930(19)$, $c = 27.552(7)$ Å, $V = 1218.1(5)$ Å³, $T = 173(2)$ K, $Z = 4$, 4778 reflections collected (1466 independent, $R_{\text{int}} = 0.1047$), 172 parameters, $R_1 [I > 2\sigma(I)] = 0.0536$, wR_2 (all data) = 0.1012.

- For general reviews dealing with the applications of PLA, see: (a) R. E. Drumright, P. R. Gruber and D. E. Henton, *Adv. Mater.*, 2000, **12**, 1841; (b) A.-C. Albertsson and I. K. Varma, *Biomacromolecules*, 2003, **4**, 1466; (c) R. Auras, B. Harte and S. Selke, *Macromol. Biosci.*, 2004, **4**, 835; (d) S. Mecking, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 1078.
- For general reviews dealing with the preparation of PLA, see: (a) B. J. O'Keefe, M. A. Hillmyer and W. B. Tolman, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2001, 2215; (b) O. Dechy-Cabaret, B. Martin-Vaca and D. Bourissou, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 6147; (c) D. Bourissou, S. Moëbs-Sanchez and B. Martin-Vaca, *C. R. Chim.*, 2007, **10**, 775; (d) N. E. Kamber, W. Jeong, R. M. Waymouth, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer and J. L. Hedrick, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5813.
- For alkyl- and aralkyl-substituted poly(α -hydroxyacids), see: (a) M. Yin and G. L. Baker, *Macromolecules*, 1999, **32**, 7711; (b) T. L. Simmons and G. L. Baker, *Biomacromolecules*, 2001, **2**, 658; (c) T. Liu, T. L. Simmons, D. A. Bohnsack, M. E. Mackay, M. R. Smith III and G. L. Baker, *Macromolecules*, 2007, **40**, 6040; (d) F. Jing, M. R. Smith III and G. L. Baker, *Macromolecules*, 2007, **40**, 9304.
- (a) X. Lou, C. Detrembleur and R. Jérôme, *Macromol. Rapid Commun.*, 2003, **24**, 161; (b) C. K. Williams, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 1573.
- T. Ouchi and A. Fujino, *Makromol. Chem.*, 1989, **190**, 1523.
- (a) Y. Kimura, K. Shirotani, H. Yamane and T. Kitao, *Macromolecules*, 1988, **21**, 3338; (b) Y. Kimura, K. Shirotani, H. Yamane and T. Kitao, *Polymer*, 1993, **34**, 1741; (c) T. Yamaoka, Y. Hotta, K. Kobayashi and Y. Kimura, *Int. J. Biol. Macromol.*, 1999, **25**, 265.
- W. W. Gerhardt, D. E. Noga, K. I. Hardcastle, A. J. Garcia, D. M. Collard and M. Weck, *Biomacromolecules*, 2006, **7**, 1735.
- For hydroxyl-functionalized poly(α -hydroxyacids), see ref. 7 and (a) J. Y. Yang, J. Yu, H. Z. Pan, Z. W. Gu, W. X. Cao and X. D. Feng, *Chin. J. Polym. Sci.*, 2001, **19**, 509; (b) M. Leemhuis, J. H. van Steenis, M. J. van Uxem, C. F. van Nostrum and W. E. Hennink, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 3344; (c) M. Leemhuis, C. F. van Nostrum, J. A. W. Kruijtzter, Z. Y. Zhong, M. R. ten Breteiler, P. J. Dijkstra, J. Feijen and W. E. Hennink, *Macromolecules*, 2006, **39**, 3500; (d) C. A. M. Loontjens, T. Vermonden, M. Leemhuis, M. J. van Steenbergen, C. F. van Nostrum and W. E. Hennink, *Macromolecules*, 2007, **40**, 7208; (e) M. Leemhuis, J. A. W. Kruijtzter, C. F. van Nostrum and W. E. Hennink, *Biomacromolecules*, 2007, **8**, 2943.
- For 1,4-dioxane-2,5-diones featuring pendant oligo(ethylene oxide) groups, see: X. Jiang, M. R. Smith III and G. L. Baker, *Macromolecules*, 2008, **41**, 318.
- For 1,4-dioxane-2,5-diones derived from D-gluconic acid, see: K. Marcincinova-Benabdillah, M. Boustta, J. Coudane and M. Vert, *Biomacromolecules*, 2001, **2**, 1279.
- Morpholine-diones have also been used to prepare functionalized poly(ester-amides). For selected references, see: (a) P. J. A. in't Veld, P. J. Dijkstra and J. Feijen, *Makromol. Chem.*, 1992, **193**, 2713; (b) D. A. Barrera, E. Zylstra, P. T. Lansbury, Jr and R. Langer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 11010; (c) P. J. Dijkstra and J. Feijen, *Macromol. Symp.*, 2000, **153**, 67.
- Self-condensation of α -hydroxyacids is practically limited to symmetrical volatile dioxane-diones. The preparation of unsymmetrically-substituted monomers by step-by-step condensation of an α -hydroxy acid and an α -haloacyl halide usually requires carefully-controlled conditions in order to avoid undesirable oligomerization reactions during the final cyclization step.
- (a) D. Bourissou, O. Thillaye du Boullay, E. Marchal and B. Martin-Vaca, *Int. Pat.*, WO2006037812, April 13, 2006; (b) O. Thillaye du Boullay, E. Marchal, B. Martin-Vaca, F. Cossio and D. Bourissou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 16442.
- S. Deechongkit, S.-L. You and J. W. Kelly, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 497.
- See ESI† for details.
- (a) G. J. Van Hummel, S. Harkema, F. E. Kohn and J. Feijen, *Acta Crystallogr., Sect. B*, 1982, **38**, 1679; (b) V. W. Lynch, J. Pojman, J. K. Whitesell and B. E. Davis, *Acta Crystallogr., Sect. C*, 1990, **46**, 1125; (c) M. Bolte, H. Beck, M. Nieger and E. Egert, *Acta Crystallogr., Sect. C*, 1994, **50**, 1717; (d) M. H. Chisholm, N. W. Eilerts, J. C. Huffman, S. S. Iyer, M. Pacold and K. Phomphrai, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 11845; (e) H. Kooijman, M. Leemhuis, C. F. van Nostrum, W. E. Hennink and A. L. Spek, *Acta Crystallogr., Sect. E*, 2005, **61**, o898, o901 and o3480.
- D. Bourissou, O. Thillaye du Boullay and B. Martin-Vaca, *Int. Pat.*, WO2007113304, October 11, 2007.

Monomer versus Alcohol Activation in the 4-Dimethylaminopyridine-Catalyzed Ring-Opening Polymerization of Lactide and Lactic *O*-Carboxylic Anhydride

Colin Bonduelle,^[a] Blanca Martín-Vaca,^[a] Fernando P. Cossío,*^[b] and Didier Bourissou*^[a]

Abstract: Model reactions for the 4-dimethylaminopyridine (DMAP)-catalyzed ring-opening polymerization of lactide and the corresponding lactic *O*-carboxylic anhydride (lacOCA) have been studied computationally at the B3LYP/6–31G(d) level of theory. The solvent effect of dichloromethane was taken into account through PCM/SCRF single-point calculations at the B3LYP/6–31G(d) level of theory. In marked contrast with that predicted for

the reaction of alcohols with acetic anhydride, the mechanism in which nucleophilic activation of the monomer involving acylpyridinium intermediates was found to be energetically less favorable than the base activation of the

alcohol through hydrogen bonding. The concerted pathway for the ring-opening of lactide and lacOCA was shown to compete with the traditional stepwise mechanism involving tetrahedral intermediates. Furthermore, DMAP is proposed to act as a bifunctional catalyst through its basic nitrogen center and an acidic *ortho*-hydrogen atom.

Keywords: density functional calculations • dimethylaminopyridine • hydrogen bonds • organocatalysis • ring-opening polymerization

Introduction

Aliphatic polyesters, and especially polylactides (PLAs), are attracting increasing attention as resorbable biomaterials and commodity thermoplastics.^[1] Spectacular progress has been achieved over the last ten years regarding the preparation of PLAs under mild conditions with a high level of con-

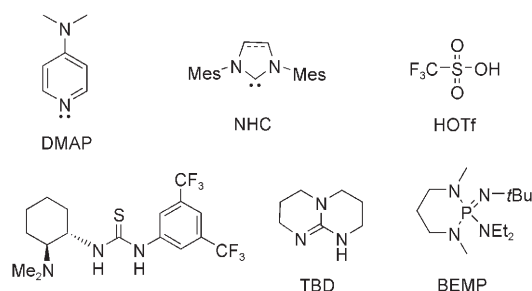
trol in terms of molecular weight, polydispersity, end-group fidelity, and even tacticity. In this respect, the organocatalyzed ring-opening polymerization (ROP) of lactide,^[2] which gives access to polymers free of metallic contaminants, is particularly promising. This approach was pioneered in 2001 by Hedrick and co-workers^[3] using 4-dimethylaminopyridine (DMAP), a well-known catalyst for acylation and transesterification reactions.^[4] A broad range of organocatalysts were then developed, including *N*-heterocyclic carbenes (NHCs),^[5] trifluoromethanesulfonic acid (HOTf),^[6] thiourea/amine combinations,^[7] guanidines,^[8] and phosphazenes^[9] (Scheme 1).

The organocatalyzed ROP of lactide clearly proceeds very differently to ROP promoted by metal complexes (so-called coordination–insertion ROP),^[10,11] but the precise mode of action of the organocatalysts remains superficially understood. Monomer activation has been frequently postulated, except for phosphazenes, for which alcohol activation has been proposed.^[9] The competition between these two pathways has been recently investigated theoretically for the NHC-catalyzed ROP of lactide^[12] and the guanidine-catalyzed ROP of δ -valerolactone.^[13] In addition, a comprehensive DFT study by Zipse and co-workers demonstrated that the nucleophilic pathway is far more favorable energetically

[a] C. Bonduelle, Dr. B. Martín-Vaca, Dr. D. Bourissou
Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée du CNRS (UMR 5069)
Equipe Ligands Bifonctionnels et Polymères Biodégradables
Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne
31062 Toulouse (France)
Fax: (+33) 561-558-204
E-mail: dbouriss@chimie.ups-tlse.fr

[b] Dr. F. P. Cossío
Departamento de Química Orgánica I/Kimika Organikoa I Saila
Facultad de Química/Kimika Fakultatea
Universidad del País Vasco
Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)
P.K. 1072, 20080 San Sebastián, Donostia (Spain)
Fax: (+34) 943-015-270
E-mail: qopcomof@sq.ehu.es

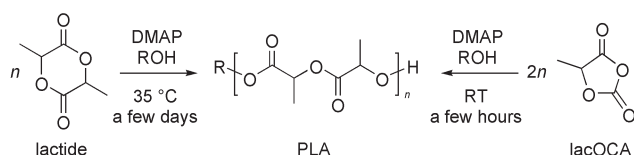
Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.chemeurj.org> or from the author.



Scheme 1. Representative organocatalysts developed for the ROP of lactide.

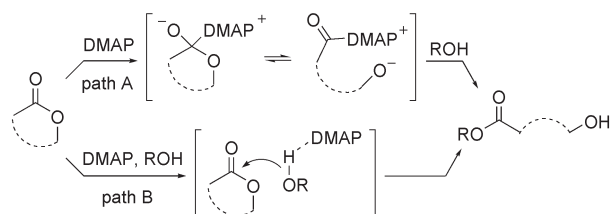
than the basic route in the DMAP-catalyzed esterification of alcohols with acetic anhydride.^[14]

In this context, we report herein a detailed computational study of the DMAP-catalyzed ROP of lactide (Scheme 2)



Scheme 2. DMAP-catalyzed ROP of lactide and lacOCA.

and lactic *O*-carboxylic anhydride (lacOCA), an activated equivalent.^[15,16] In both cases, the base activation of the initiating/propagating alcohol (Scheme 3, path B) was much



Scheme 3. Schematic representation of the nucleophilic/monomer (path A) and basic/alcohol (path B) activation mechanisms for the DMAP-catalyzed ROP of lactide and lacOCA (ROH refers to the initiating/propagating alcohol).

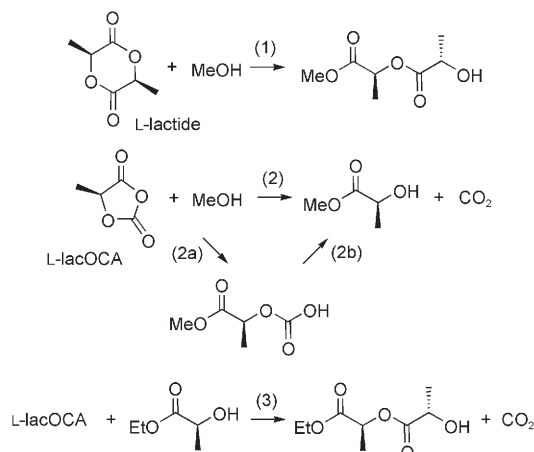
more energetically favorable than the nucleophilic activation of the monomer (Scheme 3, path A). The key role of multiple hydrogen bonding is evidenced, as well as the possibility of DMAP acting as a bifunctional catalyst.

Results and Discussion

All stationary points were optimized at the B3LYP/6–31G(d) level of theory. The solvent effect of dichloromethane was taken into account through PCM/SCRF single-point calculations at the B3LYP/6–31G(d) level of theory.^[17] Unless otherwise stated, the various reaction profiles are discussed in electronic energies.

Ring-opening of L-lactide: The ROP of L-lactide was calculated by modeling the initiating/propagating alcohol as methanol. As anticipated, reaction (1) was predicted to be favored enthalpically but disfavored entropically (Table 1).^[18] The resulting free enthalpy of reaction $\Delta G_{298\text{K}}$ is fairly small ($\Delta G = -6.1$ and $+1.2$ kcal mol^{−1} in the gas phase and dichloromethane, respectively).

Table 1. Energetic data of the model ring-opening reactions (1)–(3) of lactide and lacOCA.



Reaction	$\Delta E_{\text{int}}^{[a]}$ [kcal mol ^{−1}]	$\Delta H_{298\text{K}}$ [kcal mol ^{−1}]	$\Delta S_{298\text{K}}$ [cal mol ^{−1} K ^{−1}]	$\Delta G_{298\text{K}}$ [kcal mol ^{−1}]
(1) gas	−17.6	−15.7	−32.2	−6.1
(1) dichloromethane	−10.2	−8.3	−31.8	+1.2
(2) gas	−19.2	−19.4	−4.3	−18.1
(2) dichloromethane	−15.2	−15.4	−4.7	−14.0
(2a) gas	−16.2	−14.0	−34.9	−3.6
(2a) dichloromethane	−12.1	−9.9	−34.9	+0.5
(2b) gas	−3.0	−5.4	+30.5	−14.5
(2b) dichloromethane	−3.1	−5.5	+30.2	−14.5
(3) gas	−14.1	−14.5	−6.7	−12.5
(3) dichloromethane	−10.6	−11.0	−6.7	−9.0

[a] At the B3LYP/6–31G(d) level of theory.

The nucleophilic route for the ROP of lactide was investigated first, and the acylpyridinium intermediate **I** was located on the potential-energy surface (PES). The optimized geometry of **I** displays typical N–CO and C=O bond lengths (1.47 and 1.20 Å, respectively) and slight torsion between the pyridinium ring and C=O skeleton (*C_{ortho}*NCO torsion angle: 14°; Figure 1).^[19] The alkoxide terminus liberated by the ring-opening of lactide is strongly engaged in hydrogen bonding with methanol (O⋯H–O 1.64 Å). Extra stabilization occurs through one of the *ortho*-hydrogen atoms of the pyridinium ring (O⋯H–C 1.72 Å).^[20,21] Acylpyridinium species **I** is located about $\Delta E = 25$ kcal mol^{−1} higher in energy than the separated reactants, thus suggesting a fairly large activation barrier for such a monomer activation pathway.

As a first evaluation of the concurrent basic route, the tetrahedral intermediates that result from the addition of methanol to lactide were searched for on the PES. The local minimum **III** corresponds to an ion-pair structure, with the proton of methanol virtually transferred to the basic nitro-

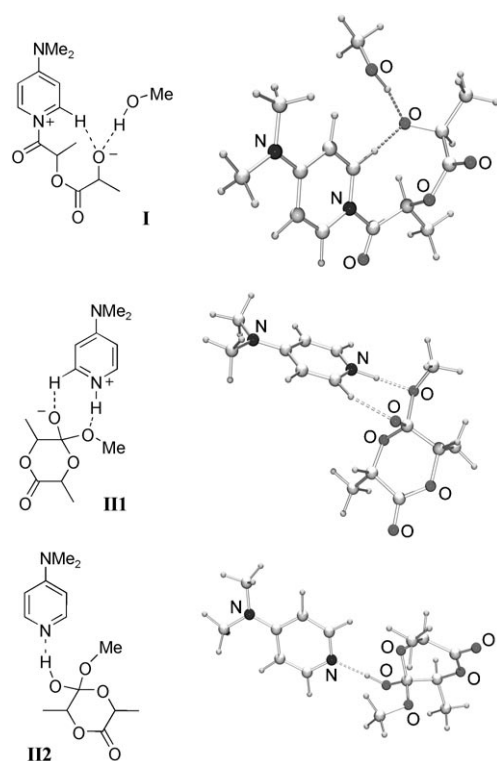


Figure 1. Optimized structures for the acylpyridinium **I** and tetrahedral **III** and **II2** intermediates that derive from lactide.

gen atom of DMAP ($N-H$ 1.07 Å), and with the negatively charged exocyclic oxygen atom engaged in weak nonclassical hydrogen bonding^[20] with one of the *ortho*-hydrogen atoms of the pyridinium ring ($O\cdots H-C$ 1.97 Å). The neutral form **II2** was also optimized. As a result of the proton transfer, the shortest hydrogen bond involves, in this case, the exocyclic OH group and basic nitrogen atom from DMAP ($N\cdots H-O$ 1.78 Å). From an energetic viewpoint, the ion-pair intermediate **III** is located on a very flat region of the PES, namely, about $\Delta E=10$ kcal mol⁻¹ higher in energy than the separated reactants. The neutral form **II2** is more stable than **III** by about $\Delta E=20$ kcal mol⁻¹ in the gas phase. This energy separation decreases to $\Delta E=10$ kcal mol⁻¹ in dichloromethane, probably because of the superior stabilization of the more polar structure **III**.

Given the higher stability of the tetrahedral versus acylpyridinium intermediates, the whole reaction profile of the basic route^[22] was studied (Figure 2). The transition states **TS1** and **TS2**, which connect the ion-pair intermediate **III** to the ternary complex of reactants **R** and the neutral intermediate **II2**, respectively, were located. Both **TS1** and **TS2** are very close in energy to **III**, with barrier heights of only a few kcal mol⁻¹ (Table 2). In addition, **II2** connected with **P** via **TS3**, with a barrier height of about $\Delta E=10$ kcal mol⁻¹ in dichloromethane ($\Delta E=20$ kcal mol⁻¹ in the gas phase).

The possibility of a concerted ring-opening reaction of lactide with methanol was then investigated. Nucleophiles normally react with carboxylic acid derivatives through an addition/elimination sequence, but recent studies on the hy-

drolysis, alcoholysis, and aminolysis of carboxylic esters^[23–25] revealed that the concerted pathway may be much more accessible than anticipated and compete with the stepwise mechanism. The transition state **TS4** was indeed found to directly connect **R** with **P**. The corresponding barrier height is comparable to the barrier predicted for the stepwise pathway, thus suggesting that the ring-opening process may occur indifferently in a stepwise or concerted manner.

Ring-opening of L-lacOCA with methanol: As already noted,^[15] reaction (2), which models the ROP of L-lacOCA, is significantly more favorable thermodynamically than reaction (1) (Table 1). The decomposition that occurs in reaction (2) over two stages allowed us to estimate the driving force of the reaction better; namely, the ring-opening step [reaction (2a)] provides the major part of the enthalpic term, whereas the decarboxylation step [reaction (2b)] definitely plays a key role entropically.

The structures of the ensuing acylpyridinium compounds were optimized to gain greater insight into the nucleophilic activation of lacOCA with DMAP. Two local minima **I'1** and **I'2** could be located before and after decarboxylation, respectively (Figure 3). The $N-C=O$ skeleton in **I'1** ($N-C$ 1.48, $C=O$: 1.20 Å; $C_{ortho}NCO$ torsion angle 23.4°) has a very similar geometry relative to **I**, and the two terminal oxygen atoms of the carbonate moiety are engaged in hydrogen bonding with methanol ($O\cdots H-O$ 1.77 Å) and one *ortho*-hydrogen atom of the pyridinium ring ($O\cdots H-C$: 2.05 Å). The geometric data of **I'2** only differ from **I'1** in the almost coplanar arrangement of the pyridinium ring and $C=O$ skeleton ($C_{ortho}NCO$ torsion angle 1.4°). This feature most probably results from the hydrogen bonding of the alkoxide terminus of **I'2** with both the methanol ($O\cdots H-O$ 1.58 Å) and one *ortho*-hydrogen atom of the pyridinium ring ($O\cdots H-C$ 1.81 Å). In addition to these acylpyridinium structures, the DMAP/ α -lactone^[26] adduct **I'3**, which formally results from the ring closure of **I'2**, was located as a minimum on the PES.

In marked contrast with that observed for lactide, acylpyridinium species **I'1** is only a few kcal mol⁻¹ higher in energy than the separated reactants (Table 3). The charge separation induced by the nucleophilic ring-opening process is significantly less disfavorable with lacOCA as a result of the enhanced reactivity of the carboxylic anhydride moiety and the delocalized character of the liberated carbonate group. The entropic effect associated with the loss of carbon dioxide had to be taken into account to reliably compare the pyridinium structures before and after decarboxylation; therefore, the free enthalpies were calculated at 25°C. Accordingly, all **I'1**, **I'2**, and **I'3** were predicted to be very close in energy.

All attempts to localize the transition states that lead to acylpyridinium compounds **I'1** and **I'2** from lacOCA failed, but transition states that correspond to the subsequent reaction of methanol with **I'1** and **I'2** were found (**TS'0a** and **TS'0b**, respectively). In both cases, the nucleophilic attack of methanol on the activated carbonyl group is assisted intra-

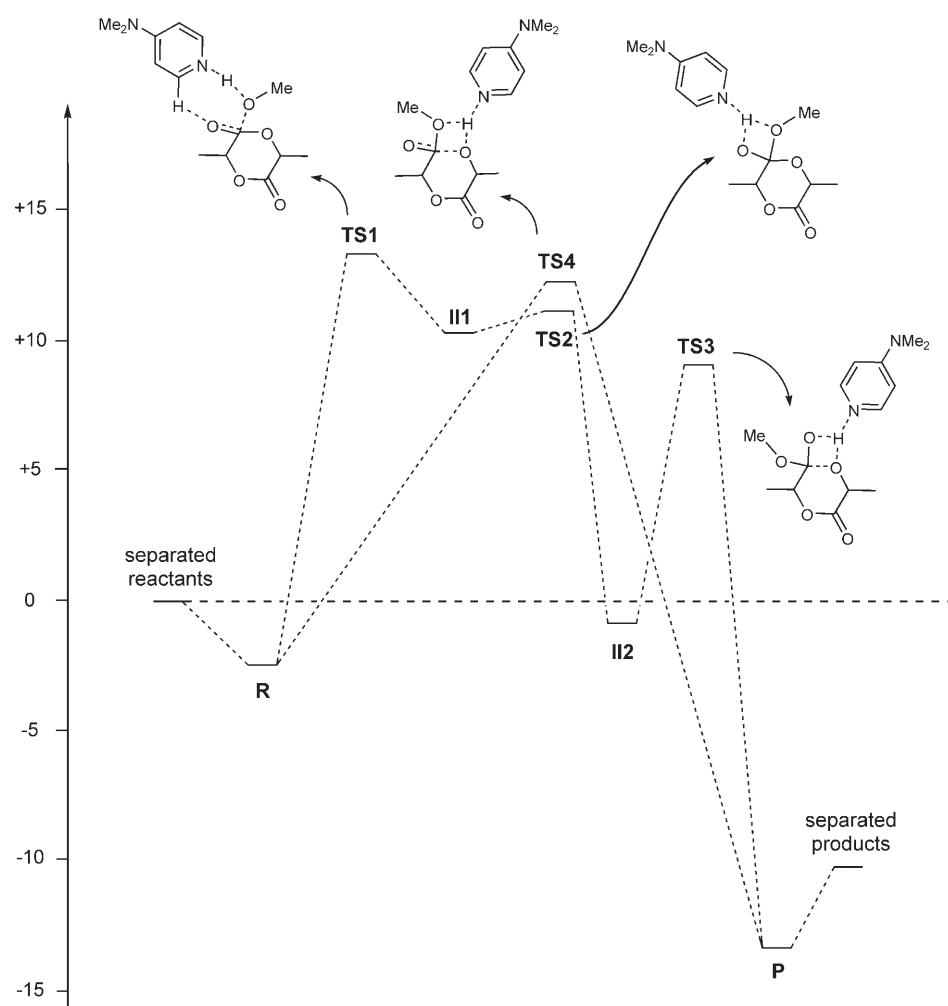


Figure 2. Energy profile of the base-catalyzed mechanism of the DMAP-catalyzed ring-opening of L-lactide with methanol, as calculated at the B3LYP/6–31G(d) level of theory (PCM/SCRF single-point calculations, including zero-point vibrational energy (ZPVE) correction).

Table 2. Energetic data (relative to the separated reactants) for the model ring-opening reaction (1) of lactide.

	$E_{\text{int}}^{[a]}$ [kcal mol ⁻¹]	$E_{\text{int}}^{[b]}$ [kcal mol ⁻¹]
ternary complex of reactants R	-15.1	-2.5
I	+22.1	+23.7
TS1 (R → II1)	+8.0	+13.4
II1	+6.9	+10.2
TS2 (II1 → II2)	+9.2	+10.9
II2	-15.7	-0.7
TS3 (II2 → P)	+5.1	+8.9
TS4 (R → P)	+13.9	+12.3
binary complex of products P	-26.4	-13.2

[a] At the B3LYP/6–31G(d) level of theory. [b] PCM/SCRF single-point calculations at the B3LYP/6–31G(d) level of theory, including ZPVE correction.

molecularly by the carbonate or alkoxide terminus. At all levels of the calculations, **TS'0b** was slightly favored energetically over **TS'0a**.

As far as the competitive base-catalyzed mechanism is concerned, local minima were found for the ion-pair and neutral tetrahedral intermediates **II'1** and **II'2** (Figure 4). The optimized geometries of these intermediates very much resemble the geometries of **II1** and **II2** derived from lactide: 1) the proton of methanol is transferred to the basic nitrogen atom of DMAP (N–H 1.07, O...H 1.60 Å) in the ion-pair structure **II'1**; 2) **II'1** is stabilized by a nonclassical hydrogen bond^[20] involving one *ortho*-hydrogen atom of DMAP (O...H–C 2.07 Å); and 3) the neutral form **II'2** results from proton transfer to an exocyclic oxygen atom of lacOCA. Both tetrahedral intermediates **II'1** and **II'2** were readily energetically accessible (Table 4), and their formation from lacOCA was predicted to be more favorable by about $\Delta E = 10 \text{ kcal mol}^{-1}$ relative to the formation of **II1** and **II2** from lactide. This difference most likely results from the nature of the functional group (*O*-carboxylic anhydride/ester) rather than the ring size of the monomer. Indeed, the tetrahedral intermediate is also computed

to be about $\Delta E = 10 \text{ kcal mol}^{-1}$ higher in energy than the separated reactants for the related five-membered lactone, namely, α -methyl- γ -butyrolactone (see the Supporting Information). The ring-opened intermediate **III'**,^[27] which derives from **II'1/II'2** and precedes the final decarboxylation step, was optimized. A strong hydrogen bond appears between the liberated hemi-carbonic acid terminus and DMAP (N...H 1.66 Å), and the formation of **III'** from **II'1/II'2** was predicted to be energetically favorable by about $\Delta E = 15 \text{ kcal mol}^{-1}$.

The whole reaction profile of the basic pathway was determined. Transition state **TS'1** connects the ternary complex of reactants **R'** with the ion-pair tetrahedral intermediate **II'1**, with barrier heights of about $\Delta E = 15$ and 7 kcal mol^{-1} in the gas phase and dichloromethane, respectively, which are about half of the barrier heights predicted for lactide (Figure 5). The ring-opening of **II'1** into **III'** proceeds in a concerted or stepwise fashion, with both routes requiring only small activation barriers. In addition, two closely related transition states, **TS'4a** and **TS'4b**, were found for the

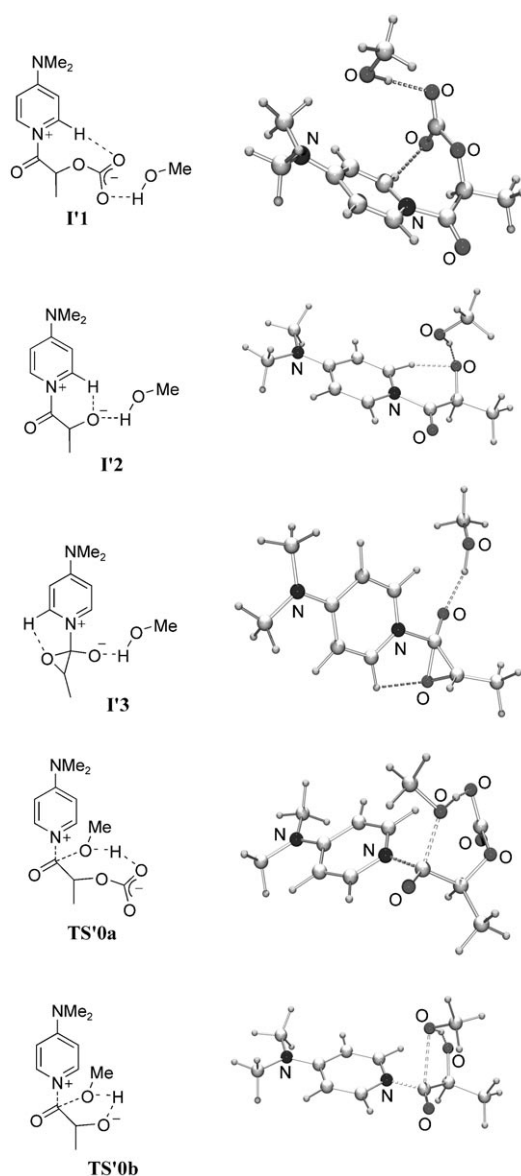


Figure 3. Optimized structures for the pyridinium intermediates **I'1–3** derived from lacOCA and transition states **TS'0a** and **TS'0b** associated with the subsequent reaction of methanol.

Table 3. Energetic data (relative to the separated reactants) for the nucleophilic mechanism of the model ring-opening reaction (2) of lacOCA.

	$E_{\text{int}}^{\text{[a]}}$ [kcal mol ⁻¹]	$E_{\text{int}}^{\text{[b]}}$ [kcal mol ⁻¹]	$G_{298}^{\text{[c]}}$ [kcal mol ⁻¹]
I'1	+2.8	+2.0	+27.1
I'2 + CO ₂	+17.5	+12.3	+29.5
I'3 + CO ₂	+17.3	+16.4	+29.8
TS'0a	+21.7	+22.5	+47.5
TS'0b + CO ₂	+18.2	+13.2	+31.4

[a] At the B3LYP/6-31G(d) level of theory. [b] PCM/SCRF single-point calculations at the B3LYP/6-31G(d) level of theory, including ZPVE correction. [c] Gibbs free energy computed at 25°C.

concerted ring-opening of **R'** into **III'** (Figure 6). In both transition states, DMAP activates methanol through its

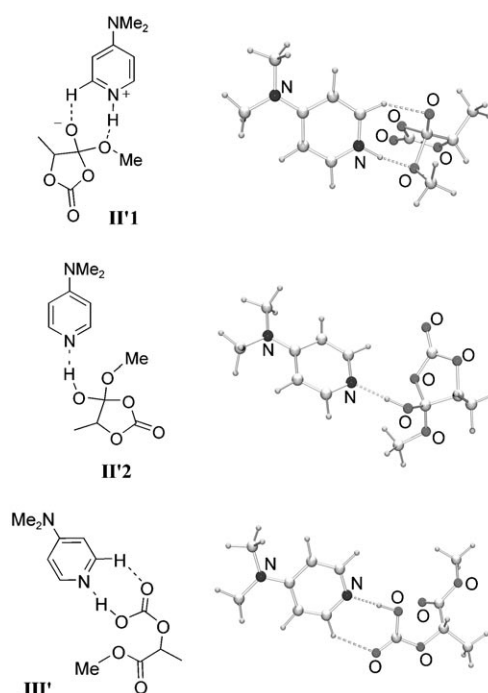


Figure 4. Optimized structures for the tetrahedral **II'1** and **II'2** and ring-opened **III'** intermediates derived from lacOCA.

Table 4. Energetic data (relative to the separated reactants) for the base-catalyzed mechanism of the model ring-opening reaction (2) of lacOCA.

	$E_{\text{int}}^{\text{[a]}}$ [kcal mol ⁻¹]	$E_{\text{int}}^{\text{[b]}}$ [kcal mol ⁻¹]	$G_{298}^{\text{[c]}}$ [kcal mol ⁻¹]
ternary complex of reactant R'	-18.5	-5.7	+1.2
TS'1 (R'→II'1)	-3.2	+0.7	+21.8
II'1	-3.7	-2.1	+22.9
TS'2a (II'1→III')	-1.5	-2.2	+25.1
TS'2b (II'1→II'2)	-1.1	-0.6	+25.9
II'2	-21.4	-7.0	+4.2
III'	-31.0	-19.4	-7.2
TS'3 (II'2→III')	-14.4	-10.8	+12.2
TS'4a (R'→III')	-1.7	+1.2	+22.7
TS'4b (R'→III')	-2.4	+1.0	+22.5
TS'5 (III'→P')	-19.0	-12.2	+1.9
ternary complex of products P'	-32.8	-19.9	-13.0

[a] At the B3LYP/6-31G(d) level of theory. [b] PCM/SCRF single-point calculations at the B3LYP/6-31G(d) level of theory, including ZPVE correction. [c] Gibbs free energy computed at 25°C.

basic nitrogen atom and concomitantly interacts with the oxygen atoms developing negative charges (endocyclic in **TS'4a** and exocyclic in **TS'4b**) through one *ortho*-hydrogen atom. The corresponding barrier heights are very similar to those predicted for the stepwise pathway, thus suggesting that both routes may also intervene at this stage.

Finally, the ring-opened intermediate **III'** connects with the ternary complex of products **P'** via transition state **TS'5**. The proton transfer that accompanies this decarboxylation is promoted by double hydrogen bonding to DMAP, and the

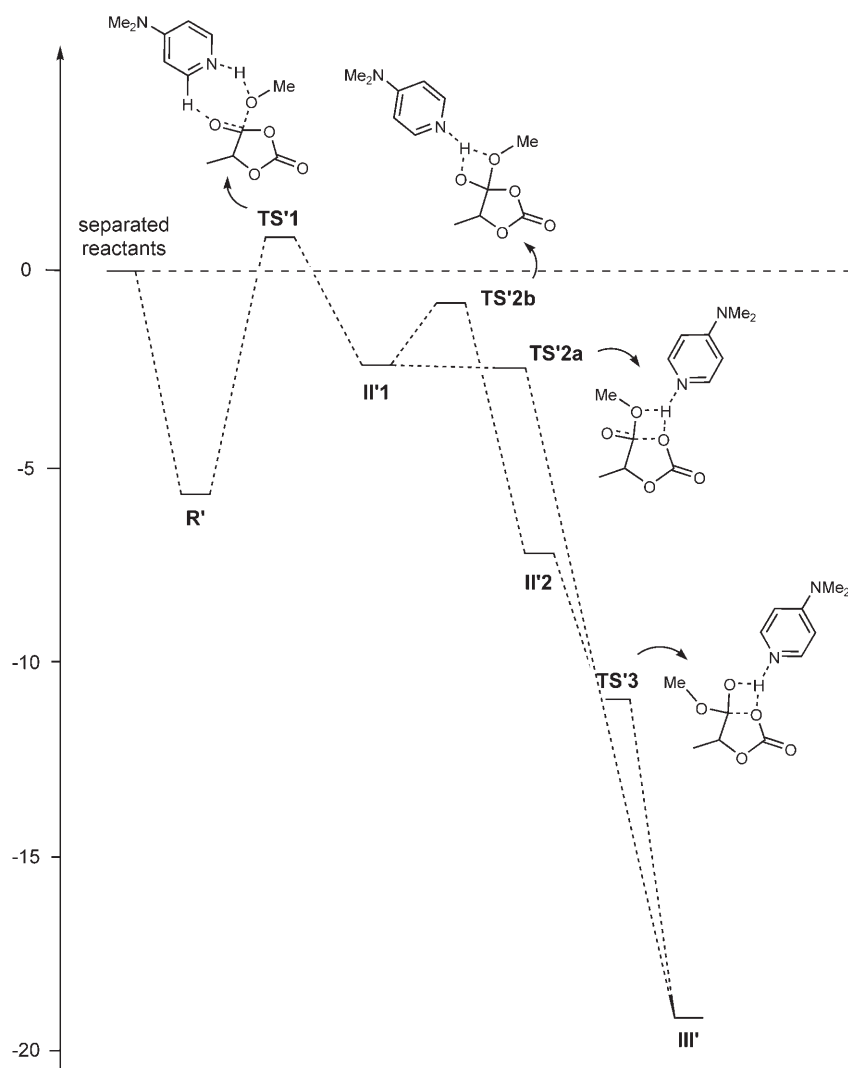


Figure 5. Energy profile of the base-catalyzed mechanism of the DMAP-catalyzed ring-opening of lacOCA with methanol (stepwise route to **III'**), as calculated at the B3LYP/6-31G(d) level of theory (PCM/SCRF single-point calculations, including ZPVE correction).^[28]

corresponding energy barrier amounts to $\Delta E = 12 \text{ kcal mol}^{-1}$ in the gas phase ($\Delta E = 7 \text{ kcal mol}^{-1}$ in dichloromethane).

From these results, it is most likely that the DMAP-catalyzed ROP of lacOCA occurs by the activation of the initiating/propagating alcohol through hydrogen bonding, rather than nucleophilic activation of the monomer. Indeed, the highest transition state throughout the base-catalyzed mechanism lies significantly lower in energy than the most favorable transition state for the addition of methanol along the nucleophilic pathway (**TS'0b**). Accordingly, the difference in the activation barriers of the two pathways exceeds $\Delta E = 15 \text{ kcal mol}^{-1}$ in electronic energies and $\Delta G = 9 \text{ kcal mol}^{-1}$ in Gibbs free energies. The ring-opening of lacOCA is predicted to proceed indifferently through a stepwise or concerted pathway. In addition, the possibility of DMAP acting both as a hydrogen-bond acceptor (through its basic nitrogen center) and a weak hydrogen-bond donor (through one *ortho*-hydrogen atom) is pointed out. This situation is remi-

niscant of that reported recently for the 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD)-catalyzed ROP of δ -valerolactone,^[13] in which guanidine simultaneously activated the alcohol and monomer through hydrogen-bonding interactions to the basic nitrogen atom and acidic NH moiety. To the best of our knowledge, such a bifunctional role has not yet been proposed for DMAP.

Ring-opening of L-lacOCA with L-ethyl lactate:

The pivotal role played by the alcohol in the base-catalyzed pathway prompted us to investigate the ring-opening of lacOCA with ethyl lactate as a more realistic model for the propagating alcohol. Reaction (3) was about $\Delta E = 5 \text{ kcal mol}^{-1}$ less favorable than reaction (2) (Table 1), but a very similar reaction profile was found along the basic pathway. Indeed, the replacement of methanol by the more sterically hindered and less-nucleophilic ethyl lactate did not noticeably modify the structures and energies of the various intermediates and transition states (Table 5; see the Supporting Information). These results further confirm the base activation of the alcohol as the preferred pathway in the DMAP-catalyzed ROP of lacOCA.

Comparison of carboxylic anhydrides and O-carboxylic anhydrides in the DMAP-catalyzed reactions of alcohols:

The mechanism of base catalysis predicted herein for the DMAP-promoted reactions of alcohols with lacOCA markedly contrasts with the nucleophilic pathway substantiated by Zipse and co-workers for the esterification of alcohols with acetic anhydride.^[14] To shed light on this discrepancy, we examined the influence of the primary/tertiary class of the alcohol engaged. Indeed, this aspect may explain at least in part the different behavior predicted for the lacOCA/MeOH and Ac₂O/*t*BuOH systems. Key points along the nucleophile- and base-catalyzed reactions of acetic anhydride were, thus, reoptimized with both *tert*-butyl alcohol and methanol (see the Supporting Information). With acetic anhydride, the acylpyridinium intermediate was predicted to be more stable than the separated reactants by $\Delta E = 4 \text{ kcal}$

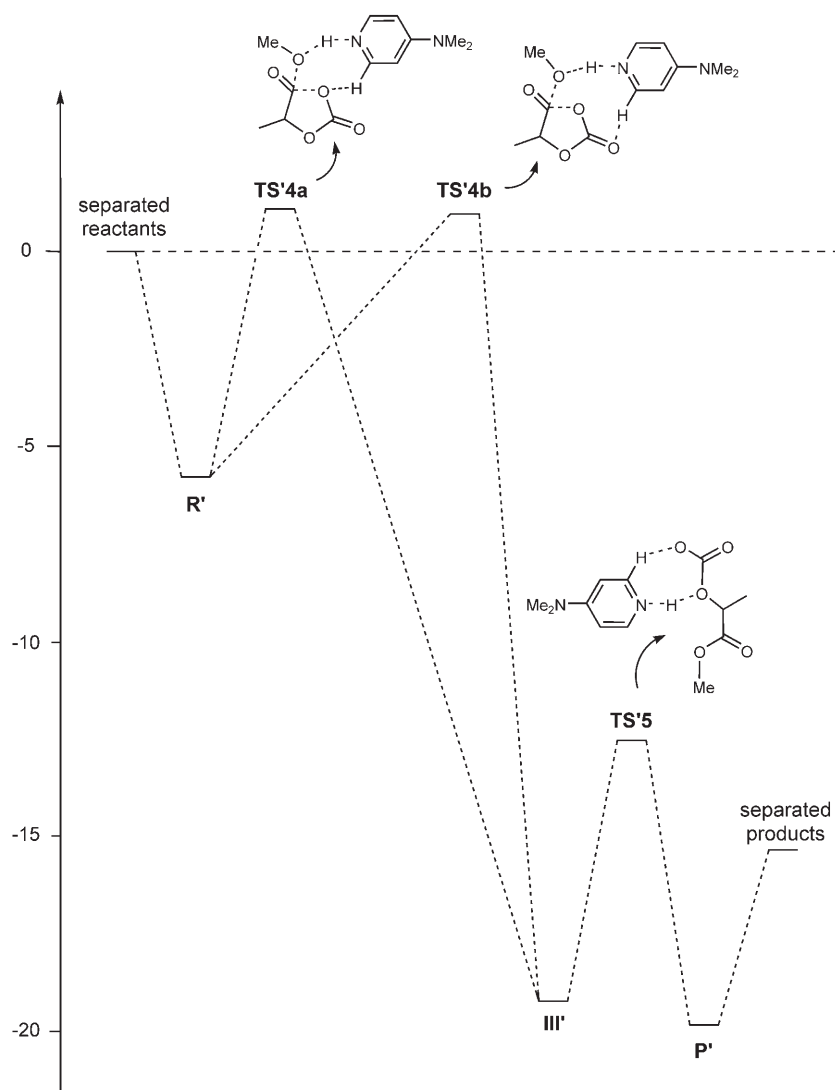


Figure 6. Energy profile of the base-catalyzed mechanism of the DMAP-catalyzed ring-opening of lacOCA with methanol (concerted route to **III'**) and subsequent decarboxylation, as calculated at the B3LYP/6–31G(d) level of theory (E_{int} ; PCM/SCRF single-point calculations, including ZPVE correction).

Table 5. Energetic data (relative to the separated reactants) for the base-catalyzed mechanism of the model ring-opening reaction (3) of lacOCA.

	$E_{\text{int}}^{\text{[a]}}$ [kcal mol ⁻¹]	$E_{\text{int}}^{\text{[b]}}$ [kcal mol ⁻¹]
ternary complex of reactant R''	-16.6	-3.8
TS''1 (R'' → II''1)	-0.6	+4.7
II''1	-1.0	+2.3
TS''2a (II''1 → III'')	+3.0	+2.6
TS''2b (II''1 → II''2)	+1.3	+3.3
II''2	-12.8	+1.0
III''	-24.3	-12.9
TS''3 (II''2 → III'')	-9.0	-3.2
TS''4a (R'' → III'')	-2.3	+3.7
TS''4b (R'' → III'')	+0.3	+8.3
TS''5 (III'' → P'')	-14.1	-15.8
ternary complex of products P''	-27.9	-16.1

[a] At the B3LYP/6–31G(d) level of theory. [b] PCM/SCRF single-point calculations at the B3LYP/6–31G(d) level of theory, including ZPVE correction.

mol⁻¹. The transition states for its formation, **pyr-TS_{BuOH}** and **pyr-TS_{MeOH}**, were readily accessible in energy (only $\Delta E = 3$ kcal mol⁻¹ higher than the pyridinium compound), and, as expected, the influence of the alcohol was negligible. The transition states **nuc-TS_{BuOH}** and **nuc-TS_{MeOH}** associated with the subsequent reaction of the alcohol were also located. In agreement with Zipse and co-workers,^[14] the rate-determining step is the acyl transfer with *tert*-butyl alcohol (**nuc-TS_{BuOH}** is located $\Delta E = 3.7$ kcal mol⁻¹ above **pyr-TS_{BuOH}**). With methanol, the activation barriers for the two steps are very similar, the transition state for the acyl transfer **nuc-TS_{MeOH}** is located $\Delta E = 1$ kcal mol⁻¹ below **pyr-TS_{MeOH}**.

We studied the transition states **bas-TS_{BuOH}** and **bas-TS_{MeOH}** that correspond to the reaction of acetic anhydride with *tert*-butyl alcohol and methanol promoted by hydrogen bonding with DMAP to compare the nucleophilic and basic pathways. Accordingly, **bas-TS_{BuOH}** was $\Delta E = 8.6$ kcal mol⁻¹ above **nuc-TS_{BuOH}**, thus suggesting that the base-catalyzed mechanism can hardly compete with the nucleophilic route for tertiary alcohols, in accord with Zipse

and co-workers.^[14] The nucleophilic mechanism was also more favorable than the basic route with methanol, but the difference between the energy barriers decreases to only $\Delta E = 2.1$ kcal mol⁻¹ (between **pyr-TS_{MeOH}** and **bas-TS_{MeOH}**), thus suggesting that the two pathways may become competitive for primary alcohols.

The influence of the cyclic/acyclic nature of the substrate was briefly investigated by using methylsuccinic anhydride as a model cyclic carboxylic anhydride (see the Supporting Information). In marked contrast with acetic anhydride, the corresponding acylpyridinium intermediate was about $\Delta E = 5$ kcal mol⁻¹ above the separated reactants. This finding suggests that the nucleophilic pathway is somewhat disfavored for cyclic substrates and that the basic route may become more favorable, at least with primary alcohols. The transition state for the base-catalyzed reaction of methanol, predicted to be $\Delta E = 3$ kcal mol⁻¹ below the pyridinium inter-

mediate, confirmed this hypothesis. From this comparison of carboxylic anhydrides and *O*-carboxylic anhydrides, it is clear that the competition between the nucleophilic and basic pathways is governed by subtle effects, such as the tertiary/primary class of the alcohol and the cyclic/acyclic nature of the substrate.

Conclusion

This computational investigation supports the base-catalyzed mechanism for the DMAP-promoted ROP of lactide and lacOCA. The DMAP-catalyzed acylation of alcohols with acetic anhydride had been shown to proceed preferentially through a nucleophilically activated mechanism that involves acylpyridinium intermediates. In marked contrast, the ring-opening reactions of lactide and lacOCA with alcohols are predicted herein to occur through the activation of the alcohol and with both the traditional stepwise mechanisms, which involve tetrahedral intermediates and the concerted pathway, being conceivable. The critical role of the tertiary/primary class of the alcohol and the cyclic/acyclic nature of the substrate in the competition between the nucleophilic and basic mechanisms is highlighted.

In addition, the optimized intermediates and transition states in the base-catalyzed ring-opening of lactide and lacOCA substantiate the central role of multiple hydrogen bonding and evidence the possibility of DMAP acting as a bifunctional catalyst through its basic nitrogen center and an acidic *ortho*-hydrogen atom. These results further emphasize the potential of bifunctional systems in efficiently promoting ring-opening polymerization and should stimulate the investigation of new organic systems susceptible to cooperative activation of the monomer and propagating moiety.

Experimental Section

Computational studies: The theoretical treatment of the systems included herein was performed by using the density-functional approach^[29] with the B3LYP hybrid functional. Calculations were carried out with the Gaussian 03 series of programs.^[30] All stationary points were optimized at the B3LYP/6-31G(d) level of theory. Only the most stable conformational isomer was considered in the discussion for all intermediates and transition states. The nature of all the stationary points was verified by calculations of the vibrational frequency spectrum, and intrinsic reaction coordinate (IRC) computations^[31] were carried out to ascertain the connectivity of the transition states. The solvent effect of dichloromethane ($\epsilon = 8.93$) was taken into account through PCM/SCRF single-point calculations for the B3LYP/6-31G(d) gas-phase structures.^[32] The reliability of the B3LYP method was assessed by using single-point calculations at the MP2/6-31G(d) level of theory for the reaction of lacOCA with methanol.

Acknowledgements

We are grateful to the CNRS, UPS, UPV/EHU, MEC (Ingenio-Consolidator 2010), and RDR2 cluster "Aller vers une Chimie Eco-compatible" for financial support and to CalMip (CNRS, Toulouse, France) and SGI

IZO-SGIker UPV/EHU for generous allocation of computational resources. C.B. acknowledges the French Ministry "Education Nationale, Enseignement Supérieur, Recherche" for a PhD grant. Helpful discussions with Dr. L. Maron (Toulouse) and Dr. K. Miqueu (Pau) are especially appreciated.

- [1] For general reviews of the applications of PLAs, see: a) J. Lunt, *Polym. Degrad. Stab.* **1998**, *59*, 145–152; b) W. Amass, A. Amass, B. Tighe, *Polym. Int.* **1998**, *47*, 89–144; c) R. E. Drumright, P. R. Gruber, D. E. Henton, *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 1841–1846; d) J. C. Middleton, A. J. Tipton, *Biomaterials* **2000**, *21*, 2335–2346; e) A. Södergard, M. Stolt, *Prog. Polym. Sci.* **2002**, *27*, 1123–1163; f) A. C. Albertsson, I. K. Varma, *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1466–1486; g) R. Auras, B. Harte, S. Selke, *Macromol. Biosci.* **2004**, *4*, 835–864; h) S. Mecking, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1096–1104; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1078–1085; i) C. K. Williams, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1573–1580.
- [2] For recent reviews, see: a) A. P. Dove, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, H. Li, E. C. Hagberg, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick in *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis* (Ed.: S. P. Nolan), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, pp. 275–296; b) D. Bourissou, S. Moebis-Sanchez, B. Martin-Vaca, *C. R. Chim.* **2007**, *10*, 775–794; c) N. E. Kamber, W. Jeong, R. M. Waymouth, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, J. L. Hedrick, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5813–5840.
- [3] F. Nederberg, E. F. Connor, M. Möller, T. Glauser, J. L. Hedrick, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2784–2787; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2712–2715.
- [4] a) G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602–615; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569–583; b) A. Hassner, L. R. Krepski, V. Alexanian, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2069–2076; c) E. F. V. Scriven, *Chem. Soc. Rev.* **1983**, *12*, 129–161; d) C. Grondal, *Synlett* **2003**, *10*, 1568–1569; e) M. R. Heinrich, H. S. Klisa, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4975–4977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4826–4828; f) A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5552–5557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5436–5441; g) C. B. Fischer, S. Xu, H. Zipse, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5779–5784; h) A. Sakakura, K. Kawajiri, T. Ohkubo, Y. Kosugi, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14775–14779.
- [5] a) E. F. Connor, G. W. Nyce, M. Myers, A. Möck, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 914–915; b) G. W. Nyce, J. A. Lamboy, E. F. Connor, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3587–3590; c) G. W. Nyce, T. Glauser, E. F. Connor, A. Möck, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3046–3056; d) G. W. Nyce, S. Csihony, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4073–4079; e) O. Coulembier, A. P. Dove, R. C. Pratt, A. C. Sentman, D. A. Culkin, L. Mespouille, P. Dubois, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5044–5048; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4964–4968; f) S. Csihony, D. A. Culkin, A. C. Sentman, A. P. Dove, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9079–9084; g) A. P. Dove, H. Li, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, D. A. Culkin, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Commun.* **2006**, 2881–2883; h) O. Coulembier, B. G. G. Lohmeijer, A. P. Dove, R. C. Pratt, L. Mespouille, D. A. Culkin, S. J. Benight, P. Dubois, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Macromolecules* **2006**, *39*, 5617–5628; i) A. P. Dove, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, D. A. Culkin, E. C. Hagberg, G. W. Nyce, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Polymer* **2006**, *47*, 4018–4025; j) D. A. Culkin, W. Jeong, S. Csihony, E. D. Gomez, N. P. Balsara, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2681–2684; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2627–2630; k) O. Coulembier, M. K. Kiesewetter, A. Mason, P. Dubois, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4803–4805; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4719–4721.
- [6] D. Bourissou, B. Martín-Vaca, A. Dumitrescu, M. Graullier, F. Lacombe, *Macromolecules* **2005**, *38*, 9993–9998.
- [7] a) A. P. Dove, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13798–13799; b) R. C.

- Pratt, B. G. G. Lohmeijer, D. A. Long, P. N. Pontus Lundberg, A. P. Dove, H. Li, C. G. Wade, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Macromolecules* **2006**, *39*, 7863–7871.
- [8] a) R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, D. A. Long, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4556–4557; b) B. G. G. Lohmeijer, R. C. Pratt, F. Leibfarth, J. W. Logan, D. A. Long, A. P. Dove, F. Nederberg, J. Choi, C. Wade, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Macromolecules* **2006**, *39*, 8574–8583.
- [9] a) L. Zhang, F. Nederberg, J. M. Messman, R. C. Pratt, J. L. Hedrick, C. G. Wade, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12610–12611; b) L. Zhang, F. Nederberg, R. C. Pratt, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, C. G. Wade, *Macromolecules* **2007**, *40*, 4154–4158.
- [10] a) B. J. O’Keefe, M. A. Hillmyer, W. B. Tolman, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 2215–2224; b) O. Dechy-Cabaret, B. Martín-Vaca, D. Bourissou, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6147–6176; c) J. Wu, T. Yu, C. Chen, C. Lin, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *250*, 602–626.
- [11] For theoretical studies on the ROP of lactide promoted by aluminum and stannous complexes, see: a) J. L. Eguiburu, J. Fernandez-Berridi, F. P. Cossío, J. San Roman, *Macromolecules* **1999**, *32*, 8252–8258; b) M. Ryner, K. Stridsberg, A. C. Albertsson, H. Von Schenck, M. Svensson, *Macromolecules* **2001**, *34*, 3877–3881; c) H. von Schenck, M. Ryner, A. C. Albertsson, M. Svensson, *Macromolecules* **2002**, *35*, 1556–1562.
- [12] a) C. Lai, H. M. Lee, C. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6265–6270; for experimental mechanistic studies, see also: b) S. Csihony, G. W. Nyce, A. C. Sentman, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* **2004**, *45*, 319–320; c) M. Movassaghi, M. A. Schmidt, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2453–2456.
- [13] L. Simon, J. M. Goodman, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9656–9662.
- [14] S. Xu, I. Held, B. Kempf, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4751–4757.
- [15] a) O. Thillaye du Boullay, E. Marchal, B. Martín-Vaca, F. P. Cossío, D. Bourissou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16442–16443; b) O. Thillaye du Boullay, C. Bonduelle, B. Martín-Vaca, D. Bourissou, *Chem. Commun.* **2008**, 1786–1788.
- [16] For early studies on the ROP of *O*-carboxylic anhydrides, see: a) I. J. Smith, B. J. Tighe, *Makromol. Chem.* **1981**, *182*, 313–324; b) H. R. Kricheldorf, J. M. Jonté, *Polym. Bulletin* **1983**, *9*, 276–281.
- [17] See the Supporting Information for details.
- [18] These values fit reasonably well with the standard thermodynamic parameters determined experimentally for the ROP of L-lactide: $\Delta H^\circ = -5.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ and $\Delta S^\circ = -9.8 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ at 1 mol L^{-1} in 1,4-dioxane; see: A. Duda, S. Penczek, *Macromolecules* **1990**, *23*, 1636–1639.
- [19] Typical values of the structurally characterized acylpyridinium salts are as follow: N–CO and C=O bond lengths are approximately 1.45 and 1.19 Å, respectively; torsion angles $C_{ortho}NCO$ between the pyridinium ring and C=O skeleton range from 3 to 19°; see: a) C. Lohse, S. Hollenstein, T. Laube, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1679; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1658; b) G. L. Bryant, J. A. King, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1992**, *48*, 2036–2039.
- [20] For general reviews on nonclassical O···H–C hydrogen bonding, see: a) G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 290–296; b) G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 441–449; c) T. Steiner, *Chem. Commun.* **1997**, 727–734; d) T. Steiner, G. R. Desiraju, *Chem. Commun.* **1998**, 891–892; e) T. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 50–80; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48–76; f) G. R. Desiraju, *Chem. Commun.* **2005**, 2995–3001.
- [21] The activation of carbonyl compounds towards hetero-Diels–Alder reactions through nonclassical hydrogen-bonding interactions has recently been substantiated both experimentally and theoretically; see: a) Y. Huang, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9662–9663; b) L. R. Domingo, J. Andrés, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8662–8668; c) V. Polo, L. R. Domingo, J. Andrés, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 10438–10444.
- [22] The terms “basic route” and “base-catalyzed mechanism” refer to the ability of DMAP to activate the initiating/propagating alcohol through N···H–O hydrogen bonding and to transfer the labile proton back to the exocyclic oxygen atom of the monomer.
- [23] A. Williams, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 387–392.
- [24] For experimental and computational studies on the hydrolysis and alcoholysis of carboxylic esters and formates, see: a) S. Ba-Saif, A. K. Luthra, A. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6362–6368; b) S. Ba-Saif, A. K. Luthra, A. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2647–2652; c) J. P. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3941–3949; d) A. Hengge, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6575–6576; e) J. F. Marlier, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5953–5956; f) G. O. Andres, A. B. Pierini, R. H. de Rossi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7650–7656.
- [25] For experimental and theoretical studies on the aminolysis of carboxylic esters and formates, see: a) T. Oie, G. H. Loew, S. K. Burt, J. S. Binkley, R. D. MacElroy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6169–6174; b) L. Wang, H. Zipse, *Liebigs Ann.* **1996**, 1501–1510; c) L. Wang, H. Zipse, *Liebigs Ann.* **1996**, 1511–1522; d) W. Yang, D. G. Drueckhammer, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4133–4136; e) S. Ilieva, B. Galabov, D. G. Musaev, K. Morokuma, H. F. Schaefer, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1496–1502; f) B. Galabov, Y. Atanasov, S. Ilieva, H. F. Schaefer, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 11470–11474.
- [26] α -Lactones are elusive intermediates; see: a) G. L’abbé, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 277–290; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 276–289; b) C. F. Rodriguez, I. H. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 953–957; c) C. F. Rodriguez, I. H. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 959–965; d) J. G. Buchanan, M. H. Charlton, M. F. Mahon, J. J. Robinson, G. D. Ruggiero, I. H. Williams, *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, *15*, 642–646.
- [27] Monoesters of carbonic acids are known to be highly unstable with respect to decarboxylation; see: A. Dibenedetto, M. Aresta, P. Giannoccaro, C. Pastore, I. Pápai, G. Schubert, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 908–913.
- [28] Transition state **TS’3** becomes more stable than **II’2** when the solvent effect is taken into account through PCM/SCRF single-point calculations, so more sophisticated methods would be necessary to reliably assess **II’2** and **TS’3** in dichloromethane; however, whatever the favored mechanism, the ring-opening of **II’1** into **III’** would require only a small activation barrier (**TS’2a** and **TS’2b** are less than $\Delta E = 2 \text{ kcal mol}^{-1}$ higher in energy than **II’1**).
- [29] a) R. G. Parr, W. Yang, *Functional Theory of Atoms and Molecules* (Eds: R. Breslow, J. B. Goodenough), Oxford University Press, New York, **1989**; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652; c) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev.* **1988**, *B37*, 785–789.
- [30] Gaussian 03, Revision B.05, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **2003**.
- [31] a) C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 2154–2156; b) C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523–5527.
- [32] M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **2002**, *117*, 43–54.

Received: February 25, 2008

Published online: April 30, 2008